

Туберкулез у больных ВИЧ – инфекцией

(профилактика, клиника, диагностика, лечение)

Пермь, 21 января 2015 г.

Зими́на В.Н.

*Кафедра инфекционных болезней с курсом
эпидемиологии и туберкулеза РУДН*

При поддержке компании Janssen, фармацевтическое
подразделение ООО «Johnson & Johnson»

Впервые выявленные случаи туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в РФ, 1999-2013 гг. (включая ФСИН с 2007 г.)



Доля впервые выявленных больных ВИЧ/ТБ среди всех впервые
выявленных больных туберкулезом
в федеральных округах РФ, зарегистрированных в 2013 году



Основные мероприятия по предупреждению распространения ТБ/ВИЧ в РФ

- Профилактика ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией
- Своевременное выявление у больных ВИЧ-инфекцией
- Качественная этиологическая диагностика ТБ у больных ВИЧ-инфекцией
- Лечение больных ТБ/ВИЧ по общим принципам лечения туберкулеза с учетом лекарственных взаимодействий
- Взаимодействие противотуберкулезной службы и центров СПИД. Мультидисциплинарный подход к ведению больного ТБ/ВИЧ.

Профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

- Своевременное начало лечения ВИЧ-инфекции. Раннее назначение АРВТ до развития выраженного иммунодефицита и вторичных заболеваний
- Превентивное лечение латентной туберкулезной инфекции противотуберкулезными препаратами (химиопрофилактика)
- Неспецифическая профилактика туберкулеза (работа в очаге)
- Инфекционный противотуберкулезный контроль.
- Уменьшение резервуара туберкулезной инфекции за счет ранней и быстрой диагностики и эффективного лечения больных туберкулезом

Химиопрофилактика ТБ у ЛЖВ

(Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ, 2013)

- Профилактическое лечение изониазидом как минимум в течение 6 месяцев должны получать взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, независимо от степени их иммунодефицита, включая лиц, получающих АРВТ и беременных женщин
(сильная рекомендация, А);
- ЛЖВ, имеющие положительные результаты реакции Манту или IGRА-теста, в наибольшей степени выигрывают от получения профилактического лечения; однако их постановка не является обязательным условием для начала профилактического противотуберкулезного лечения
(сильная рекомендация, В);
- Проведение ХП ТБ является ключевым компонентом противотуберкулезной помощи у ЛЖВ. Национальные программы по ВИЧ/СПИДу и службы по лечению и помощи при ВИЧ-инфекции должны нести ответственность за проведение такого лечения
(сильная рекомендация, С).

Химиопрофилактика ТБ у ЛЖВ

(СП 3.1.2.3114-13)

XIII. Профилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных

- 13.1. Специализированными медицинскими организациями по профилактике и борьбе со СПИДом обеспечивается проведение химиопрофилактики туберкулеза у взрослых ВИЧ-инфицированных лиц в установленном порядке;
- 13.2. Химиопрофилактика туберкулеза проводится всем ВИЧ-инфицированным лицам вне зависимости от степени иммуносупрессии и результата диаскинтеста/реакции Манту при уверенном исключении активного туберкулеза.

Нерешенные вопросы по ХП ТБ:

- ХП для контактов из известного МЛУ –очага?
- Оптимальная длительность ХП?
- Целесообразно ли назначать ХП ТБ больным ВИЧ-инфекцией при количестве CD4+лимфоцитов более 500 клеток/мкл
- Неизвестна эффективность ХП изониазидом в регионах с высоким бременем МЛУ , к коим относится РФ.



Региональные научные исследования по проблеме



Национальные научно обоснованные режимы ХП ТБ у ЛЖВ

Диагностика ТБ у больных ВИЧ-инфекцией

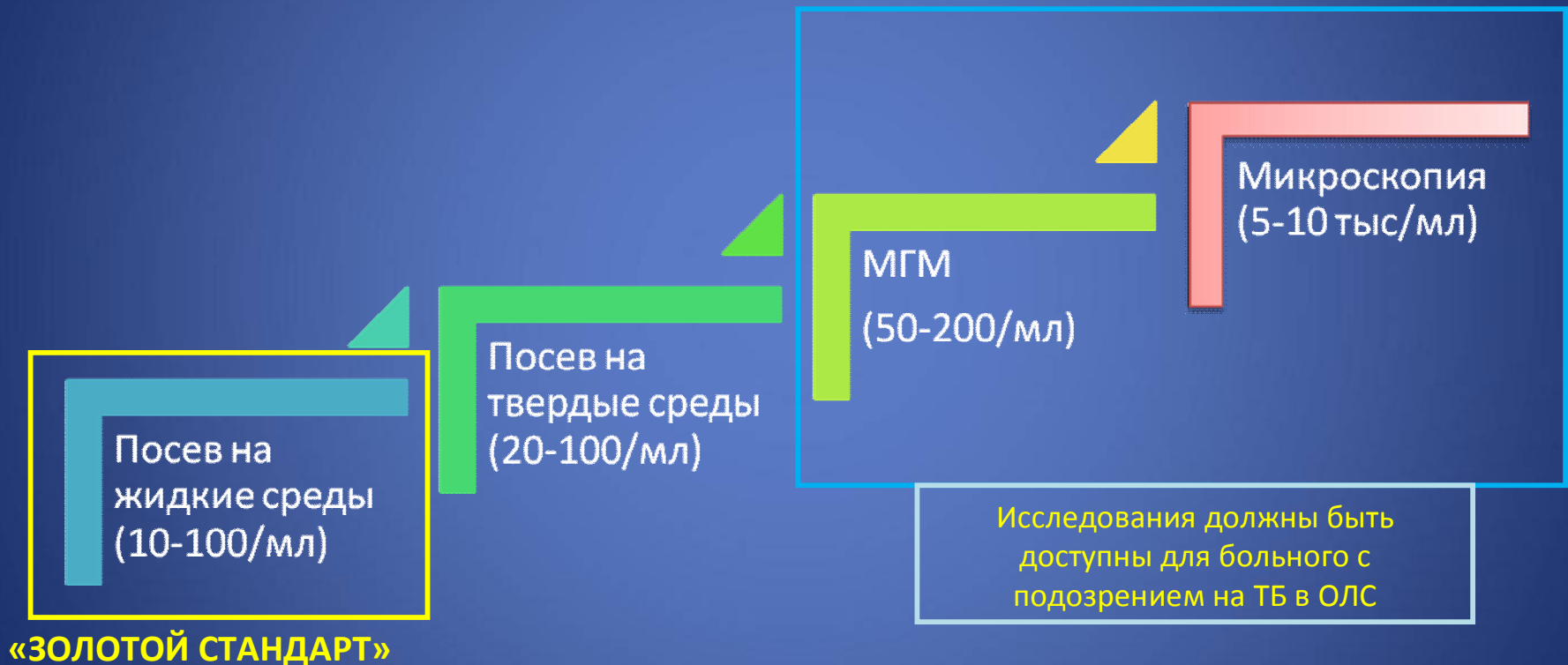
(выявление по обращаемости)

Алгоритм этиологической диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией



У больных ВИЧ/ТБ исследование мокроты или другого диагностического материала в обязательном порядке должно включать МГМ с возможностью детекции возбудителя и определения ЛУ как минимум к рифампицину.

Чувствительность различных тестов для выявления КУМ/МБТ



Дополнительные тесты для выявления МБТ, актуальные для пациентов ВИЧ-и/ТБ

— Гемокультивирование крови (посев крови на МБТ):

Целесообразно выполнение только у больных с уровнем CD4 – менее 50-100 клеток/мкл;

Недостаток– необходимо наличие специального анализатора для выделения гемокультур микобактерий



Mycobacteraemia among patients in Johannesburg, South Africa: 2003-2008

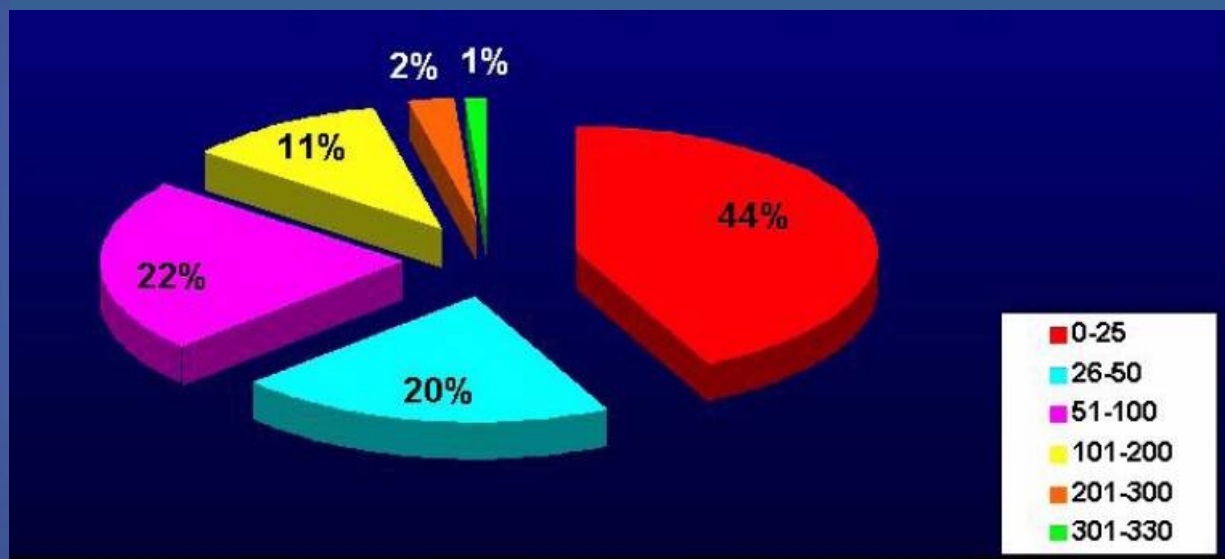


CN Beylis^{1, 3}, J Thomas^{2, 3}, A Karstaedt^{2, 3}



¹Mycobacteriology Referral Laboratory, National Health Laboratory Service, Johannesburg; ²Department of Medicine, Chris Hani Baragwanath Hospital, Soweto, Johannesburg; ³University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

Доля больных ВИЧ/ТБ с положительным посевом крови на МБТ в зависимости от количества CD4+лимфоцитов (бактериологический анализатор *BACTEC*)



Доля больных ВИЧ/ТБ с МБТ(+) в крови – 19%

Медиана CD4 у больных с МБТ(-) в крови – 122 клеток/мкл

Медиана CD4 у больных с МБТ(+) в крови – 33 клеток/мкл

Медиана CD4 у больных с МАС(+) в крови – 16 клеток/мкл

25% больных с микобактериемией умерли в течение 7 суток госпитализации

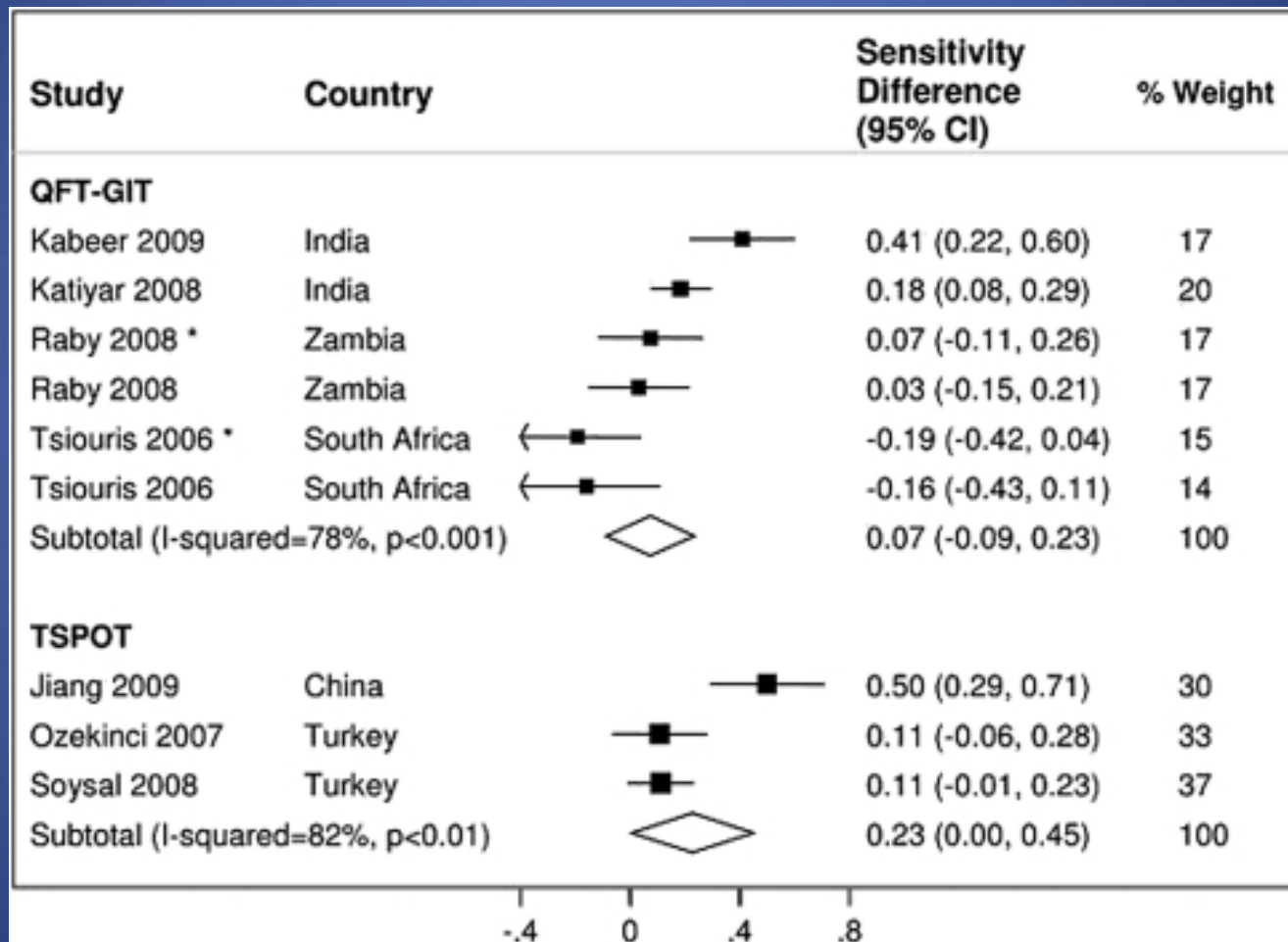
Тесты, характеризующие ГЗТ на МБТ не помогают в установке диагноза ТБ у больных ВИЧ-инфекцией

- Кожная туберкулиновая чувствительность (реакция на пробу Манту с 2 ТЕ) снижается пропорционально иммунодефициту
- Чувствительность диаскинтеста и IGRA-тестов так же коррелирует со степенью иммуносупрессии
- При этом !!! даже наличие положительного результата этих тестов не позволяет дифференцировать латентную туберкулезную инфекцию от заболевания

Информативность IGRA-тестов для диагностики туберкулеза легких у взрослых пациентов в странах с низким и средним уровнем дохода: систематический обзор и мета-анализ (2011 г.)

- тесты продемонстрировали чувствительность в диапазоне 69% -83% (а для ВИЧ-инфицированных пациентов - 60-70%) и специфичность 52% -61% для диагностики активного туберкулеза;
- другими словами, примерно у 1 из 4 пациентов (и у 1 из 3 среди ВИЧ-инфицированных) с подтвержденным диагнозом туберкулеза (культуральным методом) можно ожидать отрицательные результаты IGRA-тестов ;
- специфичность IGRA-тестов для диагностики туберкулеза оказалась низкой, независимо от ВИЧ-статуса. Предположительно 1 из 2 пациентов без активного туберкулеза будет иметь положительные результаты теста.

Мета-анализ (2011 г.) показывает отсутствие различий в чувствительности IGRA-тестов и реакции Манту в диагностике активного туберкулеза



Interferon-γ Release Assays for Active Pulmonary Tuberculosis Diagnosis in Adults in Low- and Middle-Income Countries: Systematic Review and Meta-analysis. J Infect Dis Nov 15, 2011; 204(Suppl 4): S1120–S1129.

Лечение ко-инфекции (ВИЧи-ТБ)

Какой выбрать режим противотуберкулезной терапии у больного ВИЧ-инфекцией?

Выбор режима должен быть основан на данных о лекарственной чувствительности МБТ к ИР на основании результатов ускоренных методов ТЛЧ

Режимы без данных ТЛЧ должны быть не правилом, а исключением.

При ином подходе болезнь рискует стать летальной до назначения адекватной противотуберкулезной терапии



Частота выявления МЛУ-ТБ у впервые выявленных больных и пациентов с рецидивом туберкулеза в Кемеровской области

- Изучены результаты ТЛЧ у в/в больных (2009-2013 гг.)

ТБ/ВИЧ – 684 чел.

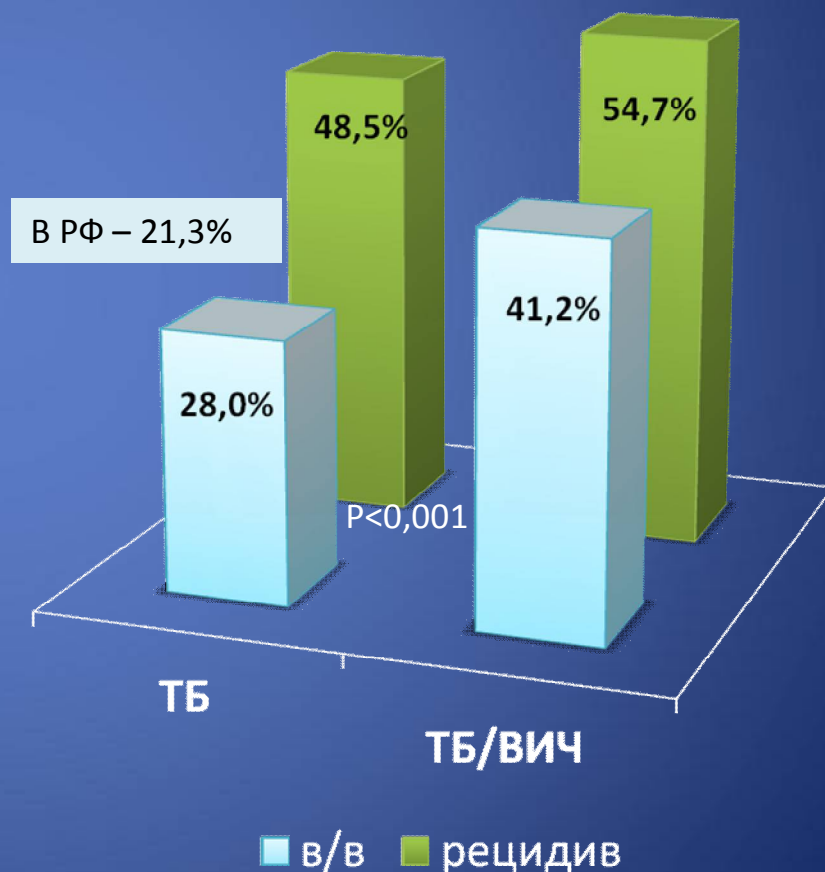
ТБ – 4681 чел.

- Изучены результаты ТЛЧ у больных с рецидивом

(2009-2013 гг.)

ТБ/ВИЧ – 96 чел.

ТБ – 670 чел.



Режимы химиотерапии и комбинации противотуберкулезных препаратов

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
I	3 H Rb/R Z E	6 H Rb/R E [Z] 9* H Rb/R E [Z]
II	3 Km /Am [Cm] Rb/R Z Fq [E] [Pto/Eto]	9 Rb/R Z Fq [E] [Pto/Eto]
III	3 H Rb/R Z E	6 H Rb/R E [Z] 9* H Rb/R E [Z]
IV	8Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [Km/Am] [E] [Mfx] [Bq**]	10-18Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [E] [Mfx]
V	8CmMfxZCs/TrdPAS Lzd[Bq**] [E] [Pto/Eto][AmxImp Mp]	12-18 Mfx Z Cs/Trd PAS [Lzd] [E] [Pto/Eto][AmxIm Mp]

Примечания.

*при туберкулёзном менингоэнцефалите, костно-суставном туберкулёзе и генерализованном туберкулезе (поражение трех локализаций и более).

**Bq назначается на 6 месяцев.

Отличия от терапии больных моноинфекцией ТБ:

1. ОКЛ при ЛЧ ТБ – 9 месяцев (D);
2. Из препаратов группы рифампицинов предпочтение отдать рифабутину (А);
3. При АРВТ не рекомендовано использовать кларитромицин для лечения ШЛУ ТБ (выраженные лекарственные взаимодействия с рядом АРВП);
4. При АРВТ с осторожностью применять бедаквилин (не изучены лекарственные взаимодействия с АРВП)



Общероссийская общественная организация
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ФТИЗИАТРОВ»

Федеральные клинические
рекомендации
по диагностике и лечению
туберкулеза у больных
ВИЧ-инфекцией

Москва
2014

Когда присоединять АРВТ?

АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом Рекомендации ВОЗ, CDC, EACS

CD4-лимфоциты, клеток/мкл	Когда начинать АРВТ?
Менее 100	Как можно быстрее (через 2-3 недели начала ПТТ)
100-350	Как можно быстрее, однако можно подождать завершения интенсивной фазы терапии ТБ (2 месяца), особенно когда имеют место проблемы с лекарственным взаимодействием, приверженностью лечению и токсичностью препаратов.
Более 350 *	В период интенсивной фазы лечения туберкулеза (2-3 месяца)

Сильная рекомендация, качество научных данных низкое**

Рекомендации Российского научного общества инфекционистов, 2013

CD4-лимфоциты, клетки/мм3	Когда начинать АРВТ?
<100	После того как ПТТ будет хорошо переноситься, как можно раньше (в течение 2-3 недель) присоединяют АРВТ
100–350	В течение 2 месяцев (возможно после окончания интенсивной фазы ПТТ). При снижении количества CD4-лимфоцитов <100 кл/мкл АРВТ назначают незамедлительно
>350	Если на фоне ПТТ количество CD4-клеток становится <350 кл/мкл. Присоединить АРВТ после ОКЛ вне зависимости от количества CD4-клеток (профилактика рецидива ТБ)

Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией //Эпидемиология и инфекционные болезни, актуальные вопросы, 2014.- №6, приложение. - С.1-48.

Федеральные клинические протоколы по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

http://roftb.ru/netcot_files/doks/rerr.pdf

Предпочтительная схема АРВТ для лечения больных ВИЧ-инфекцией, страдающих туберкулезом

эфавиренз

+

фосфазид или абакавир, или тенофовир, или зидовудин

+

ламивудин, или эмтрицитабин

Сложности одновременного применения противотуберкулёзной и антиретровирусной терапии

- Индукция ферментной системы цитохрома P450 **рифампицином** вызывает снижение концентрации препаратов группы ингибиторов протеазы и, в некоторой степени, ННИОТ.
- Индукция фермента UGT1A1 (уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы) **рифампицином** вызывает снижение концентрации препарата ингибитора интегразы (Ралтегравира)

Взаимодействие препаратов группы рифампицина и антиретровирусных препаратов

- Препараты группы Рифампицина различаются по своей активности индукции CYP450¹
 - Рифампицин – наиболее активен
 - Рифапентин - средняя активность
 - Рифабутин – менее активен
- Рифабутин обладает сопоставимой активностью с рифампицином по воздействию на МБТ*
- Рифабутин можно использовать совместно со всеми ИП и со всеми ННИОТ, а также с ИИ ВИЧ и препаратами, блокирующими присоединение ВИЧ к клетке **

* *Rifabutin for treating pulmonary tuberculosis (Review) 2 Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.*

** *Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ, 2012*

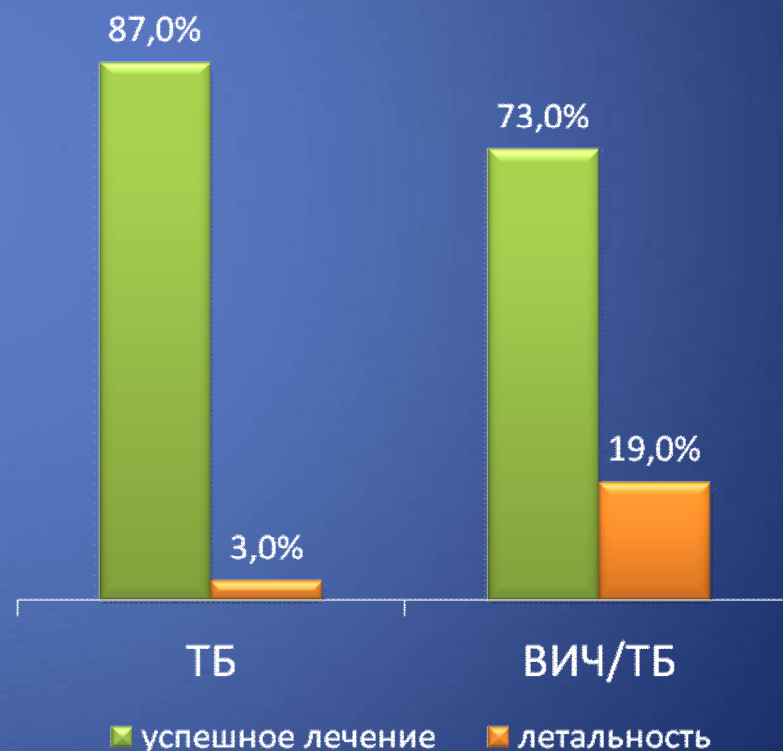
Эффективность лечения ТБ у больных ВИЧ-инфекцией

(по данным глобального отчета ВОЗ 2011 и 2013 гг.)

81 страна; когорта за 2009 г.
(21% от всех случаев ВИЧ/ТБ в мире)



96 стран; когорта за 2011 г.
(58% от всех случаев ВИЧ/ТБ в мире)



Global tuberculosis control: WHO report 2011, WHO/HTM/TB/2011.16, 246 p

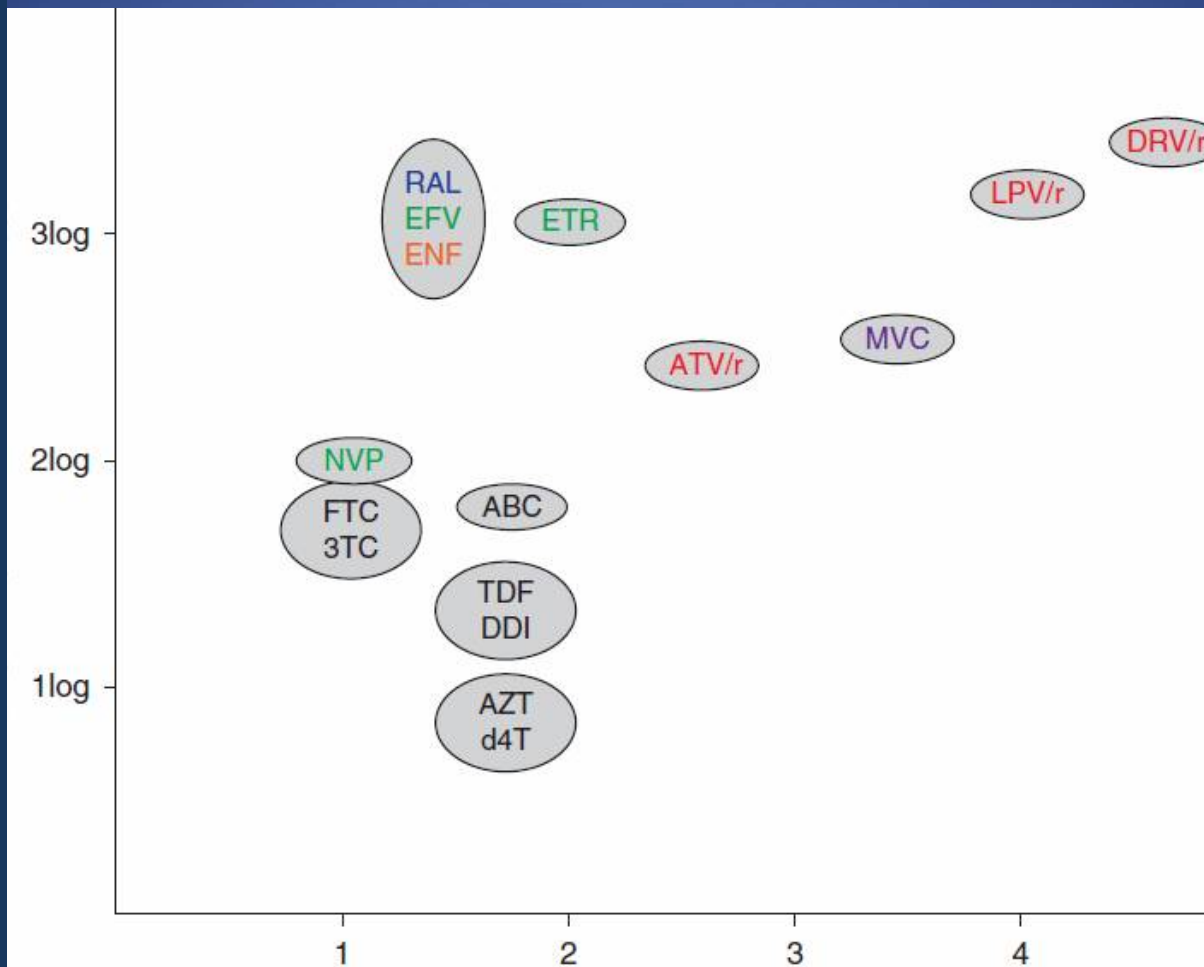
Global tuberculosis control: WHO report 2013, 289 p

Основные причины неэффективного лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией:

1. Несвоевременная диагностика ТБ
2. Неадекватные режимы ПТТ и АРТ
3. Низкая приверженность к лечению: отказ от лечения или систематические нарушения режима
- 4. Значительная доля больных ВИЧ/ТБ в России кратковременно принимали АРВТ до развития туберкулеза и прервали ее. Такие пациенты имеют высокий риск резистентности ВИЧ**
- 5. Исходно низкое количество CD4-лимфоцитов. Как следствие, длительный «уязвимый период» для присоединения других вторичных заболеваний**

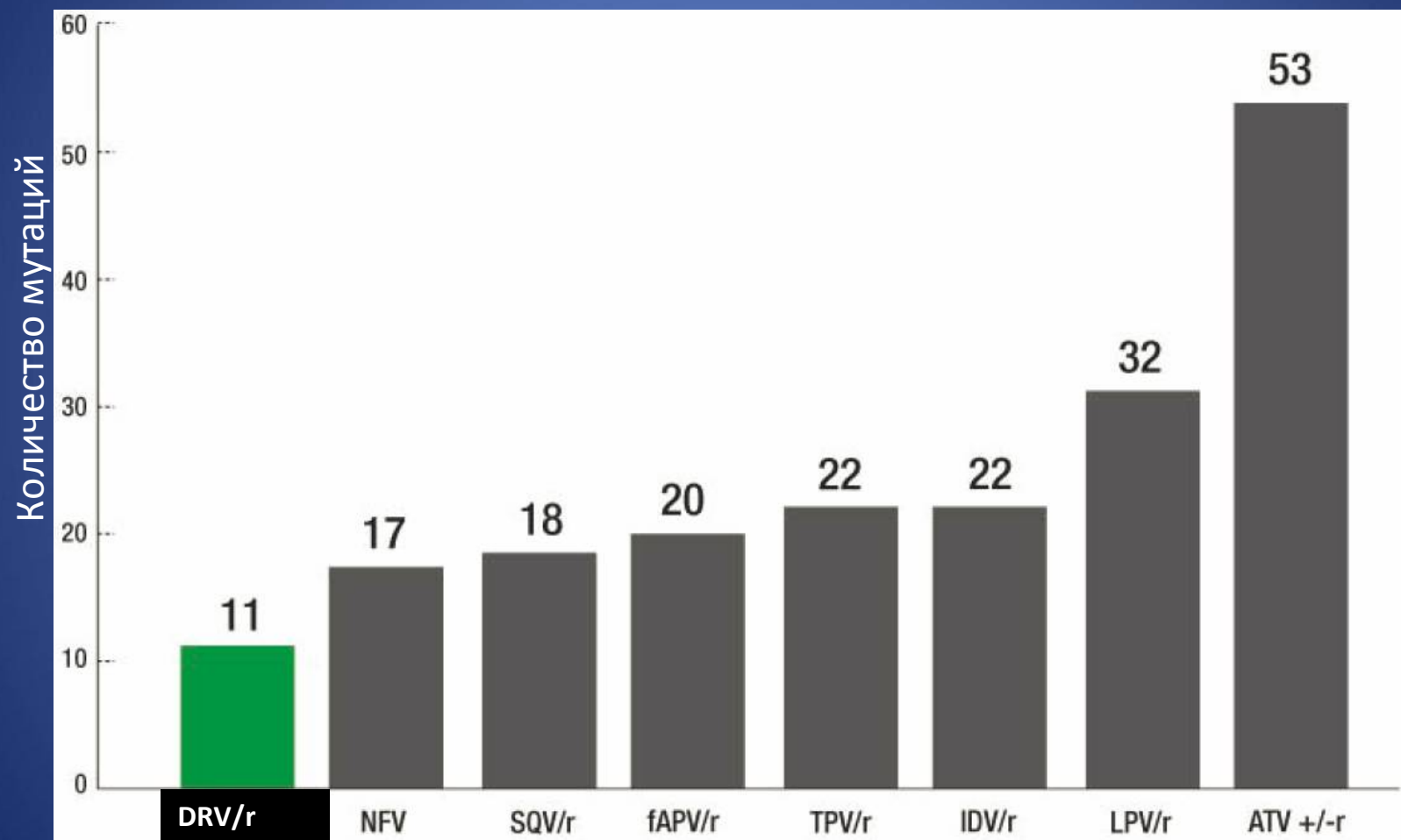
Распределение резистентности к ВИЧ по группам АРВТ

Эффективность воздействия
(изменение \log вирусной
нагрузки при монотерапии)



Генетический барьер резистентности (примерное число мутаций, которое необходимо для того, чтоб к препарату развилась резистентность)

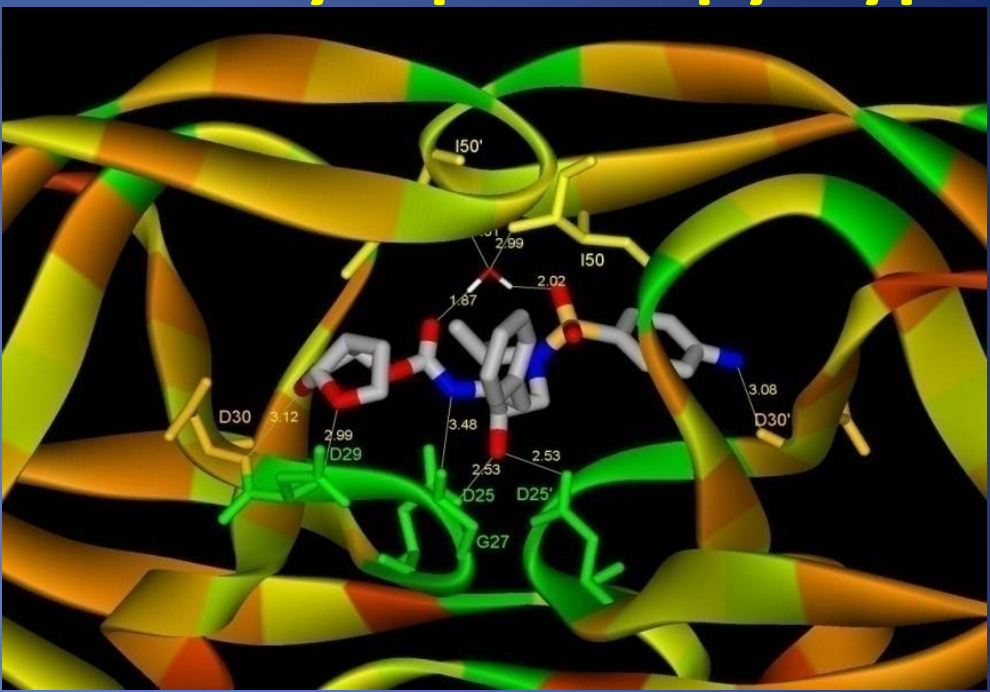
Количество мутаций гена протеазы связанных с резистентностью к ингибиторам протеазам (2011 ISA-USA)



Презиста® – высокий генетический барьер к резистентности

Дарунавир - уникальная молекулярная структура:

- Молекула имеет гибкую структуру, что позволяет дарунавиру ингибировать даже мутированную протеазу
- Дарунавир образует сильные водородные связи с активным центром протеазы вируса и более точно соответствует сайту связывания. Сродство к протеазе в 3-4 раза выше по сравнению с другими ИП

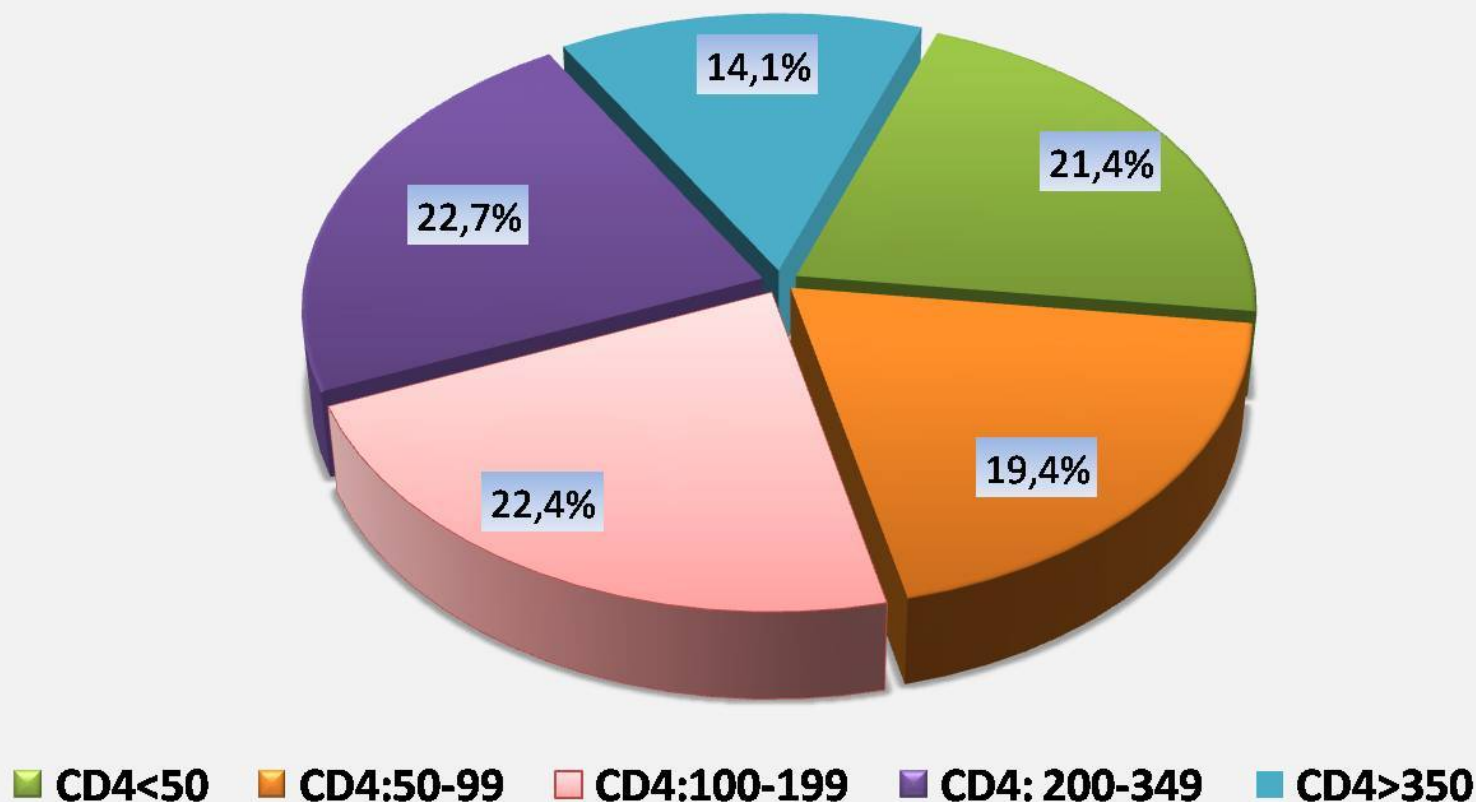


Ингибитор протеазы	Доза	Период полувыведения
Дарунавир/р	800мг/100мг 1 р/д	~15 часов
Лопинавир/р	400 мг/100мг 2 р/д	5-6 часов
Атазанавир/р	300мг/100мг 1 р/д	12 часов
Типранавир/р	500 мг/200мг 2 р/д	~5-6 часов
Саквинавир/р	1000 мг/100мг 2 р/д	7 часов
Фосампренавир/р	700мг/ 100 мг 2 р/д	7.7 часов

King NM et al., J.Virol. 2004;78:12012-12021.; Tie Y et al., J.Mol.Biol. 2004;338:341–352.; PREZISTA. Summary of Product Characteristics, 2014; Lopinavir/ritonavir. Summary of Product Characteristics, 2012.; Atazanavir. Summary of Product Characteristics, 2012.; Tipranavir. Summary of Product Characteristics, 2012; Saquinavir. Summary of Product Characteristics, 2012.; Fosamprenavir. Summary of Product Characteristics, 2011.

Распределение больных с впервые выявленным ТБ у больных ВИЧ-инфекцией

(когорта больных ВИЧ/ТБ (n=304), поступивших в ТКБ №7 в период 2006-2010 гг.)



Точка приложения ИП ВИЧ у больных туберкулезом!?

У больных без туберкулеза при использовании в схемах АРВТ **ИП ВИЧ «усиленных» ритонавиром** отмечено более быстрое и выраженное (по сравнению со схемой, включающей ННИОТ) увеличение количества CD4⁺-лимфоцитов

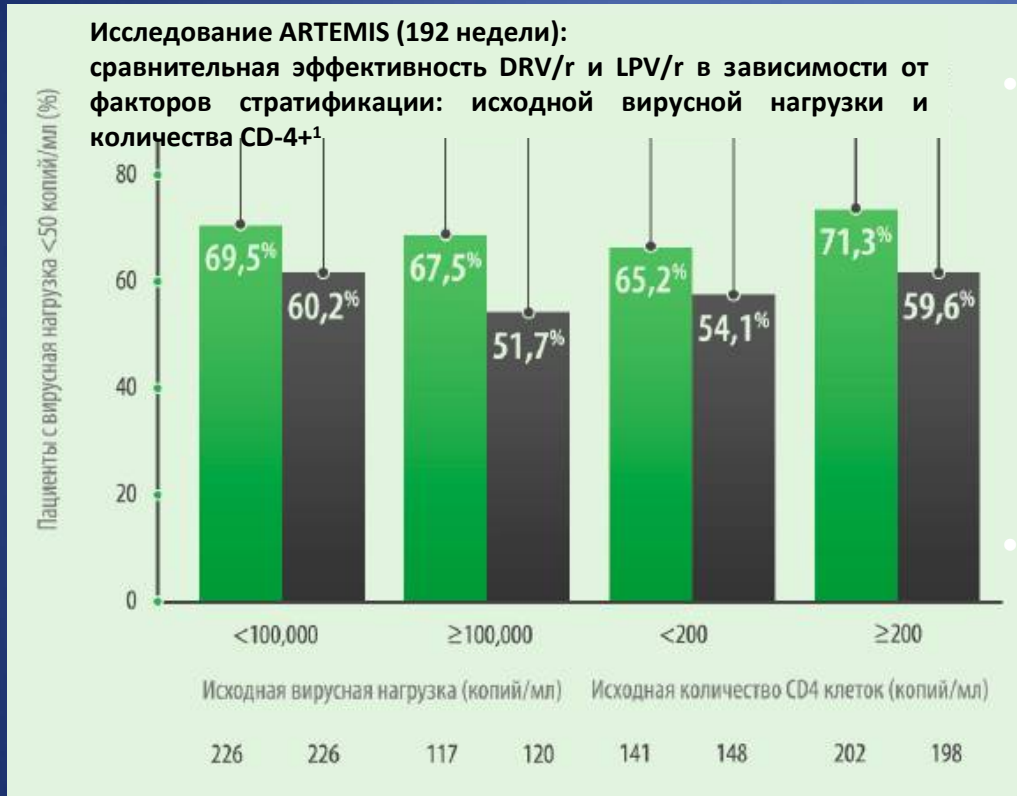
[Mills A., Nelson M., Jayaweera D., et al. Washington, DC. October 25-28, 2008. Abstract H-1250c.

Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. October 25-28, 2008; Washington, DC. Abstract H-1250d]

В Российских протоколах лечения ВИЧ-инфекции указано, что больным ВИЧ-инфекцией без туберкулеза с исходно низким (менее 50 клеток/мкл) количеством CD4⁺-лимфоцитов в схему АРВТ рекомендовано включать **ИП ВИЧ, усиленный ритонавиром**

[Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ, 2013]

Дарунавир - высокая эффективность для терапии пациентов с исходно низким уровнем CD4-лимфоцитов



- Доказана долгосрочная эффективность DRV/r у пациентов, ранее не получавших АРТ, независимо от исходных показателей иммунного статуса и вирусной нагрузки, в сравнении с LPV/r²
- Более высокая эффективность DRV в группах с исходно высокой вирусной нагрузкой и CD4<200клеток/мм³

1) Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, et al . ARTEMIS: 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected adults 10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK , 7–11 November, 2010. Poster P3

2) C. Orkin et al. HIV Med . 2012 Oct 23. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01060, Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV -1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial

Рифампицинсодержащий режим и назначение и АРВТ

- При назначении в составе АРВТ **ингибитора протеазы ВИЧ, усиленного ритонавиром**, рифампицин необходимо заменить на рифабутин (150 мг/сутки)
- При использовании в схеме АРВТ **Эфавиренза** или **Этравирина** или **Ралтегравира**, целесообразно заменить R на Rb (300-450 мг в сутки)
- При использовании в схеме АРВТ **энфувиртида** используются стандартные дозы рифампицина и рифабутина

Интеленс: показания и способ применения, РФ

Показания к применению

Лечение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека – ВИЧ-1, у взрослых пациентов, **которые получали антиретровирусные препараты**, включая больных с резистентностью к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) в составе комбинированной терапии.

Способ применения и дозы

Интеленс® всегда следует применять в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Взрослые: внутрь по 200 мг (1 таблетка) 2 раза в день после еды.

Максимальная суточная доза – 400 мг.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой.

Пациенты, испытывающие трудности с проглатыванием таблеток Интеленс®, могут измельчить их и размешать в стакане воды.



Преимущества Интеленса по сравнению с другими представителями класса ННИОТ

1. Более высокий барьер развития резистентности

- Эффективен у пациентов с резистентностью к ННИОТ 1-го поколения;
- Отсутствуют простые мутации, полностью исключая вирусологический ответ при назначении Интеленса;

2. Превосходит по профилю безопасности

- Профиль безопасности и переносимости сопоставим с плацебо;
- Большинство НЯ, включая сыпь, легкой или умеренной степени тяжести, в очень редких случаях вели к отмене лечения;
- НЕ выявлено патологических изменений лабораторных показателей, включая липидные и печеночные параметры;

3. Может применяться у особых категорий пациентов

- Беременные женщины (класс B, FDA);
- Пациенты с коинфекцией ВИЧ/гепатит, ВИЧ/туберкулез;
- Пациенты с множественной резистентностью.

4. Может применяться как опция переключения при непереносимости предшествующих схем с ННИОТ

Например, ЦНС НЯ на фоне эфавиренца

Профиль пациентов, которым может быть назначен Интеленс

- Пациенты, ранее получавшие АРВТ и имеющие мутации, обуславливающие устойчивость к антиретровирусным препаратам
- Пациенты с мультирезистентностью (множественными мутациями к различным препаратам) (данные исследования TRIO)
- Пациенты, нуждающиеся в переключении в связи с развитием НЯ (ЦНС НЯ при переключении с EFV, ЖКТ НЯ при переключении с ИП)

Что назначить если в схеме противотуберкулезной терапии необходимо оставить рифампицин?

(например для парентерального введения или нет возможности его замены на рифабутин)

ИП ВИЧ совместно с рифампицином использовать нежелательно

При отсутствии альтернативных вариантов схемы АРВТ и необходимости использования в схеме противотуберкулезной терапии рифампицина в качестве приемлемой схемы АРВТ можно назначать 2НИОТ + лопинавир/ритонавир (800/200 мг или 400/400 мг 2 раза в сутки). При этом риск гепатотоксических реакций значительно возрастает;

Этравирин не рекомендуется использовать совместно с рифампицином;

Рилпивирин не рекомендуется использовать совместно с рифампицином и рифабутином;

Увеличивают дозу **Эфавиренза** с 600 до 800 мг/сутки при массе тела более 60 кг;

Увеличивают дозу **Исентресса (Ралтегравира)** до 800 мг 2 раза/сутки (не зависимо от массы тела);

Энфувиртид и рифампицин применяют в стандартных среднетерапевтических дозах

ПТП резервного ряда и АРВТ

- Инъекционные ПТП и тенофовир:

из-за потенциальной нефротоксичности препаратов применять эти лекарства совместно нежелательно;

- Линезолид > фторхинолоны и ставудин > диданозин:

при совместном применении риск развития тяжелой полиневропатии значительно увеличивается;

- Линезолид и зидовудин:

из-за миелотоксичности применять эти лекарства совместно нежелательно;

- Фторхинолоны, бедаквилин, деламаид, клофазимин и все препараты группы ингибиторов протеазы ВИЧ:

усиление кардиотоксичности (взаимоусугубляющее влияние на удлинение интервала QT). При условии назначения – тщательное мониторирование ЭКГ;

- **ПАСК и диданозин:**

увеличение риска развития панкреатита

Лекарственная нагрузка

Пациент с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ получает от 10 до 20 антибактериальных препаратов одновременно!!!!

- 4-7 ПТП
- 3-4 АРВТ (при CD4 менее 350 клеток)
- Ко-тримоксазол (профилактика ПЦП, токсоплазмоза) (при CD4 менее 200 клеток)
- Флуконазол (70-80%)
- Ганцикловир/валганцикловир/ацикловир и др. по показаниям

+

Симптоматическая терапия

Вероятность полипрагмазии колоссальная!!!!



Каскад побочных реакций

Основные НЯ, возникающие при применении ПТТ и АРВТ

Нежелательное явление	Противотуберкулезные препараты, способные вызвать реакции	Антиретровирусные препараты, способные вызвать реакции
печенотоксические реакции	пиразинамид>рифампицин>изониазид>протионамид	НИОТ >ИП/р> ралтегравир>НИОТ
токсическая анемия	ПАСК (редко)	зидовудин>фосфаид
Токсическая гранулоцитопения	фторхинолоны>изониазид >ПАСК>рифампицин (редко)	зидовудин>ставудин (часто)
нефротоксичность	аминогликозиды>капреомицин	индинавир>тенофовир>атазанавир
гепатотоксичность	аминогликозиды>капреомицин	-
желудочная диспепсия	ПАСК>протионамид>изониазид= рифампицин = пиразинамид	НИОТ (зидовудин, ставудин, диданозин>фосфаид).
кишечная диспепсия	ПАСК>рифампицин>фторхинолоны	ИП/ритонавир (лопинвир/ритонавир> саквинавир/ритонавир, фосампренвир/ритонавир>> дарунавир/ритонавир> атаканавир/ ритонавир> атаканавир)
периферическая полиневропатия	изониазид>фторхинолоны.>аминогликозиды	ставудин>диданозин
гипотиреоз	протионамид, ПАСК >протионамид+ПАСК	-
кардиотоксичность (удлинение интервала QT)	Фтрхинолоны, бедаквилин	ИП/ритонавир
нейротоксические реакции	циклосерин>изониазид >фторхинолоны	эфавиренз
аллергические реакции	любой препарат, но чаще: аминогликозиды>рифампицин	Абакавир (реакция гиперчувствительности), НИОТ (невирапин>эфавиренз>этравирин)

Базовые аспекты успешного ведения пациента с ТБ/ВИЧ

Достоверная быстрая диагностика и своевременное начало лечения ТБ



Адекватные схемы ПТТ с учетом ТЛЧ МБТ



Своевременное назначение АРВТ в период лечение ТБ



Эффективная коррекция НЯ на терапию, выявление и лечение СВИС



Эффективное выявление и лечение внеторакальных локализаций ТБ



Диагностика и лечение вторичных заболеваний у больных ТБ/ВИЧ

Правила оформления диагноза в РФ

Основное заболевание	По поводу которого проводилось лечение /обследование Явилось непосредственной причиной смерти
Вторичное заболевание Является частью основного заболевания ВИЧ-инфекция	Патологические состояния, которые связаны с прогрессированием ВИЧ-инфекции и развиваются преимущественно при иммунодефиците
Фоновое заболевание	Имеет важное значение в развитии основного Ухудшает течение основного заболевания Способствует развитию смертельных осложнений Этиологически не связано с основным заболеванием, но включилось в общий с ним патогенез и явилось одной из причин его развития. Само по себе не является смертельным
Сопутствующее заболевание	Не имеет этиологической или патогенетической связи с основным и его осложнениями Не оказывает влияния на его течение Не играет существенной роли в танатогенезе Не имеет непосредственной связи с основным заболеванием

Основные классификации ВИЧ-инфекции в мире

- МКБ-10 – статистическая

- Российская классификация
- ВОЗ
- CDC
- Классификация госпиталя Walter Reed



Клинические

МКБ-10

Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем

- Ведущая статистическая и классификационная основа в здравоохранении.
- Нормативный документ, обеспечивающий единство методических подходов и **международную сопоставимость материалов.**

МКБ-10 (туберкулез)

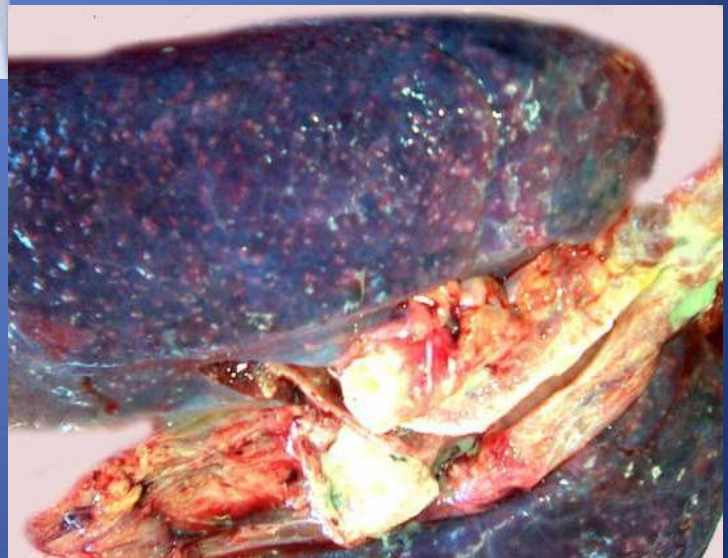
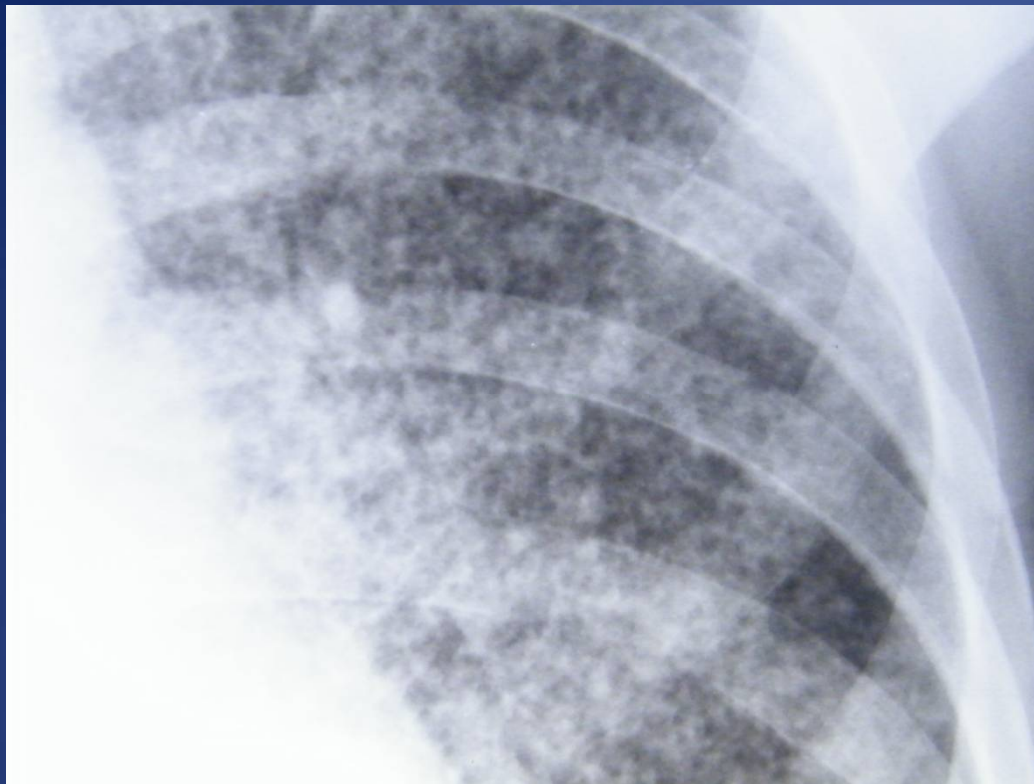
- A15-A19 Туберкулез
- В 20.0 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции
HIV disease resulting in TB, MAC
Т.е. такой туберкулез или микобактериоз, который не мог бы развиваться без участия ВИЧ
- В20.7 - Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций.

Проблемы формулировки диагноза при ВИЧ/ТБ

- Согласно МКБ-10, каждый случай развития ТБ у ВИЧ(+) шифруется как В 20.0
- Выставляя диагноз В 20.0, система мониторинга автоматически определяет случай как СПИД.
- Во всех ли случаях у пациентов с ВИЧ-инфекцией ТБ является критерием СПИДа?

Правильно ли это?

- Важно для учета/отчетности/мониторинга

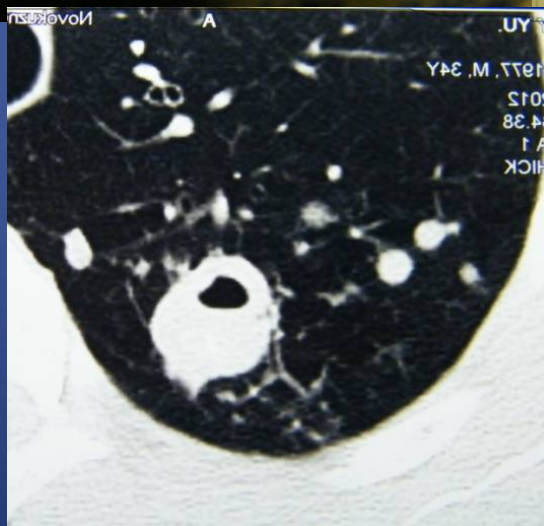


- ВИЧ (+)
- CD4 – 89 кл./мкл
- Милиарный ТБ, МБТ (+),
ТБ менингоэнцефалит,
ТБ гепатит, спленит

Май 2011
г.

- ВИЧ(+)
- CD_4 – 807 кл./мкл
- Туберкулома S -II справа, ф. распада и диссеминации, МБТ (+)
- Жалоб нет, самочувствие удовлетворительное

Февраль
2012 г.



Или например:

Пациент болен ФКТ с 2005 г.

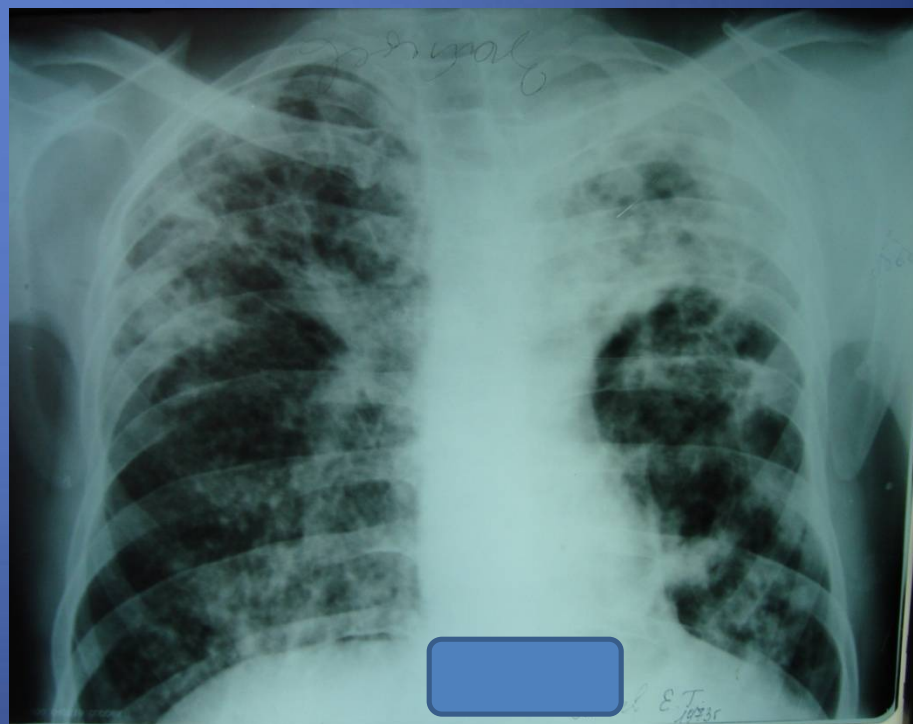
С 2005 по 2011 гг. ИФА на ВИЧ был отрицательный

ВИЧ -инфекция впервые выявлена в 2011 г. при очередной госпитализации

CD₄ - 757 клеток/мкл

Как классифицировать этот случай?

Это ВИЧ-инфекция, в результате течения которой развился ТБ !?



Клинические классификации в мире

- Много спорного в известных классификациях :
 - оценка стадии заболевания;
 - определение понятия «СПИД»
- Базовые критерии классификаций ВИЧ-инфекции РФ и ВОЗ – **клинические**.
- CDC - наиболее объективный критерий - количество CD4-лимфоцитов
 - многие из так называемых «СПИД-индикаторных» заболеваний часто встречаются у лиц, не инфицированных ВИЧ.
- Однако ТБ – во всех классификациях является критерием СПИДа
 - Несмотря на частое развитие ТБ и у ВИЧ(-) пациентов

Почему?

Особенности учета ВИЧ/ТБ в мире

Африка, южнее Сахары Юго-Восточная Азия

- Заболеваемость ТБ 200-500 на 100 тыс. населения
- 30-50% ТБ у ВИЧ(+)
- Слабая система учета, мониторинга, ограниченность ресурсов здравоохранения

Западная Европа и Северная Америка

- Заболеваемость ТБ 2-20 на 100 тыс. населения
- Практически весь ТБ - у ВИЧ(+)
- Нет необходимости разделения больных ВИЧ/ТБ (слишком мала статистическая погрешность)
- Высокий бюджет здравоохранения

Российская Федерация

- Заболеваемость ТБ 40-140 на 100 тыс. населения (10-15% с ВИЧ+)
- Средний бюджет здравоохранения, две службы (ТБ и СПИД), отработанная система сбора информации
- Статистическая погрешность значима

Российские критерии случаев, когда ТБ следует рассматривать как проявление СПИДа у больных ВИЧ-инфекцией

ПРИКАЗ МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РФ ОТ 17.03.2006 N 166

"ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ИНСТРУКЦИИ ПО ЗАПОЛНЕНИЮ ГОДОВОЙ ФОРМЫ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО СТАТИСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ N 61 "СВЕДЕНИЯ О КОНТИНГЕНТАХ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ"

- выраженный иммунодефицит, подтвержденный лабораторными методами или диагностируемый на основании клинических проявлений ВИЧ-инфекции
 - *CD4+ < 350 кл/мкл?*
 - *или <200 кл/мкл?*
 - *или <100 кл/мкл?*
- диссеминация ТБ процесса
 - *ДТБ 10-12% при ВИЧ(-)*
- значительное снижение реактивности, регистрируемое при морфологическом исследовании тканей, вовлеченных в ТБ процесс (например, лимфатического узла)
 - *Всегда ли есть возможность прижизненной морфологической диагностики?*
 - *Критерий очень зависит от субъективного фактора – опыта морфолога*

Путаница в диагнозе

- Отсутствие четко обозначенных критериев в постановке диагноза туберкулеза в качестве вторичного или основного заболевания вносит путаницу и недостоверность в отчетную документацию:
 - по смертности от основного заболевания
 - доли поздних стадий ВИЧ-инфекции (чаще в сторону увеличения)
- Каждый регион имеет «свое видение» этого вопроса

Как быть?

Клинический и статистический подход?



- Следовать логике и патогенезу развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией
- Обозначить четкие критерии разделения ТБ как вторичного или основного заболевания у больного ВИЧ-инфекцией
- Использовать такой подход для определения стадии ВИЧ-инфекции при развитии ТБ
- Подходить к учету ТБ у больных ВИЧ-инфекцией унифицировано, как во всем мире (всегда В 20.0, В.20.7), вопреки патогенезу
- Минус такого подхода – любой случай ТБ у больного ВИЧ-инфекцией будет расценен как СПИД (стадия 4Б-5)
- Даже у больных с ТБ, который был диагностирован раньше чем ВИЧ-инфекция

Информация об особенностях течения, диагностики и лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией



www.roftb.ru
www.femb.ru



Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа»

Благодарю за внимание!