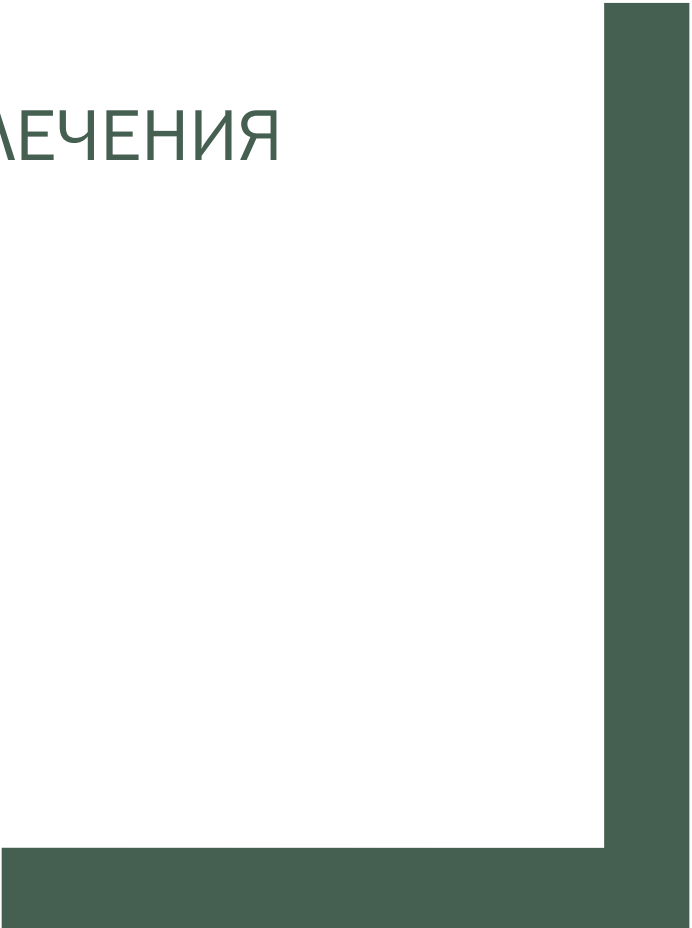


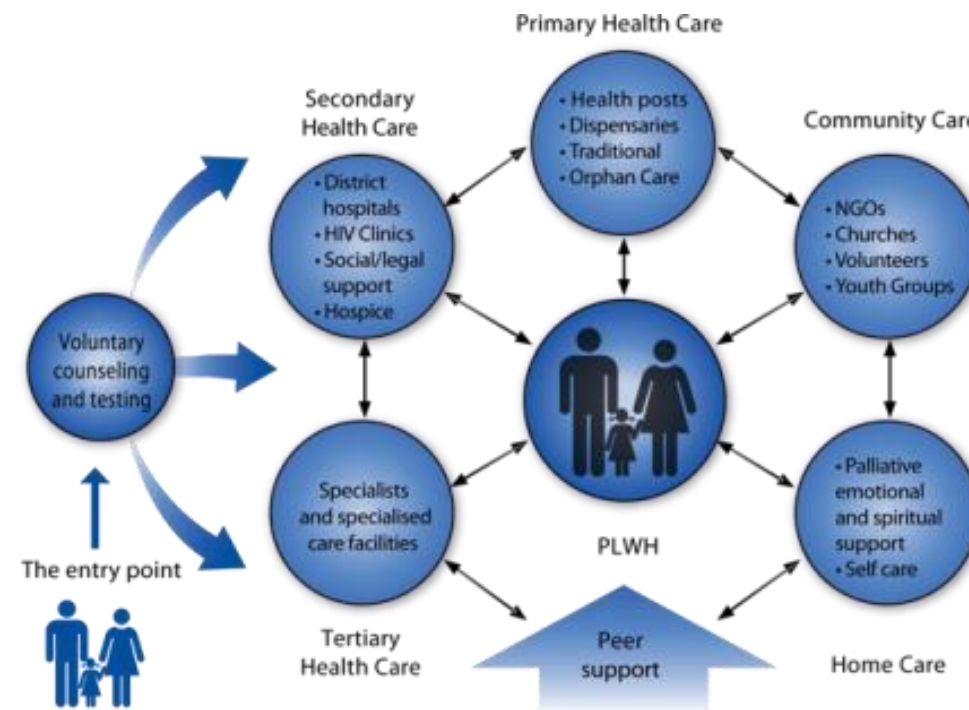


ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КО-ИНФЕКЦИИ ВИЧ/М/ШЛУ-ТБ.

Ольга Павлова,
РАТН Украина,
2022 год

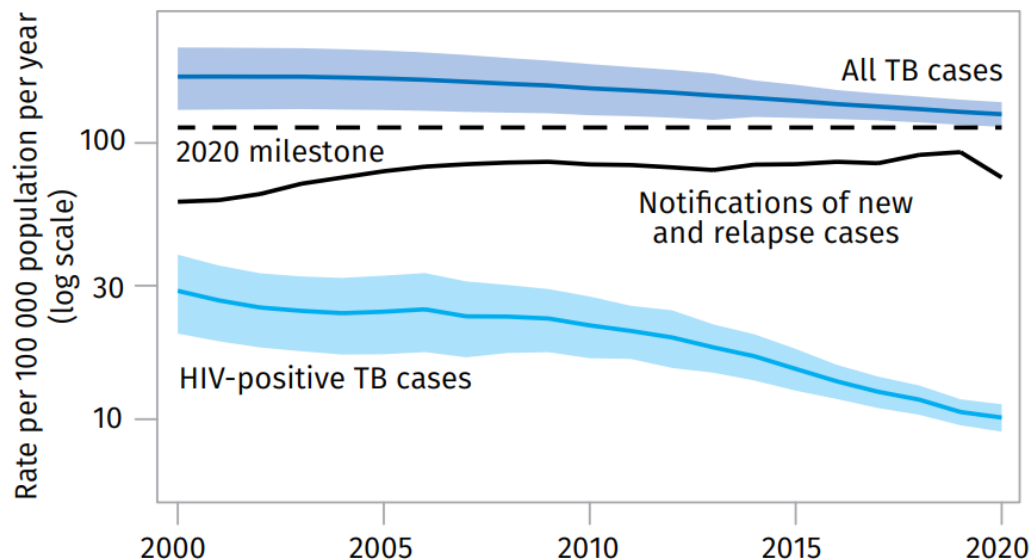
Две болезни - один пациент

- Пациенты нуждаются в предоставлении медицинской помощи от обоих заболеваний одновременно
- Услуги по ТБ и ВИЧ часто организуются в виде вертикальных программ в развивающихся странах. Задача: ввести механизмы сотрудничества
- Это не должна быть еще одна программа
- Совместная работа требует совместного планирования

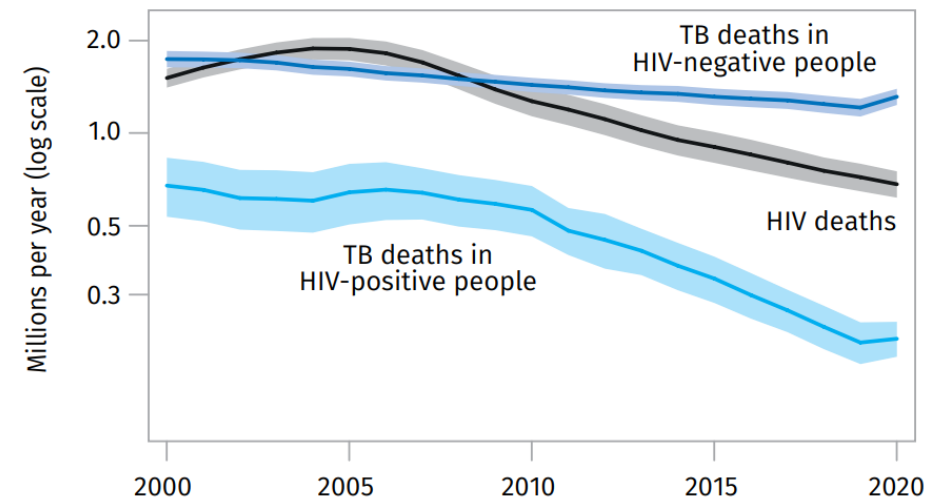


Основные индикаторы влияния: заболеваемость и смертность от ТБ и ВИЧ

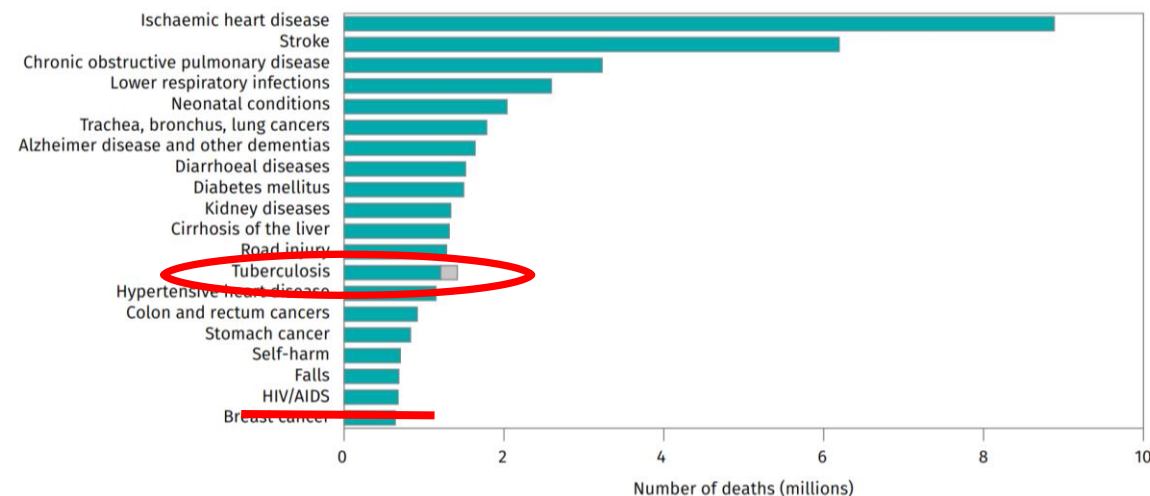
Глобальные тенденции по расчетному уровню заболеваемости, 2000–2020



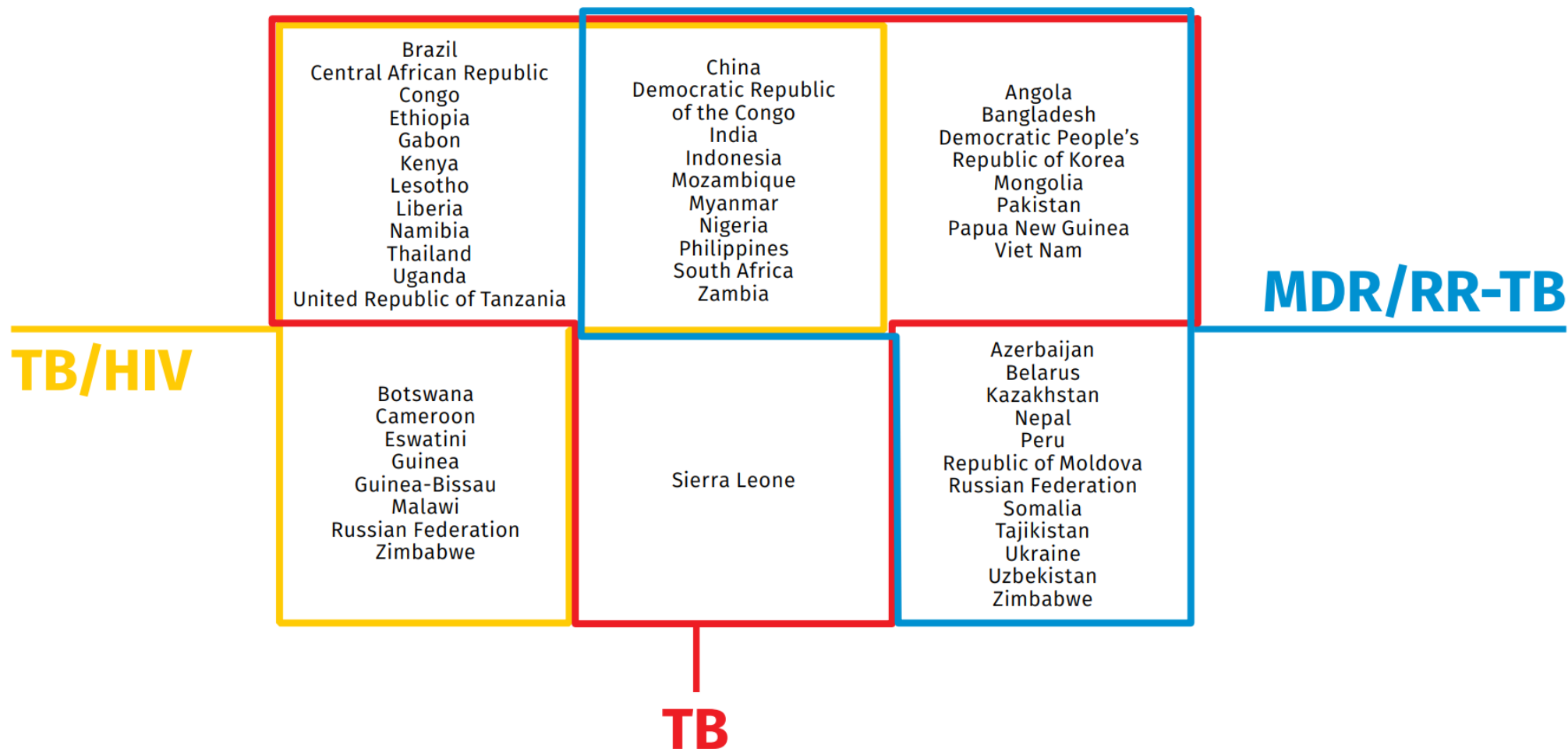
Глобальные тенденции в оценочном количестве смертей, вызванных туберкулезом и ВИЧ (в миллионах), 2000–2020



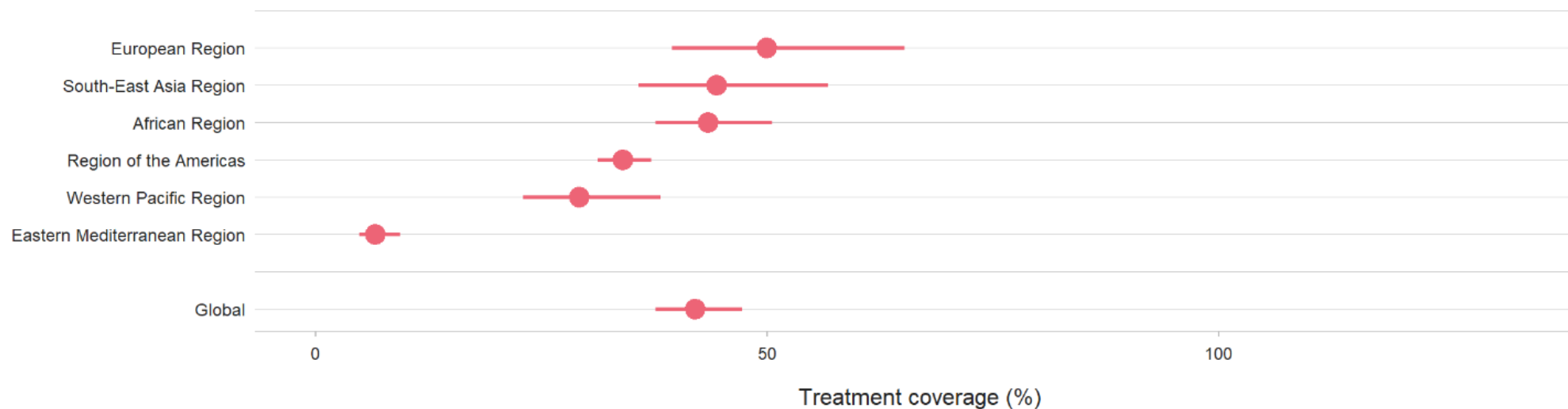
Основные причины смертности в мире в 2019 году. Смертность от туберкулеза среди ВИЧ-положительных людей показана серым цветом.



Три глобальных списка стран с высоким бременем ТБ, ВИЧ-ассоциированного ТБ и МЛУ/РУ-ТБ в период 2021–2025 гг. и области их совпадения



Охват АРТ больных с ТБ/ВИЧ



Покрытие АРТ среди выявленных случаев ТБ/ВИЧ (2020):

Республика Молдова – 78%

Казахстан – 96%

Кыргызстан – 67%

Таджикистан – 98%

Украина – 91%

Узбекистан – 76%

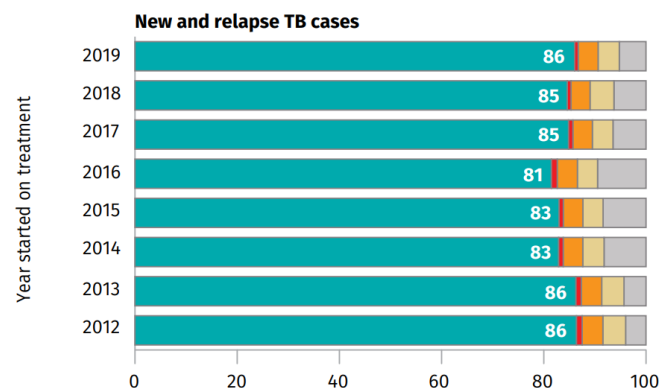
Туркменистан – н/д

Евро регион ВОЗ – 74%

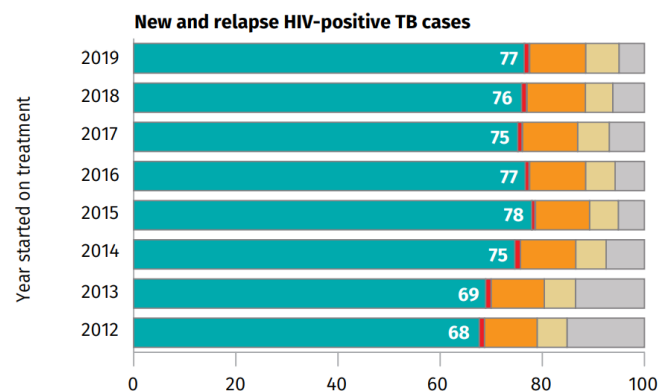


Результаты лечения ТБ, 2012–2019 гг.

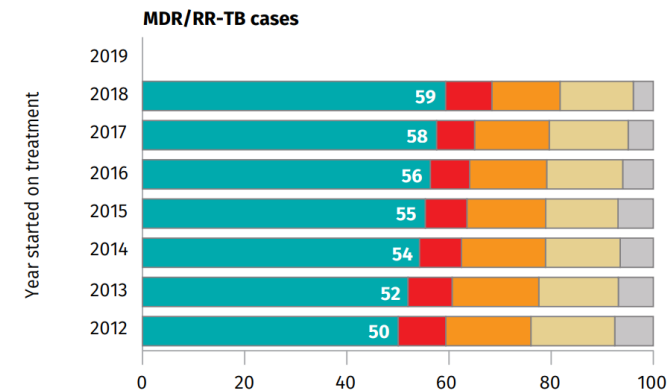
Результаты лечения случаев
впервые выявленного и рецидивов
ТБ



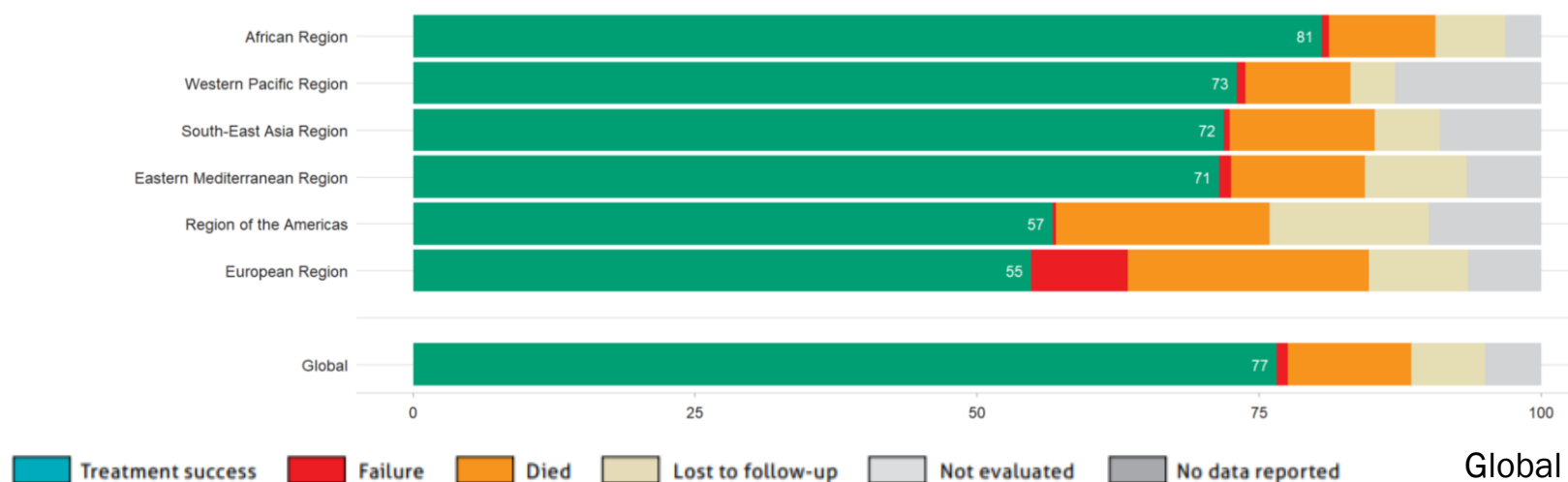
Результаты лечения случаев
впервые выявленного и рецидивов
ТБ/ВИЧ



Результаты лечения МЛУ / РУ-ТБ

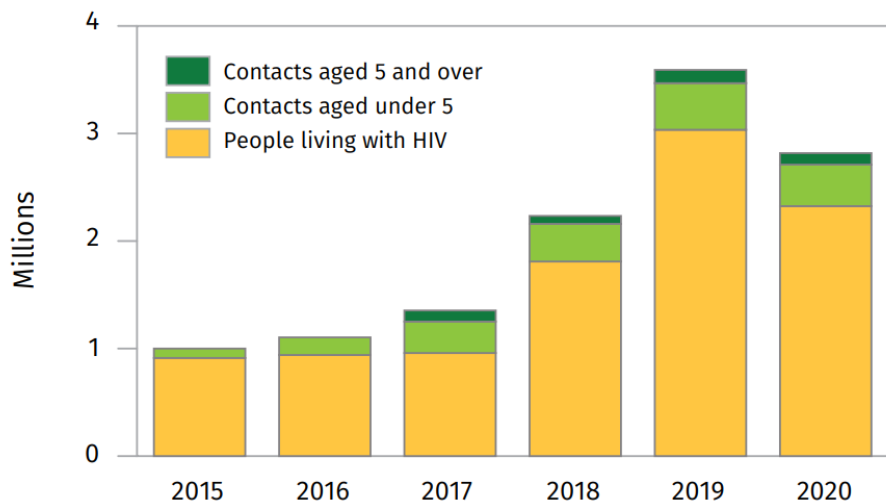


В разрезе регионов ВОЗ для ТБ/ВИЧ больных



Профилактика ТБ

Охват профилактическим лечением, 2015–2020 гг.



Покрытие профилактическим лечением ВИЧ+ (2020):

Республика Молдова – 27%

Казахстан – 91 %

Кыргызстан – 48%

Таджикистан – 93%

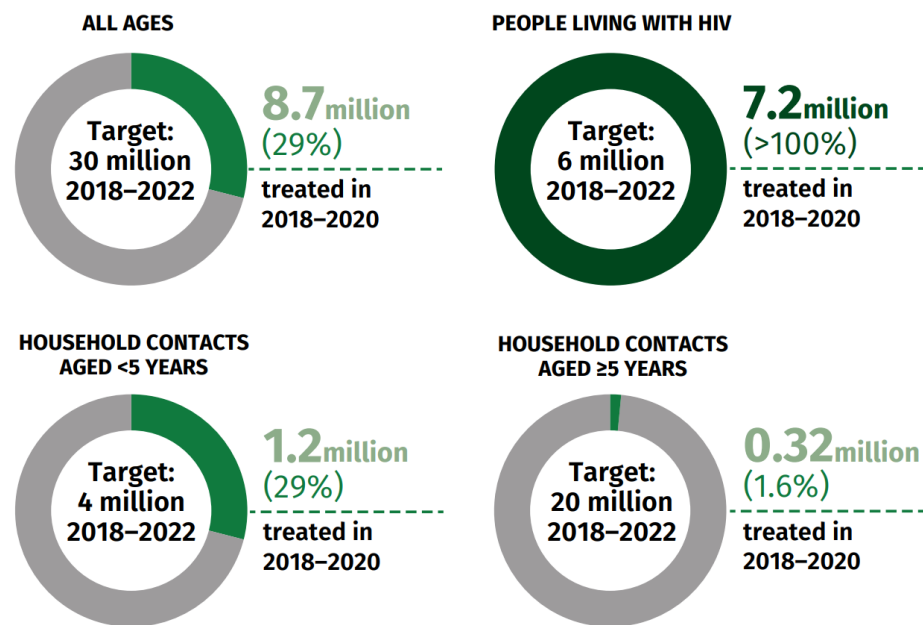
Украина – 73%

Узбекистан – н/д

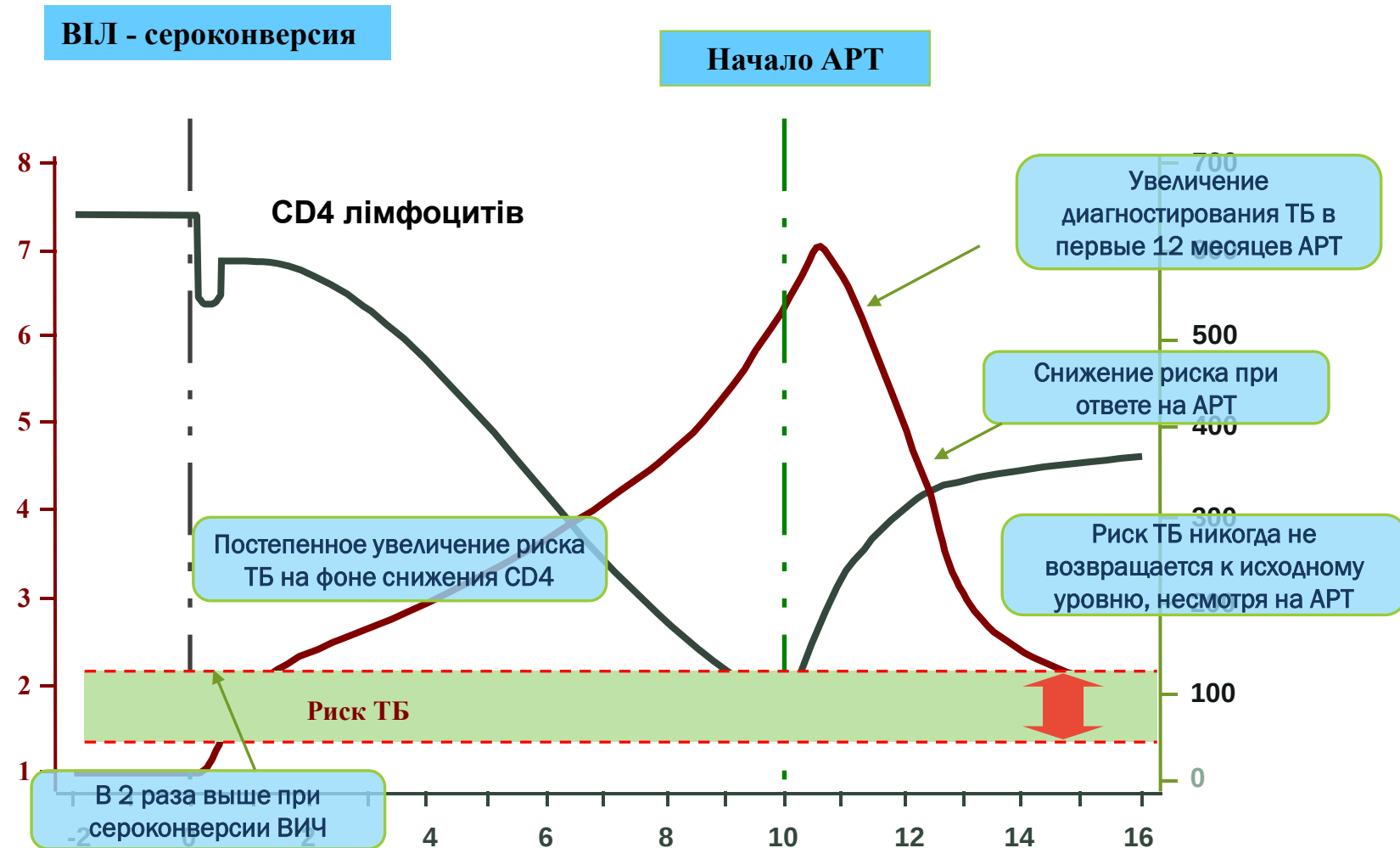
Туркменистан – н/д

Евро регион ВОЗ – 76%

Глобальный прогресс в предоставлении профилактического лечения ТБ в период с 2018 по 2020 год по сравнению с совокупными целями, установленными на 2018–2022 гг. на совещании высокого уровня ООН по туберкулезу



Клиническое течение ВИЧ-инфекции и риск развития ТБ



Стратегия совместных действий по контролю ТБ / ВИЧ ко-инфекции.

Рекомендации ВОЗ.

А. Разработать механизм сотрудничества программ контроля ТБ и ВИЧ

- Учредить координационный орган на всех уровнях
- Наладить надзор по распространенности ВИЧ среди больных ТБ
- Организовать совместное планирование мероприятий по контролю ТБ / ВИЧ
- Наладить мониторинг и оценку общих усилий по контролю ТБ / ВИЧ

В. Снизить бремя ТБ среди ЛЖВС («три И»)

- Интенсивное выявление ТБ среди ЛЖВС
- Ввести профилактическое лечение изониазидом и раннее назначение АРТ
- Обеспечить инфекционный контроль в учреждениях здравоохранения и в местах скопления людей

С. Снизить бремя ВИЧ среди больных ТБ и с подозрением на ТБ

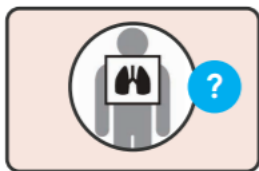
- Консультирования и тестирования на ВИЧ
- профилактика ВИЧ
- Профилактическое лечение котримоксазолом
- Обеспечение ухода и поддержки ЛЖВС
- Назначение АРТ

Систематический скрининг на туберкулез среди людей, живущих с ВИЧ



- Людей, живущих с ВИЧ, следует систематически обследовать на туберкулез при каждом посещении медицинского учреждения
- Среди взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, систематический скрининг на туберкулез следует проводить с использованием рекомендованного ВОЗ скрининга из четырех симптомов (кашля, лихорадки, потери веса или ночного потоотделения) и всем кто имеет данные симптомы следует провести обследование на туберкулез и другие болезни
- Для детей младше 10 лет необходимо кроме симптомов учитывать так же наличие контакта с больным ТБ

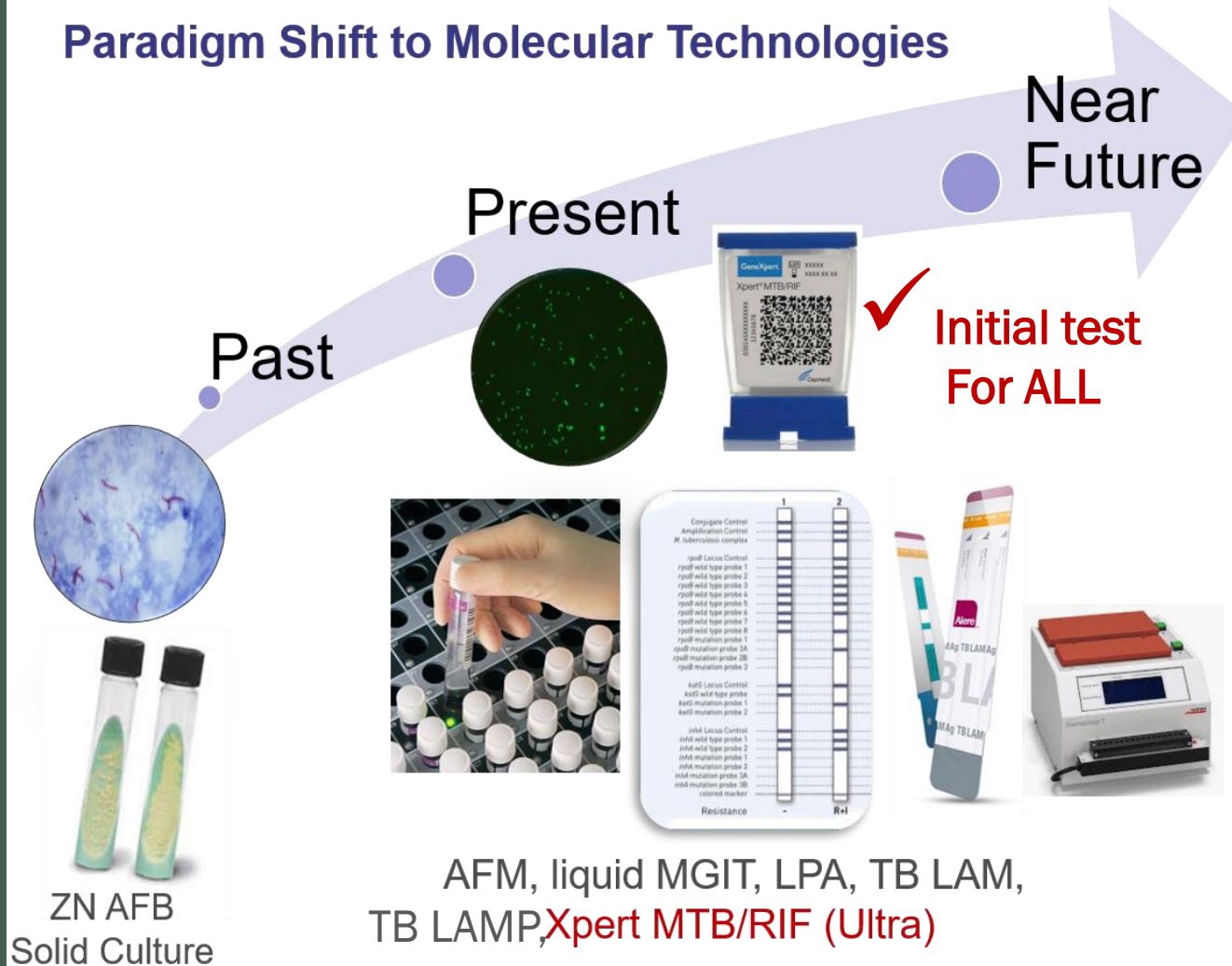
Методы скрининга на ТБ для ЛЖВ



- Скрининг с выделением 4 симптомов: кашля, лихорадки, потери веса или ночного потоотделения
- Исследование С-реактивного протеина для ЛЖВ не получающих АРТ: С-реактивный белок с пороговым значением > 5 мг / л столь же чувствителен, как рекомендованный ВОЗ скрининг с четырьмя симптомами
- Рентген обследование, в том числе с использованием программ «искусственного интеллекта»
- Молекулярно-генетические методы обследования материала

Диагностические методы, доступные сегодня

Paradigm Shift to Molecular Technologies



AFM, liquid MGIT, LPA, TB LAM,
TB LAMP, **Xpert MTB/RIF (Ultra)**

ZN AFB
Solid Culture



FujiLAM

Быстрый анализ мочи



Molbio MTB/RIF



Xpert Omni



XDR Xpert

Централизованные платформы (MTB/RIF-INH)

- Abbott
- Roche
- Bioneer
- BD Max
- Hain FT



Платформы для проведения секвенирования

- Illumina
- MinION
- Ion Torrent



LF-LAM для диагностики ТБ у ЛЖВ

- Основывается на выявлении антигена *Mycobacterium Lipoarabinomannan* (LAM) в моче
- Потенциальная диагностика ТБ в месте лечения пациента
- Антиген LAM является липополисахаридом, присутствующим в клеточных стенках микобактерий, который высвобождается из метаболически активных или вырожденных бактериальных клеток и присутствует только у людей с активной формой ТБ.
- Тестирование образцов мочи имеет преимущества по сравнению с тестированием мокроты, так как мочу легко собирать и хранить, и отсутствуют риски инфицирования, связанные со сбором мокроты.

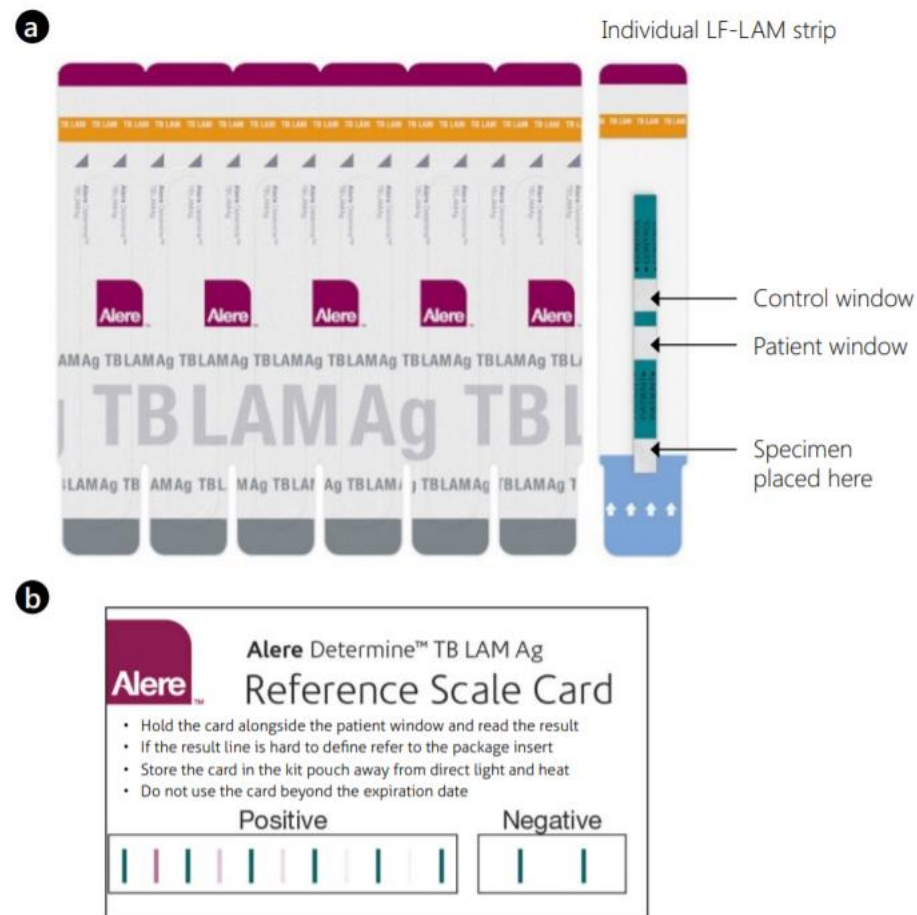
LF-LAM для диагностики ТБ у ЛЖВ (1)

У стационарных условиях ВОЗ настоятельно рекомендует использовать LF-LAM для диагностики туберкулеза у ВИЧ-позитивных взрослых, подростков и детей:

с признаками и симптомами туберкулеза (легочного и / или внелегочного) (**настоятельная рекомендация**) или

с прогрессирующим заболеванием ВИЧ или с тяжелыми заболеваниями (**настоятельная рекомендация**) или

независимо от признаков и симптомов туберкулеза и с количеством клеток CD4 менее 200 клеток / мм³ (**настоятельная рекомендация**)



LF-LAM для диагностики ТБ у ЛЖВ (2)

В амбулаторных условиях, ВОЗ предлагает использовать LF-LAM для диагностики активного туберкулеза у ВИЧ-положительных взрослых, подростков и детей: с признаками и симптомами ТБ (легочного и / или внелегочного) или тяжело больным **(условная рекомендация)** и независимо от признаков и симптомов туберкулеза и с количеством CD4 менее 100 клеток / мм³ **(условная рекомендация)**

В амбулаторных условиях ВОЗ не рекомендует использовать LF-LAM для диагностики туберкулеза у ВИЧ-положительных взрослых, подростков и детей: без оценки ТБ симптомов **(настоятельная рекомендация)** без симптомов ТБ и неизвестного количества клеток CD4, или в случае если их количество превышает или равно 200 клеток / мм³ **(настоятельная рекомендация)**, а также без симптомов ТБ и с количеством CD4 100-200 клеток / мм³ **(условная рекомендация)**

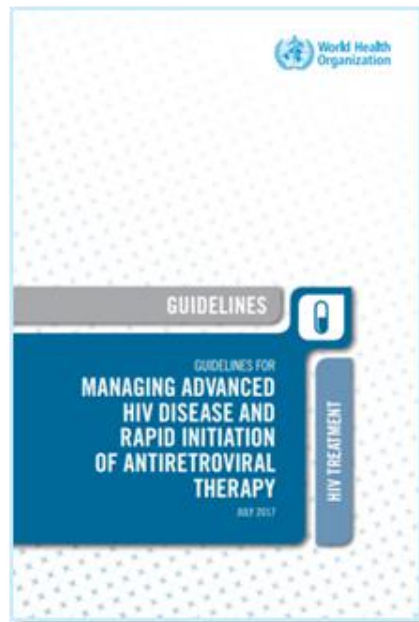
Украина 2019 год 100%LIFE	CD4≤100	CD4≤200	CD4>200	CD4 не определено	Всего
Количество протестированных	3 670	2 448	2 917 486 – соответствовали критериям ВОЗ «seriously ill» (16,7%)	1 098: 23 – имели уровень вирусной нагрузки 33 – соответствовали критериям ВОЗ «seriously ill» (3%)	10 133
% от всех протестированных	36,2	24,2	28,8	10,8	100
LF-LAM +/- TB+	884 / 616	362 / 214	471 / 301	329 / 250	2046 (20%) / <u>1381 (67%)</u> , из них начали лечение <u>1166 (84%)</u>
LF-LAM - /TB+	2786 / 171	2086 / 82	2446 / 88	769 /40	8 087 / 381 (3,5% от протестированных)

Характеристика ТБ в зависимости от уровня иммуносупрессии

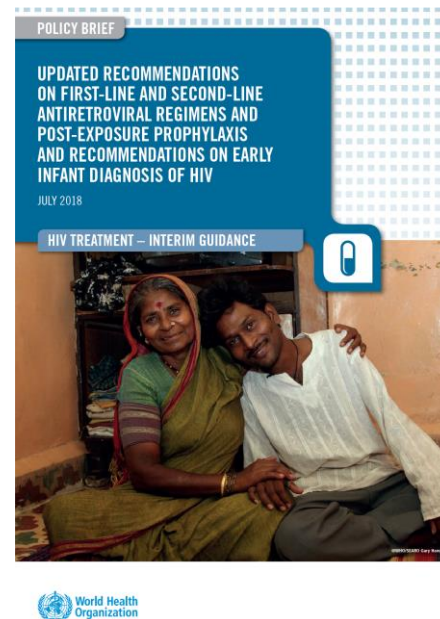
Характеристика ТБ	CD4>200 кл/мл	CD4<200кл/мл
Клиническая картина	Типичная для вторичного ТБ: доминирует бронхолегочной синдром	Напоминает первичный ТБ: острое начало, выраженный интоксикационный синдром, вовлекаются органы внелегочной локализации
Результат бактериоскопии мазка	Часто положительный	Часто отрицательный
Рентгенологические изменения	Часто возникают инфильтраты с кавернами Изменения расположены в верхних долях	Быстрая динамика нарастания изменений Часто инфильтраты без каверн Инфильтраты расположены в нижних долях Часто - милиарная диссеминация Вовлечение ВГЛУ

Быстрое начало АРТ (рекомендации ВОЗ)

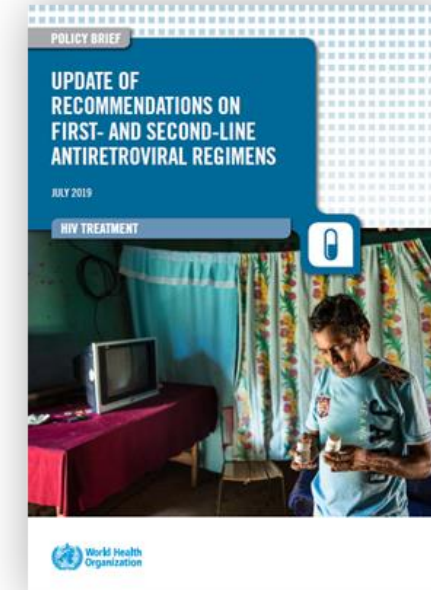
АРТ необходимо начинать сразу после подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции при отсутствии ТБ и не позднее чем через 7 дней после подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции



2016 (TLE)

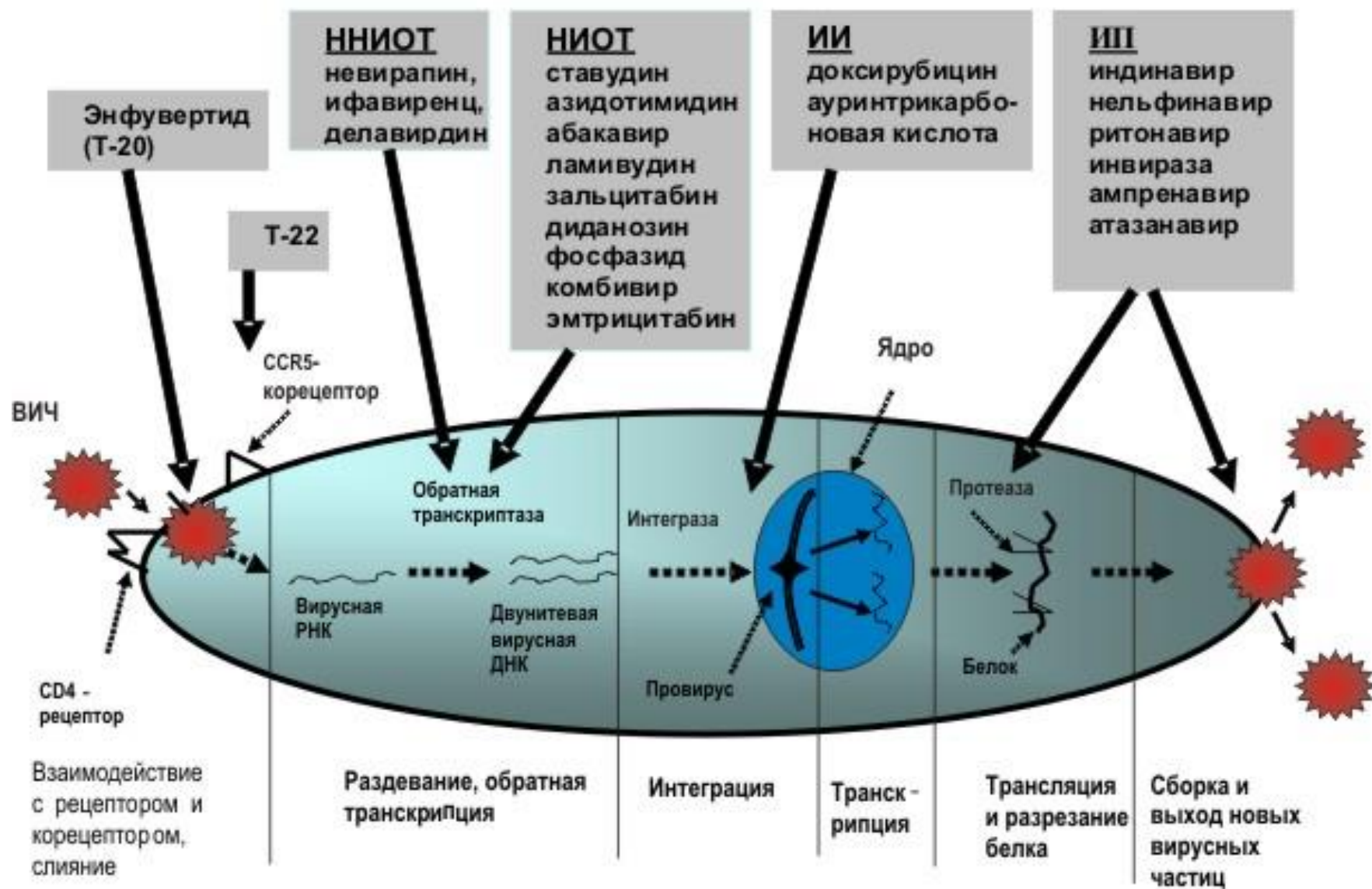


Июль 2018
(переход к
TLD)



Июль 2019
(TLD для
всех)

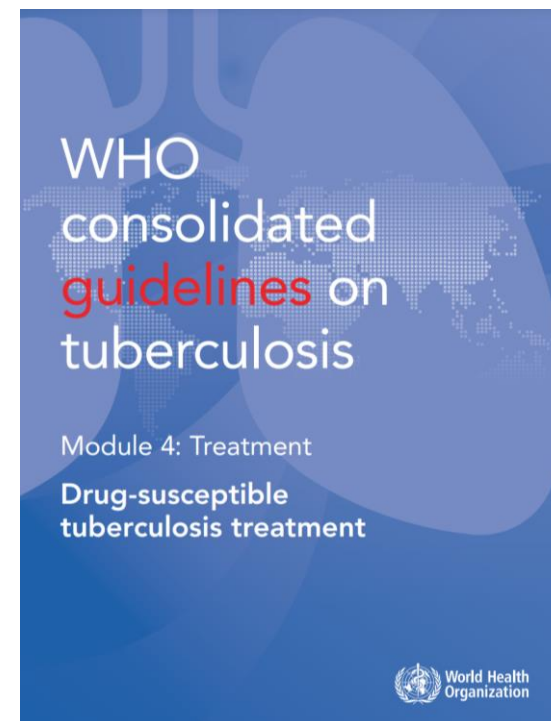
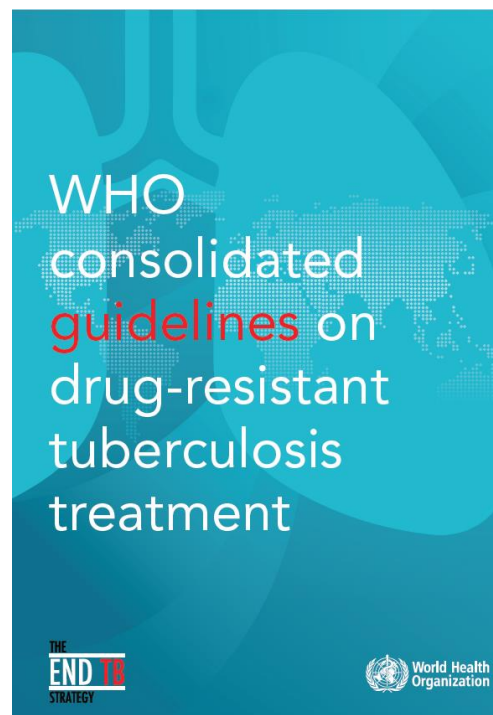
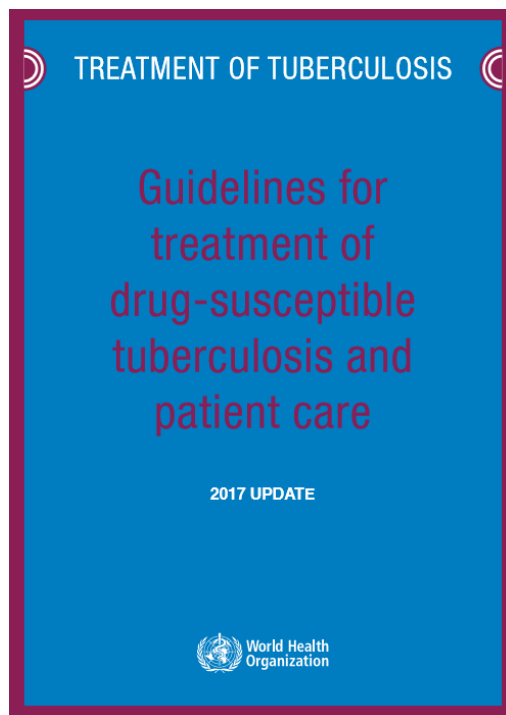
Мишени для антиретровирусных препаратов



АРТ для ВИЧ-ассоциированного ТБ

1. Больным ТБ, живущим с ВИЧ, рекомендуется получать как минимум такую же продолжительность лечения ТБ, что и у ВИЧ-отрицательных пациентов с ТБ.
2. АРТ следует начинать как можно раньше, в течение **двух недель** после начала лечения ТБ, независимо от числа клеток CD4 среди людей, живущих с ВИЧ.

!!!! Рекомендуемый срок начала АРТ составляет 4-8 недель от даты начала лечения ТБ менингита. Кортикостероиды следует рассматривать как вспомогательное лечение ТБ менингита.



Предпочтительные и альтернативные схемы АРТ 1-й и 2-й линии для лечения сочетанных инфекций туберкулеза и ВГВ



Популяция		Режим АРТ с препаратами первой линии
Сочетанная инфекция ВИЧ и ТБ		TDF/FTC + Долутегравир 50 мг два раза в день с рифампицином или переключиться на рифабутин
		TDF/FTC/Эфавиренц 400 мг EFV 400 мг может назначаться совместно с рифампицином (хорошо переносится и концентрация в плазме поддерживается выше уровней, считающихся эффективными)
Популяция		Режим с препаратами второй линии
Сочетанная инфекция ВИЧ и ТБ	При использовании рифампицина в схеме лечения ТБ	Оптимизированная основа НИОТ плюс двойная доза DTG (то есть DTG 50 мг два раза в день) или двойная доза LPV/r (то есть LPV/r 800 мг/200 мг два раза в день)) ^{acd}
	При использовании рифабутина в схеме лечения ТБ	Оптимизированная основа НИОТ плюс DTG или усиленные схемы, содержащие ИП, в стандартных дозировках ^{ac}
Сочетанная инфекция ВИЧ и ВГВ		AZT + TDF + 3TC (or FTC) + (DTG или ATV/r или LPV/r) ^{bd}

•a) Если TDF + 3TC (или FTC) использовались в качестве основы НИОТ в безуспешном режиме с препаратами 1-й линии, AZT+3TC следует использовать во 2-й линии и наоборот.

•b) DRV/r может быть использован в качестве альтернативного варианта ИП.

•c) У женщин детородного возраста и девочек-подростков DTG можно использовать, если они получают надежные средства контрацепции и полностью информированы, а польза перевешивает риск.

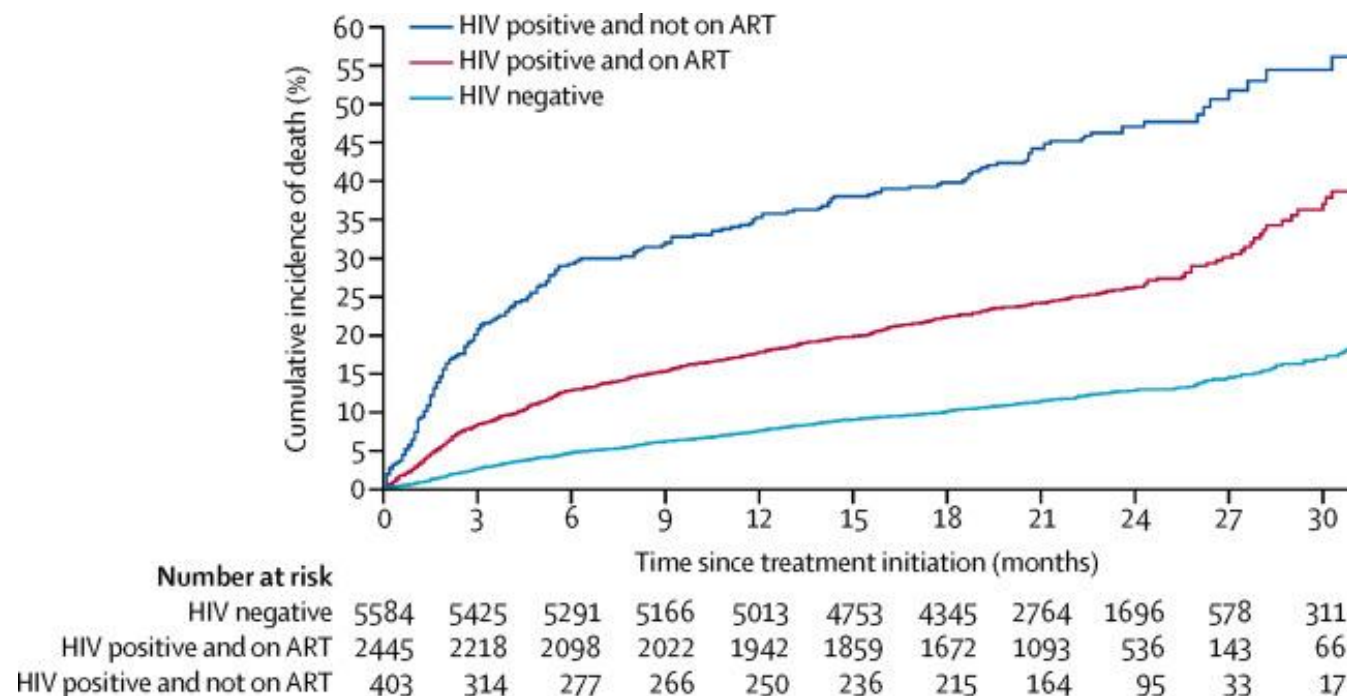
•d) Стандартная доза LPV с откорректированной дозой RTV (то есть LPV400 мг/ RTV 400 мг два раза в день) может быть использована в качестве альтернативных вариантов.

Применение АРТ и эффективных противотуберкулезных препаратов ассоциировано со значительно более низкими показателями смертности

“Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией использование по крайней мере одного препарата группы А ВОЗ и целевое применение *моксифлоксацина, левофлоксацина, бедаквилина или линезолида* были ассоциированы со значительным снижением вероятности смерти.

Применение АРТ и более эффективных противотуберкулезных препаратов ассоциировано с более низкой вероятностью смерти среди ВИЧ-положительных пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.

Необходимо срочно обеспечить доступ к эффективной АРТ и противотуберкулезной терапии.”



Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis [Gregory P Bisson, MD](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31316-7/fulltext) et al. **Aug 2020**, The Lancet. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31316-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31316-7/fulltext)

Более высокая дозировка рифампицина у пациентов с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ, получающих EFV или DTG

- Более высокие дозировки рифампицина могут повысить эффективность противотуберкулезных схем и сократить необходимую продолжительность лечения.
- Повышение дозы рифампицина, наиболее часто применяемого рифампицина, исследовалось в основном среди ВИЧ-отрицательных больных туберкулезом.
- Совместное лечение туберкулеза и ВИЧ повышает риск лекарственного взаимодействия и токсичности, связанной с лекарственными препаратами.
- Исследование было сосредоточено на пациентах с сочетанной инфекцией ТБ-ВИЧ => Безопасность более высокой дозы рифампицина и его влияние на фармакокинетику (ФК) эфавиренца (EFV) или долутегравира (DTG).
- Впервые выявленные больные туберкулезом рандомизированы для лечения со стандартной (10 мг/кг) или более высокой (35 мг/кг) дозировкой рифампицина наряду со стандартным лечением туберкулеза.
- АРТ-наивные пациенты были рандомизированы для получения режимов АРТ на основе DTG или EFV.
- Пациенты, получавшие АРТ (DTG или EFV) при поступлении, продолжали придерживаться того же режима АРТ, однако прием DTG был скорректирован - с однократной суточной дозы до двухкратной суточной дозы.
- Отбор проб для оценки ФК проводили через 6 недель лечения туберкулеза с отбором проб для DTG через 12 часов после последней дозы (C_{trough}) и получали среднедозную концентрацию для EFV.
- Величина Р и 95% ДИ были получены с использованием нескорректированной линейной регрессии на логарифмически преобразованные значения ФК в группе, получающей лечение, в качестве единственной независимой переменной.
- 120 пациентов, средний возраст 36 (30-43) лет ; 74 (61,7%) - мужчины.
- Среднее геометрическое значение (95% ДИ) C₁₂ для DTG было сходным в группах с высокими и стандартными дозами рифампицина
- Незначительная тенденция к снижению средних доз эфавиренца в группе высоких доз рифампицина, но вариабельность была высокой
- Побочные эффекты 3-4 степени были сходны в группах, получавших высокие и стандартные дозы рифампицина
- Негативация мокроты на 8-й неделе была выше в группах, получавших высокие дозы, по сравнению со стандартными дозами.

По сравнению со стандартной дозой, **трехкратное увеличение дозы рифампицина: не увеличивало риск нежелательных явлений у пациентов, получавших АРТ; по-видимому, улучшало негативацию культуры туберкулеза на 8-й неделе, не изменяло степени лекарственного взаимодействия с DTG.**

Взаимодействие рифампицина в высоких дозах с EFV требует дальнейшего изучения.

Table 1: Dolutegravir (DTG) trough and Efavirenz (EFV) mid-dose concentration in patients on high dose vs standard dose rifampicin.

	DTG group		EFV group	
	Arm 1A High dose (RIF 35 mg/kg)	Arm 1B Standard dose (RIF 10 mg/kg)	Arm 2A High dose (RIF 35 mg/kg)	Arm 2B Regular dose (RIF 10 mg/kg)
Number randomized, n	30	34	25	29
PK concentrations				
Geometric Mean	0.32	0.30	0.33	0.60
95% Confidence Interval*	0.11 – 0.95	0.11 – 0.82	0.02 – 4.87	0.06 – 6.02
P-value	0.918		0.72	

RIF – Rifampicin, DTG – Dolutegravir, CI = Confidence interval
DTG concentrations represented as trough drug concentration (C_{trough}) and EFV as mid-dose

Лекарственные взаимодействия АРВ-препаратов и новых противотуберкулезных препаратов



АРВ	Бедаквилин	Деламанид
Эфавиренц	Совместное применение невозможно	Отсутствие взаимодействия
Невирапин	Отсутствие информации о четкой дозировке	Возможное взаимодействие
Рилпавирин	Предположительное отсутствие взаимодействия	Предположительное отсутствие взаимодействия
LPV/r	Повышение концентрации BDQ может спровоцировать токсический эффект	Повышение концентрации BDQ может спровоцировать токсический эффект
ATV/r		
DAR/r		
Ралтегравир	Предположительное отсутствие взаимодействия	Недостаточно изучен, никакого взаимодействия не предполагается
Долутегравир		

● Do Not Coadminister
 ■ Potential Interaction
 ▲ Potential Weak Interaction
 ◆ No Interaction Expected

<https://www.hiv-druginteractions.org>

	3TC	ABC	ATV	ATV/r	CAB (oral)	DOR	DRV/r	DTG	EFV	ETR	FTC	LPV	MVC	NVP	RAL	RPV	SQV	TDF	ZDV
Bedaquiline	◆	◆	■	■	◆	◆	■	◆	■	■	◆	■	◆	◆	◆	▲	●	◆	◆
Delamanid	◆	◆	■	■	◆	◆	■	◆	▲	◆	◆	■	◆	◆	◆	▲	●	◆	◆
Isoniazid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rifabutin	◆	◆	■	■	◆	■	■	◆	■	■	◆	■	■	▲	◆	■	■	◆	◆
Rifampicin	◆	▲	●	●	●	●	●	■	▲	●	◆	●	■	●	■	●	●	◆	■
Rifapentine	◆	◆	●	●	●	●	●	■	▲	●	◆	■	■	■	■	●	■	◆	◆

Фармакологическое взаимодействие Претонамида

- **Эфавиренц:** комбинированный приём 200 мг Претоманида с Эфавиренцем 600 мг 1 раз в день в течении 7 дней привел к снижению значений AUC и C_{max} Претоманида на 35% и 28% соответственно. Приём с Претоманидом НЕ повлиял на значения AUC и C_{max} Эфавиренца.
- **Лопинавир / ритонавир:** комбинированный приём 200 мг Претоманида 1 раз в день с лопинавиром / ритонавир 400/100 мг два раза в день протягом 7 дней привел к снижению значений AUC и C_{max} Претоманида на 17% и 13% соответственно. Значения AUC₀₋₁₂ C_{max} лопинавира были снижены на 14% и 17% соответственно при приёме с Претоманидом.



Ключевые побочные реакции от препаратов, которые используются для лечения ТБ и ВИЧ-инфекции

Основные НЯ, возникающие при применении ПТТ и АРВТ		
Нежелательное явление	Противотуберкулезные препараты, способные вызвать реакции	Антиретровирусные препараты, способные вызвать реакции
Гепатотоксические реакции	пиразинамид>рифампицин>изониазид>протионамид	ННИОТ >ИП/г>ралтегравир>НИОТ
Токсическая анемия	ПАСК (редко)	зидовудин>фосфаид
Токсическая гранулоцитопения	фторхинолоны>изониазид>ПАСК>рифампицин (редко)	зидовудин>ставудин (часто)
Нефротоксичность	аминогликозиды>капреомицин	индинавир>тенофовир>атазанавир
Ототоксичность	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>атазанавир/ ритонавир> атаканавир)
Периферическая полиневропатия	изониазид>фторхинолоны.>аминогликозиды	ставудин>диданозин
Гипотиреоз	протионамид, ПАСК>протионамид+ПАСК	-
Кардиотоксичность (удлинение интервала QT)	Фтрхинолоны, бедаквилин	ИП/ритонавир
Нейротоксические реакции	цикloserин>изониазид>фторхинолоны	эфавиренз
Аллергические реакции	любой препарат, но чаще: аминогликозиды>рифампицин	Абакавир (реакция гиперчувствительности), НИОТ (невирапин>эфавиренз>этравирин)

Общая рекомендация/заключение :

Простые, доступные и эффективные программы должны быть внедрены во всех учреждениях, участвующих в мероприятиях по борьбе с туберкулезом и ВИЧ - инфекцией

SIMPLE, AFFORDABLE AND EFFECTIVE HIV/TB PROGRAMMES

All people living with HIV should have access to:

- Antiretroviral Therapy
- TB diagnostics and treatment
- Regular TB screening
- TB preventive therapy (if no TB symptoms)



All people living with TB should have access to:

- HIV testing and antiretroviral therapy
- TB treatment
- HIV prevention options

Определение СВИС (I)

(А) Условия, которые предшествуют его возникновению

- Диагноз ТБ перед началом АРТ
- Наличие начального ответа (стабилизация или улучшение) от лечения ТБ

(В) Клинические критерии

Появление проявлений в течение 3-х месяцев от начала АРТ

плюс по меньшей мере один основной или два второстепенных критерия

- ☐ **Основные критерии:** 1) Появление новых признаков (например, увеличение лимфатических узлов); 2) Появление новых признаков или ухудшение рентгенологических признаков ТБ; 3) Появление новых признаков или ухудшение со стороны ЦНС из-за ТБ; 4) Появление новых признаков или ухудшение в виде серозита
- ☐ **Второстепенные критерии:** 1) Появление новых признаков или ухудшение в виде конституционных симптомов 2) Появление новых признаков или ухудшение у виде респираторных симптомов 3) Появление новых признаков или ухудшение у виде болей в животе

Определение СВИС (II)

(С) Альтернативные объяснения клинического ухудшения должны быть исключены, если это возможно

- Неудача лечения ТБ в связи с лекарственной устойчивостью МБТ к ПТП
- Низкая приверженность к лечению туберкулеза
- Другая оппортунистическая инфекция или новообразование
- Лекарственная токсичность или реакция

Сроки возникновения СВИС

- ❑ *В среднем 15 дней после начала АРТ*
- ❑ *До нескольких месяцев (лет)*
- ❑ *Синдром длится $\pm$ 10-40 дней*

Диагностические исследования

- КСП могут присутствовать или отсутствовать
- Жизнеспособные организмы, несмотря на лечение ТБ в течение > 2 месяцев могут указывать на неудачу лечения

Ведение СВИС

- ❖ **Поставить однозначный диагноз → Исключить МЛУ ТБ или новую оппортунистическую инфекцию**
- ❖ **Лечение ТБ должно продолжаться**
 - Исключить неудачу лечения
 - Обеспечить надлежащее лечение
 - Обеспечить приверженность к лечению ТБ
 - Учитывать лекарственную устойчивость
- ❖ **АРТ должно продолжаться**
 - Развитие ТБ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ критерием для перехода на лечение ВИЧ препаратами второго ряда
- ❖ **Может быть рассмотрена необходимость установки хирургического дренажа**
- ❖ **Нестероидные противовоспалительные препараты**
- ❖ **Стероиды - 1,5 мг / кг преднизона**

