

Ко-инфекция (ВИЧ/ТБ) и беременность

(обзор литературы и собственные наблюдения)

Викторова Ирина Борисовна

ГБОУ ДПО НГИУВ МЗ РФ,
кафедра фтизиопульмонологии,
г. Новокузнецк

Зими́на Вера Николаевна

ФГБОУ ВПО РУДН,
кафедра туберкулеза,
г. Москва

Ситуация в мире

- ТБ становится одной из ведущих причин заболеваемости и смертности среди женщин репродуктивного возраста:
 1. гормональные изменения во время беременности/родов
 2. низкая доступность медпомощи
 3. эпидемия ВИЧ
- От ТБ погибают ок. 500 000 женщин ежегодно
 - лидирующая причина смертности среди ВИЧ (+)

1. Ribeiro PS, Jacobsen KH, Mathers CD, Garcia-Moreno C. **Priorities for women's health from the Global Burden of Disease study.** Int J Gynaecol Obstet. 2008;102:82–90.
2. Neyrolles O, Quintana-Murci L. **Sexual inequality in tuberculosis.** PLoS Med. 2009;6:e1000199.
3. Mathad J.S. , Gupta A. **Tuberculosis in Pregnant and Postpartum Women: epidemiology, management, and research gaps.** Clin Infect Dis. Dec 1, 2012; 55(11): 1532–1549.

Беременность при ВИЧ/ТБ



- Проблема отсутствует из-за отсутствия пациенток
- **Активный ТБ не более 0,7% среди беременных ВИЧ (+)**



- **Африка, ЮВА, Индия**
- Все имеющиеся научные данные по проблеме представлены по результатам исследований в этих регионах
- Большое количество случаев
- **Активный ТБ до 8% среди беременных ВИЧ (+)**
- Слабая система оказания акушерской помощи в период беременности, родов



- Накопленный опыт пока невелик
- Сочетанная инфекция ВИЧ/ТБ у беременных уже не редкость
- Отсутствуют обобщающие научные данные

Влияние беременности и послеродового периода на течение ТБ

- **Во время беременности** - снижение провоспалительной активности Т-хелперов
 - Стертое течение заболевания (ТБ)
 - Повышение восприимчивости к инфекциям
- **После родов** - увеличение количества и активности Т-хелперов
 - **Риск развития активного ТБ в послеродовой период в 2 раза выше, чем у обычных женщин**
 - клиника и патогенез напоминают ВСВИС у ВИЧ (+) после начала АРВТ

Влияет ли ТБ (моноинфекция) матери на развитие плода и здоровье новорожденного?

N=111

- **Беременность +ТБ (лечение по стандарту)**

N=51

- **Беременность без ТБ**

N=51

- **ТБ без беременности (лечение по стандарту)**

Не выявлено отличий по частоте встречаемости :

1. преждевременных родов;
2. акушерских осложнений;
3. низкого веса новорожденного;
4. аномалий развития у детей;
5. исходов лечения туберкулеза и частоте рецидивов у матерей *(длительность наблюдения 5 лет)*

Влияние сроков начала лечения ТБ у матери (моноинфекция) на развитие плода и здоровье новорожденного

Поздняя диагностика ТБ у беременной (ПТТ начата с 25-36 недель)

- **Достоверно чаще отмечены:**
 - Смертность новорожденных
 - Преждевременные роды
 - Малый вес новорожденных

Своевременная диагностика ТБ у беременной (ПТТ начата ранее 25 недель)

- Акушерские осложнения и последствия для плода не выше общепопуляционных

Эпидемия ВИЧ/ТБ

- **Изменение ситуации**

1. **Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome.** American Journal of Perinatology. 1998; 15 (5):303–306.
2. Tripaty S.N., Tripaty S.N. **Tuberculosis and pregnancy.** Int J Gynaecol Obstet , 2003 Mar;80(3):247-53.

ТБ/ВИЧ + беременность: прогноз для женщины и ребенка

- A. Беременные женщины с ВИЧ/ТБ в 2,5 раза чаще передают ВИЧ детям, чем женщины с ВИЧ без ТБ*
- B. Развитие ТБ у ВИЧ-инфицированной беременной увеличивает материнскую смертность в 2-3 раза, а младенческую в 3-4 раза по сравнению с ВИЧ-инфицированными женщинами без ТБ**
- C. Дети рожденные от ТБ/ВИЧ чаще имеют низкий вес****
- D. Дети в возрасте до 1 года, рожденные от женщин с ВИЧ/ТБ, в 24 раза чаще заболевают туберкулезом в сравнении с младенцами от женщин с ВИЧ-инфекцией без ТБ***
- E. При развитии активного ТБ в 1-й год жизни у ребенка от ТБ/ВИЧ матери выше риск смерти****
 - в сравнении с детьми от матери с моноинфекцией (ТБ)

1. ***Maternal tuberculosis: a risk factor for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus.** Journal of Infectious Diseases . 2011; 203 (3):358–363 (ИНДИЯ)
2. ****Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005.** Clin Infect Dis. 2007; 45 :241–49. (ИНДИЯ)
3. *****High incidence of tuberculosis among HIV-infected infants: evidence from a South African population-based study highlights the need for improved tuberculosis control strategies.** Clinical Infectious Diseases . 2009; 48 (1):108–114. (ЮАР)
4. *****Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV-1 co-infection in Durban, South Africa.** AIDS. 2001 Sept; 15 :1857–63. (ЮАР)
5. ******Tuberculosis in Pregnant and Postpartum Women: Epidemiology, Management, and Research Gaps.** Clin Infect Dis. Dec 1, 2012; 55(11): 1532–1549. (ОБЗОР)

Вертикальная передача ТБ

- В перинатальном периоде (врожденный туберкулез) возникает редко
 - Аспирация околоплодных вод
 - **Гематогенно трансплацентарно**
- За последние годы в Российской научной литературе опубликованы **два случая врожденного ТБ***
 - 1 случай врожденного ТБ в республике Казахстан, 2012 г. **
 - исследование в ЮАР выявило врожденный ТБ у 16% новорожденных вне зависимости от ВИЧ-статуса матери ***
 - 82 ВИЧ(+) и 25 ВИЧ(-) женщин

1. *Богданова Е.В., Киселевич О.К., Юсубова А.Н. и др. **Врожденный туберкулез**// Туберкулез и болезни легких, 2012, №1, с.54-59.
2. *Лютинина Е.И., Манеров Ф.К. **Случай врожденного туберкулеза**//Туберкулез и болезни легких, 2014, №3, с. 64-66
3. ** Сапаргалиева А.Д., Гринберг В.Б., Гончарова А.В. И др. **Случаи смерти детей при первичном туберкулезе** // Сб. материалов конференции «Эффективное решение проблемы ТБ: от научной идеи к медицинской практике», Новосибирск, 2014, с.202-204.
4. *** Pillay T., Sturm A.W., Khan M. et al. **Vertical transmission of Mycobacterium tuberculosis in KwaZulu Natal: impact of HIV-1 co-infection.** Int J Tuberc Lung Dis.- 2004 Jan;8(1):59-69.

Диагностика ТБ у ВИЧ (+) во время беременности

- Обязательное внеочередное ФГ обследование лиц, проживающих с беременными
- **Симптомы, заставляющие заподозрить ТБ у беременной женщины с ВИЧ-инфекцией:**
 1. лихорадка
 2. потливость
 3. малая прибавка веса/снижение веса
 4. кашель
 5. увеличение и воспаление периферических лимфатических узлов
 - высокая ПЦОР этих симптомов - 97%*
 - низкие чувствительность и специфичность каждого из симптомов (<75%)**

1. *Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, et al. **Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies.** PLoS Med. 2011;8:e1000391.
2. **Gupta A, Chandrasekhar A, Gupte N, et al. **Symptom screening among HIV-infected pregnant women is acceptable and has high negative predictive value for active tuberculosis.** Clin Infect Dis.2011;53:1015–8.

Диагностика ТБ при ВИЧ-инфекции во время беременности

Основные методы диагностики:

- 1. Исследование мокроты на КУМ/МБТ (бактериоскопия и посев, серия как минимум из трех анализов);**
- 2. МГМ - поиск ДНК МБТ в мокроте методом ПЦР**
 - необходимо обязательно включать в минимум диагностического обследования при подозрении на туберкулез у беременных
- 3. Рентгенологическое исследование**
 - при веских аргументах может выполняться при любом сроке беременности под прикрытием живота фартуком из просвинцованной резины

Туберкулинодиагностика и IGRA-тесты

- Для выявления активного ТБ у беременных с факторами риска (ВИЧ, ПИН) в странах с низким бременем ТБ
- Для отбора на ХП в странах с высоким бременем ТБ/ВИЧ

Противотуберкулезные препараты при беременности

(Рекомендации U.S. Food and Drug Administration)

Лекарственный препарат	Класс
АМК/КЛ и Рифабутин	B
Пиразинамид	C
Этамбутол	C
Капреомицин	C
Фторхинолоны	C
Этионамид	C
Циклосерин	C
ПАСК	C
Изониазид	C
Рифампицин	C
Стрептомицин, канамицин, амикацин	D

• Классы безопасности, FDA:

- **A** - безопасность установлена в ходе клинических испытаний на людях;
- **B** - исходя из результатов исследований на животных, препарат расценивают как **предположительно безопасный**;
- **C** - степень безопасности не определена, клинические испытания на людях не были проведены, а испытания на животных показали некоторые неблагоприятные воздействия, **однако польза применения препарата > возможного риска во время беременности**;
- **D** - препарат небезопасен, существует **риск, который может быть оправдан только в конкретной клинической ситуации**.
- **X** - препарата небезопасен, применение во время беременности противопоказано

Лечение ТБ при ВИЧ (+) и беременности

- Наиболее неблагоприятным для плода является назначение АБП в первом триместре беременности
- **Однако нелеченый ТБ у пациентки с ВИЧ (+) представляет большую опасность для матери и плода, чем возможный риск проведения противотуберкулезной терапии***
- Лечение должно быть назначено сразу, как только установлен диагноз туберкулеза
 - HREZ
 - При ВИЧ-инфекции рекомендуется включение в схему Z (в отличие от ВИЧ (-))
 - ИАТLD, BTS, ATS, WHO
 - Польза Z > возможного риска
 - S противопоказан!
- **АРВТ** – после начала ХТ ТБ и оценки CD4 лимфоцитов
 - АРВТ вне зависимости от срока беременности

ЛУ/МЛУ ТБ/ВИЧ и беременность

- Лечение АБП резерва может быть отложено до второго триместра
 - через консилиум/ВК
- Незамедлительное начало лечения возможно только при тяжелом состоянии пациентки/прогрессирующем течении ТБ
 - консилиум с оценкой риска и пользы для матери и плода
- Если принимается решение о проведении ХТ, то назначают пероральные препараты
 - назначение инъекционных препаратов – после родов
- **МЛУ ТБ (Перу, 2009), 38 беременных женщин***
 - 60% излечение, 13% смерть, 13% отрыв, 2% неудача
 - **Ни одного тератогенного эффекта**
 - **Акушерская патология сопоставима с общей популяцией**

1. **Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement** Eur Respir J. Jul 2014; 44(1): 23–63.
2. Tabarsi P, Moradi A, Baghaei P et al. **Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy.** Int J Tuberc Lung Dis. 2011 Apr; 15(4):547-50
3. *Palacios E, Dallman R, Muñoz M. **Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru.** Clin Infect Dis. 2009;48:1413–9

Профилактика ТБ при беременности у ВИЧ (+)

- Отсутствие ХП при ВИЧ (+) и беременности приводит к повышению риска ТБ, материнской и младенческой смертности *
- 6-9 Н 300 мг/сутки + пиридоксин 25 мг/сутки для стран с низким бременем ТБ (CDC)**
- 6-36 Н 300 мг/сутки + пиридоксин 25 мг/сутки для стран с высоким бременем ТБ***
 - на примере 106 беременных женщин с ВИЧ-инфекцией показана безопасность длительного применения Н в сочетании с АРВТ
 - Н применялся до и во время беременности

1. * Gupta A., Navak U., Ram M. **Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005.** Clin Infect Dis 2007 Jul 15;45(2):241-9. (ИНДИЯ)
2. **Centers for Disease Control and Prevention. **Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers.** Available at: <http://www.cdc.gov/tb/publications/LTBI/treatment.htm>. Accessed 28 March 2012. (США)
3. ***Taylor A.W., Mosimaneotsile D., Mathebula U. et al. **Pregnancy outcomes in HIV-infected women receiving long-term isoniazid prophylaxis for tuberculosis and antiretroviral therapy.** Infect. Dis. Odstet. Gynecol. - 2013:195637. (БОТСВАНА)

Прерывание беременности при активном ТБ. Нормативные документы и реальная практика.

- В XIX веке пациенткам с ТБ рекомендовали беременность для улучшения течения ТБ *
- С начала XX века - рекомендации по прерыванию беременности пациенткам с ТБ **
- **Приказ № 736 Минздрава РФ от 05.12.2007 г.: «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности»**
- **Прерывание беременности** показано
 - активный ТБ любой локализации (легочный и внелегочный).
- **Относительные противопоказания:**
 - милиарный ТБ, ТБ менингит
 - высока вероятность прогрессирования, утяжеления течения ТБ вплоть до летального исхода
- Сегодня в мире не обсуждается строгая необходимость прерывания беременности в связи с ТБ, так как считается, что **беременность**
 - A. не является противопоказанием для лечения активного туберкулеза
 - B. поэтому нет показаний для ее прерывания

1. *Snider D **Pregnancy and tuberculosis**. Chest. 1984 Sep; 86(3 Suppl):10S-13S.

2. ** Vallejo JG, Starke JR **Tuberculosis and pregnancy**. Clin Chest Med. 1992 Dec; 13(4):693-707.

3. **Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement** Eur Respir J. Jul 2014; 44(1): 23–63.

4. Tabarsi P, Moradi A, Baghaei P et al. **Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy**. Int J Tuberc Lung Dis. 2011 Apr; 15(4):547-50

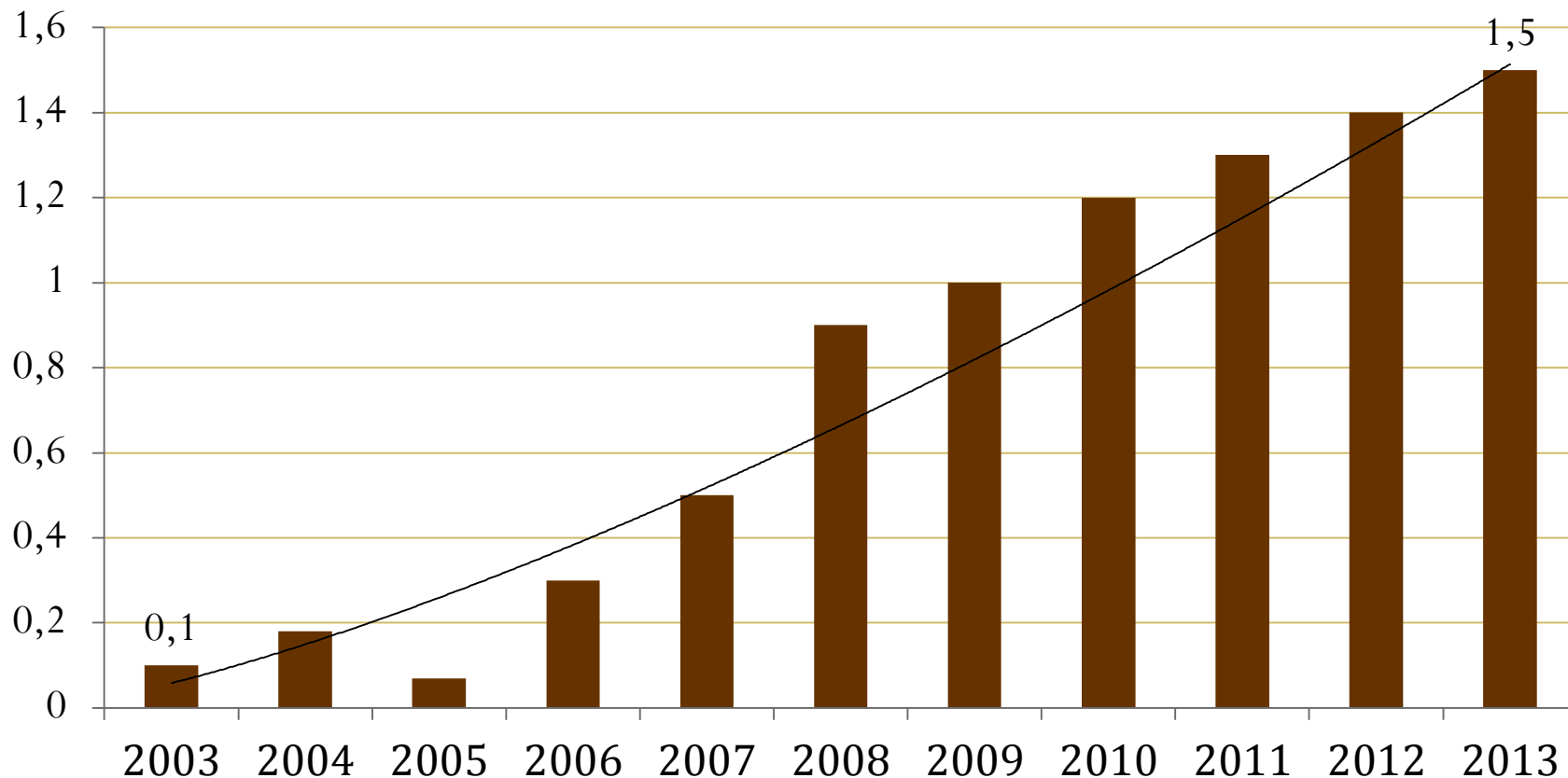
5. Palacios E, Dallman R, Muñoz M. **Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru**. Clin Infect Dis. 2009;48:1413–9

ТБ + ВИЧ + беременность

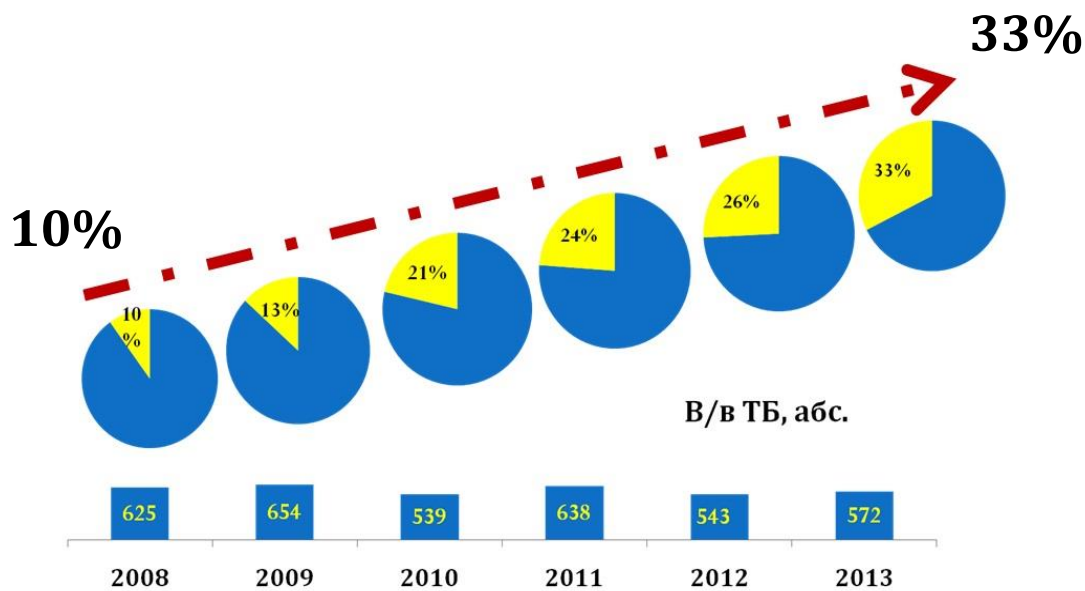
Течение беременности, родов и перинатальных исходов у
11 ВИЧ-инфицированных женщин с активным туберкулезом, поступивших в родильный дом МНПЦ БТ,
г. Москва, в 2010-2011 гг.

- Не выявлено случаев материнской и младенческой смерти
- 8 пар мать-ребенок получили трехэтапную вертикальную профилактику передачи ВИЧ.
- Все дети родились живыми, с оценкой по шкале Апгар от 6 до 9 баллов
- При рентгенологическом обследовании в раннем послеродовом периоде ухудшение течения туберкулезного процесса отмечено у двух женщин с МЛУ МБТ
- В остальных случаях изменения в легких были стабильными или с положительной динамикой

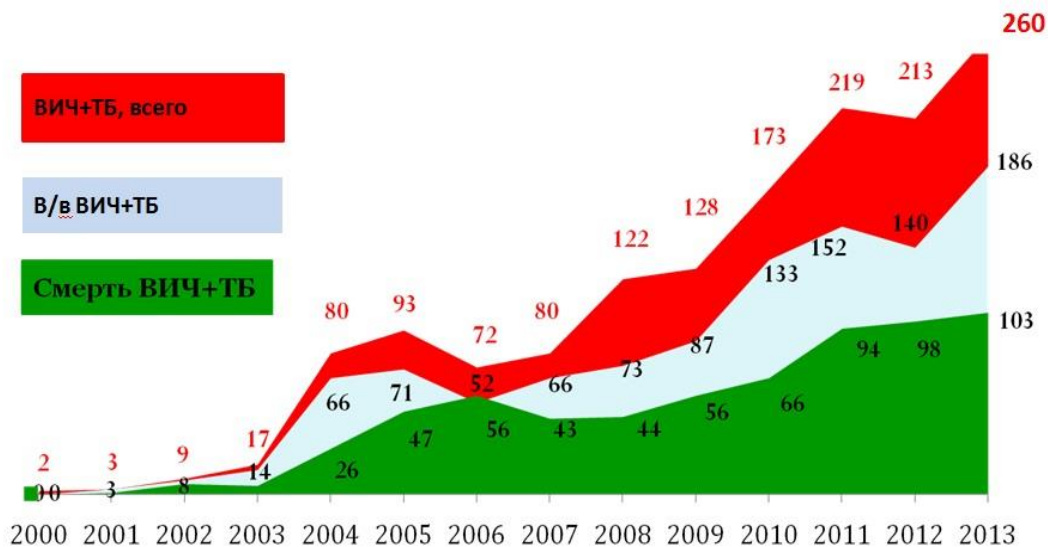
Доля беременных с ВИЧ-инфекцией среди общего количества беременных женщин, г. Новокузнецк, 2003 -2013 гг.



- ЛЖВ - 1,1% населения КО (2,8 млн. чел)
- ЛЖВ - 1,5% населения г. Новокузнецка (550 тыс. чел.)



**Вклад ВИЧ (+) в
заболеваемость ТБ,
г. Новокузнецк**



**Эпидситуация по
ВИЧ/ТБ в
г. Новокузнецке**

ТБ + ВИЧ + беременность

Изучены течение беременности, родов и перинатальных исходов у

13 ВИЧ-инфицированных женщин с активным ТБ,

находившихся под наблюдением ГКУЗ КО НКПТД,

г. Новокузнецк, 2011-2013 гг.

3 – прерывание беременности

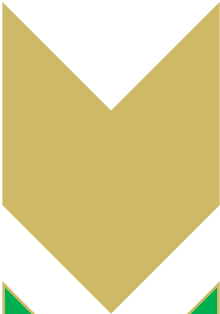
1 – смерть до родов от ВИЧ-ассоциированного генерализованного ТБ с перфорацией язв кишечника, ТБ перитонитом

9 – роды, в том числе:


- 1 - смерть в послеродовом периоде (4-е сутки) от прогрессирующего ВИЧ-ассоциированного генерализованного ТБ
- 1 женщина умерла через 10 мес. после родов (В 20.8)
- 1 - обострение ТБ после родов
- 2 - стабилизация ТБ на фоне лечения, переход в хроническую форму
- 3 - клиническое излечение
- 1 - на лечении

Тавровская В.И., Ханин А.Л. и др. **ТБ, беременность и ВИЧ-инфекция (локальная ситуация и большие проблемы)**// Сб. материалов конференции «Эффективное решение проблемы ТБ: от научной идеи к медицинской практике», Новосибирск, 2014, С.-224-227.

Ко-инфекция и беременность. Итоги.

- 
- Точных эпидемиологических данных о заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин в РФ нет

- 
- Однако подобная клиническая ситуация встречается все чаще

- 
- Требуется очень взвешенного междисциплинарного подхода (акушер -гинеколог, фтизиатр, инфекционист, организатор здравоохранения)

- 
- **Очевидна необходимость дальнейшего изучения проблемы**



Благодарим за Ваше внимание!