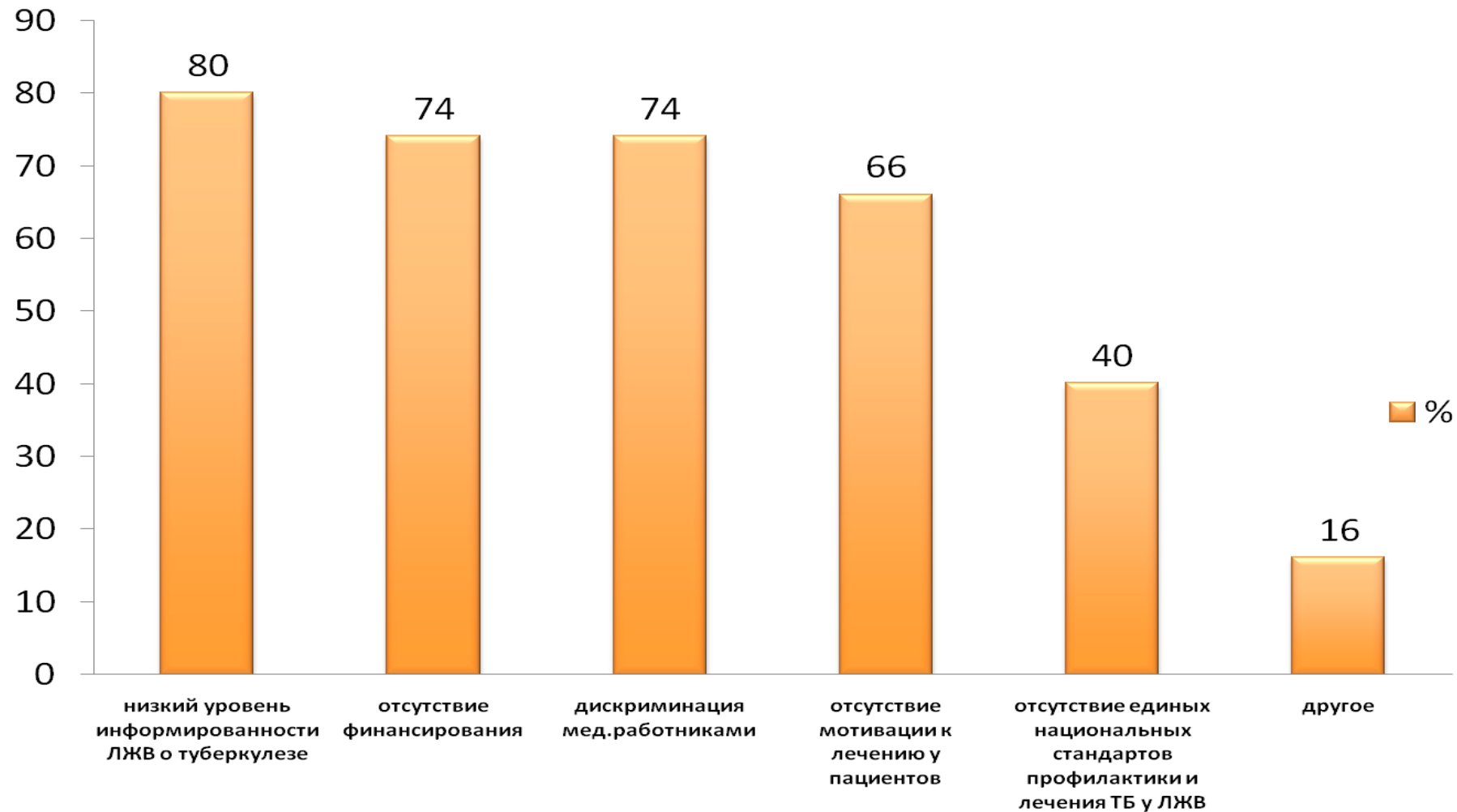


# Туберкулез среди ЛЖВ

Наталья Сидоренко

# Трудности НПО при работе с темой ВИЧ/ТБ

(опрос 50 сотрудников НПО ВЕЦА «Партнеры во имя здоровья» 2016г.)



# ВИЧ и Туберкулез

ВОЗ 2019



- Ежегодно ТБ в мире заболевают 10 млн человек
- Умирает 1,2 млн, из них 251тыс от коинфекции ВИЧ/ТБ
- Бремя туберкулеза затрагивает лиц обоих полов во всех возрастных группах, но наиболее велико среди мужчин (в возрасте 15 лет и старше), на долю которых в 2018 г. пришлось 57% всех случаев заболевания туберкулезом
- Ведущая причина смерти среди ЛЖВ
- Риск развития ТБ у людей с ЛТИ составляет около 10% в течение жизни и в 20 – 30 раз выше у людей, живущих с ВИЧ
- Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом гораздо чаще встречается лекарственно-устойчивые формы туберкулеза
- В 2018 году в России доля пациентов с ВИЧ/Тб среди впервые выявленных пациентов 23,1% (в 2009 – 5,9%). В отдельных регионах до 44%.
- Бремя МЛУ-ТБ: Индию (27%), Китай (14%) и РФ (9%).

# Эффективность лечения ВОЗ 2019

## В настоящем:

- Глобальный успех лечения
- Новых случаев – 85%
- МЛУ-ТБ\* = **56%**
- Глобальный успех лечения ШЛУ-ТБ\* (2015) = **26%**

## Мировые индикаторы эффективности лечения больных туберкулезом:

Эффективность лечения больных туберкулезом – **не менее 85%\*\***

Эффективность лечения больных МЛУ ТБ – **75%\*\*\***

*\*\* Дорожная карта по профилактике и борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом, Европейское региональное бюро ВОЗ, 2011*

*\*\*\* Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015, WHO, 2013*

# Статистика (данные ВОЗ 2017-2018)

Страна	население млн.чел.	заболеваемость ВИЧ/ТБ на 100тыс	Смертность ВИЧ/ТБ на 100тыс	ВИЧ/ТБ случаи абс.ч.	АРТ абс.ч.	АРТ %	% ЛЖВ ХП ТБ	ТБ/ВИЧ % успешности лечения	Объем когорты абс.ч.
<a href="#">Азербайджан</a>	9,7	1,3	0,28	99	78	79	60	нет данных	нет данных
<a href="#">Армения</a>	2,9	2,5	0,52	57	57	100	23	65	72
<a href="#">Беларусь</a>	9,5	4,2	1,3	275	229	83	менее 1	79	113
<a href="#">Грузия</a>	3,9	2	0,38	61	56	92	20	69	71
<a href="#">Казахстан</a>	18	3,2	0,21	576	478	83	43	69	376
<a href="#">Кыргызстан</a>	6	4,8	0,99	210	144	69	40	61	151
<a href="#">Молдова</a>	4,1	9,2	1,5	293	193	66	0	55	227
<a href="#">Россия</a>	144	13	1,2	16570	10549	64	93	51	694
<a href="#">Таджикистан</a>	8,7	2,8	0,58	201	182	91	57	72	131
<a href="#">Узбекистан</a>	31	3,8	1,1	758	496	65	100	нет данных	нет данных
<a href="#">Украина</a>	44	18	4,7	5955	4426	74	нет данных	66	4461
<a href="#">Эстония</a>	1,3	1,8	0,27	21	20	95	нет данных	81	16

# ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ВАЖНАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Соловьева Александра Витальевна  
Менеджер проекта «Город без туберкулеза: Владимир»  
РУДН, кафедра инфекционных заболеваний  
с курсами эпидемиологии и фтизиатрии

*Владимир, 2020*



## Глобальная стратегия и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г.

Видение	<b>Мир без туберкулеза</b> Нулевой уровень смертности, заболеваемости и страданий от туберкулеза
Цель	<b>Остановить глобальную эпидемию туберкулеза</b>
Цели к 2025 г	<ul style="list-style-type: none"><li>Снижение смертности на 75% (по сравнению с 2015 г)</li><li>Снижение заболеваемости на 50% (по сравнению с 2015 г) <b>(менее 55 на 100000 населения)</b></li><li>Нет семей, разорившихся из-за туберкулеза</li></ul>
Цели к 2035 г	<ul style="list-style-type: none"><li>Снижение смертности на 95% (по сравнению с 2015 г)</li><li>Снижение заболеваемости на 90% (по сравнению с 2015 г) <b>(менее 10 на 100000 населения)</b></li><li>Ни одна из пострадавших семей не несет катастрофических расходов в связи с туберкулезом</li></ul>

Соловьева А.В.

Менеджер проекта «Город без туберкулеза: Владимир»  
РУДН, кафедра инфекционных заболеваний с курсами эпидемиологии и фтизиатрии

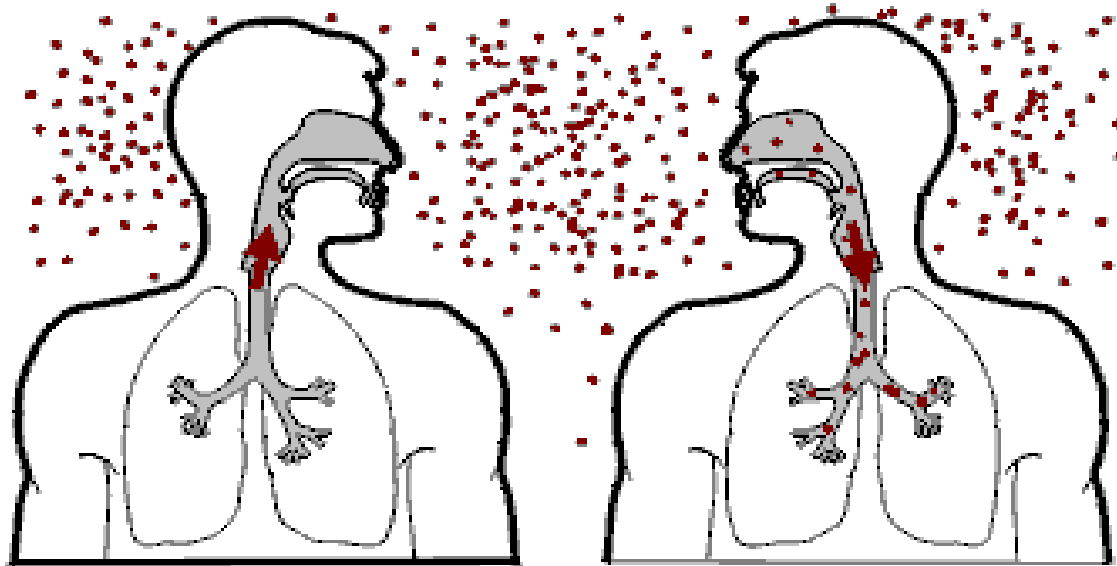
# Идеальная модель снижения заболеваемости ТБ



1. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:S221-S247.

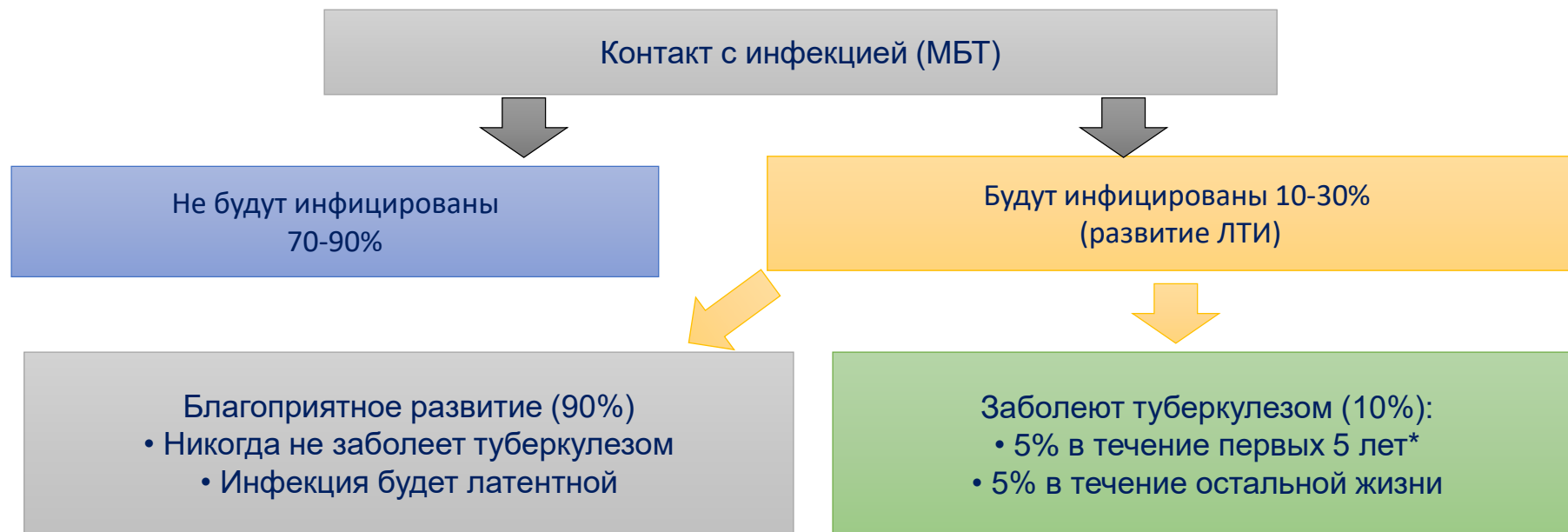


# Заражение микобактериями туберкулеза



В дыхательные пути вместе с вдыхаемым воздухом попадают капельные частицы с МБТ

# Инфицирование МБТ и развитие заболевания



- наибольшая опасность развития активного ТБ – в течение первых двух лет

Ferebee SH. *Bibl Tuberc.* 1970;26:28-106.

Соловьева А.В.

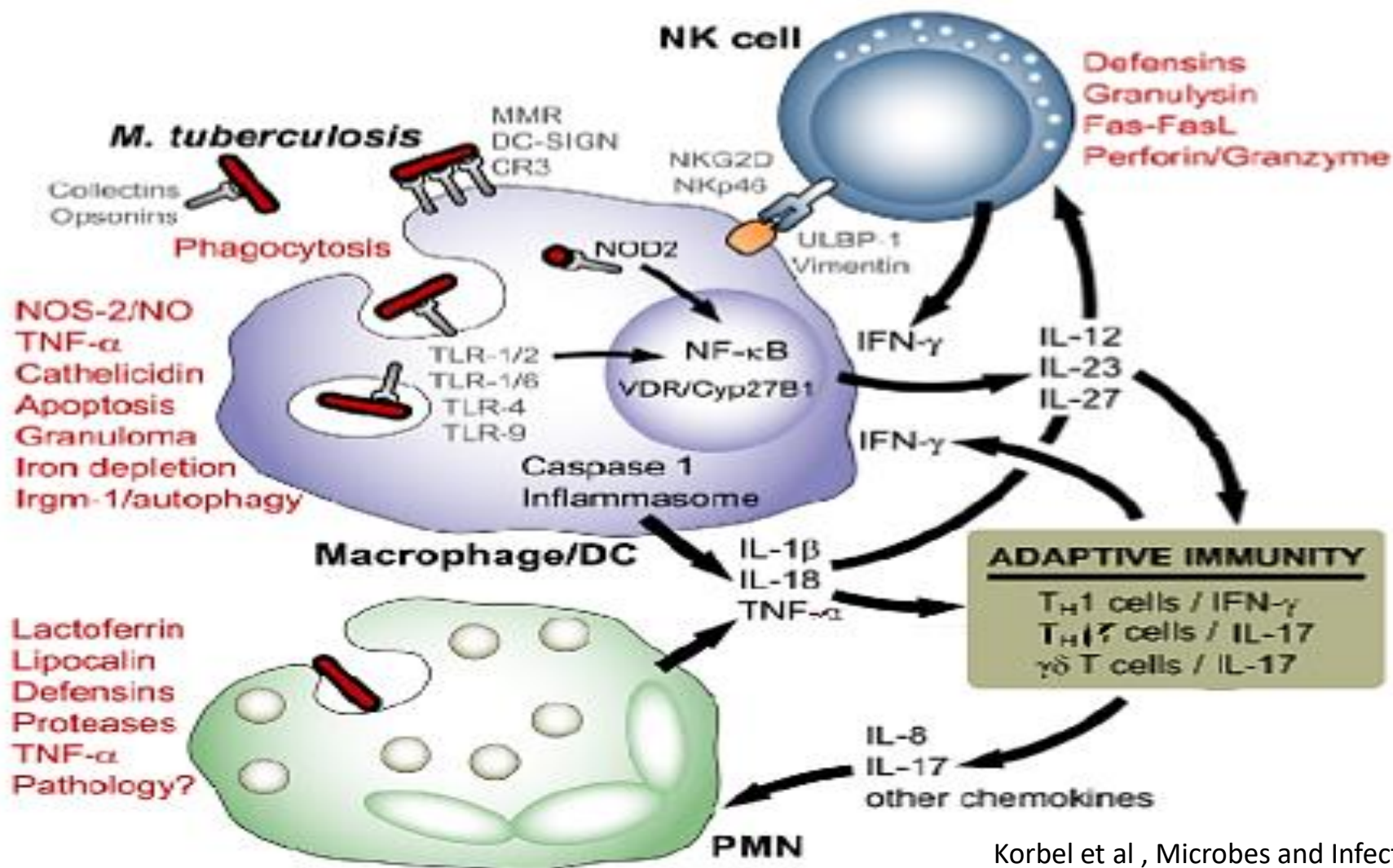
Менеджер проекта «Город без туберкулеза: Владимир»  
РУДН, кафедра инфекционных заболеваний с курсами эпидемиологии и фтизиатрии

# Звенья патогенеза туберкулеза

Соловьева А.В.

Менеджер проекта «Город без туберкулеза: Владимир»

РУДН, кафедра инфекционных заболеваний с курсами эпидемиологии и фтизиатрии



# Латентная туберкулезная инфекция

- Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – состояние сохраняющегося иммунного ответа на стимуляцию антигенами *M.tuberculosis* в отсутствие клинических признаков активного туберкулеза\*
- Т.о., лица с ЛТИ:
  - ✓ не имеют клинических проявлений заболевания
  - ✓ не имеют рентгенологических проявлений заболевания
  - ✓ не выделяют МБТ во внешнюю среду

\* Руководство ВОЗ, 2018

## Факторы риска инфицирования

- Длительный постоянный контакт с больным туберкулезом, особенно с бактериовыделителем
- Детский возраст
- Изменения слизистой бронхов (курение, хронические болезни легких)
- Контагиозность источника инфекции
- Сила и частота кашля у больного, несоблюдение этикета кашля
- Контакт в условиях закрытого пространства, неадекватной вентиляции, рециркуляции воздуха, содержащего МБТ

## Факторы риска реактивации ТБ

- Снижение иммунной защиты
- Длительный постоянный контакт с больным туберкулезом, особенно с бактериовыделителем
- Рентгенологические признаки излеченного туберкулеза в отсутствие терапии
- Снижение массы тела (ИМТ ниже 18 – риск существенно возрастает, ИМТ= вес в кг/рост в м в кв)

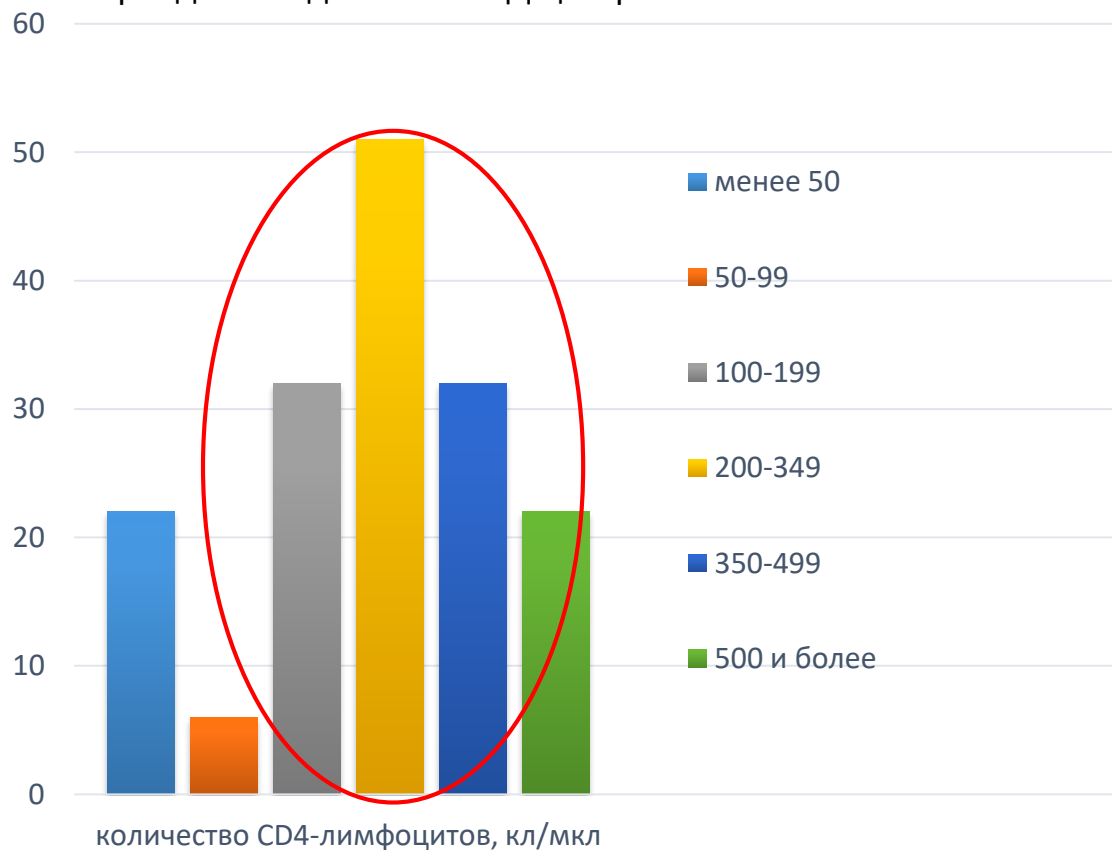
# Скрининг симптомов

## РФ/ВОЗ

- При каждом обращении ЛЖВ за медицинской помощью рекомендуется проводить скрининг симптомов (кашля, лихорадки, потери веса или ночной потливости).
- Те, из них, кто не сообщает о наличии каких-либо симптомов, вряд ли имеют активный туберкулез.
- Этим пациентам должно быть предложено профилактическое лечение независимо от их статуса АРТ.

## Доступ к ХП у ЛЖВ с количеством CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл (Исследование «Е.В.А.» 2018)

Минимальное количество CD4-лимфоцитов за весь период наблюдения в СПИД-центре



**Среди больных с количеством CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл:**

**57% респондентам никогда не задавали вопросы о наличии симптомов туберкулеза**

**Предлагали прием препаратов для ХП ТБ 39% респондентов**

# Факторы, указывающие на наличие ЛТИ

- Количество часов в контакте с больным ТБ (порог 250 часов);
- Контакт более, чем с одним источником инфекции;
- Близкий контакт (одна комната, постель);
- Обширный туберкулезный процесс с бацилловыделением у **индексного случая**.

Mary R Reichler, Awal Khan, Yan Yuan, Bin Chen, James McAuley, Bonita Mangura, Timothy R Sterling, Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium Task Order 2 Team, Duration of Exposure Among Close Contacts of Patients With Infectious Tuberculosis and Risk of Latent Tuberculosis Infection, Clinical Infectious Diseases, , ciz1044, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1044>

Соловьева А.В.

Менеджер проекта «Город без туберкулеза: Владимир»  
РУДН, кафедра инфекционных заболеваний с курсами эпидемиологии и фтизиатрии



# Группы риска развития активного туберкулеза

Группа	Риск относительно популяционного	Ссылки
ЛЖВ	10-100	Landry <i>et al.</i> , Int J Tuberc Lung Dis 2008, Hourburgh <i>et al.</i> N Engl J Med 2011
Близкие контакты	15	Landry <i>et al.</i> Int J Tuberc Lung Dis 2008, Sutherland <i>et al.</i> Adv Tuberc Res 1976
Реципиенты органов	20-70	Aguado <i>et al.</i> Transplantation 1997, Sakhuja <i>et al.</i> Transplantation 1996
Пациенты с терминальной почечной недостаточностью	6.9-52.5	Andrew <i>et al.</i> Am J Med 1980, Lundin <i>et al.</i> , Am J Med 1979, Hussein <i>et al.</i> Semin Dial 2003
Получающие иФНО	1.6-25.1	Solovic <i>et al.</i> Eur Respir J 2010
Пациенты с силикозом	2.8	Cowie <i>et al.</i> Am J Respir Crit Care Med 1994
Медицинские работники	2.55	Chu <i>et al.</i> J Infect 2014

Соловьева А.В.

Менеджер проекта «Город без туберкулеза: Владимир»

РУДН, кафедра инфекционных заболеваний с курсами эпидемиологии и фтизиатрии

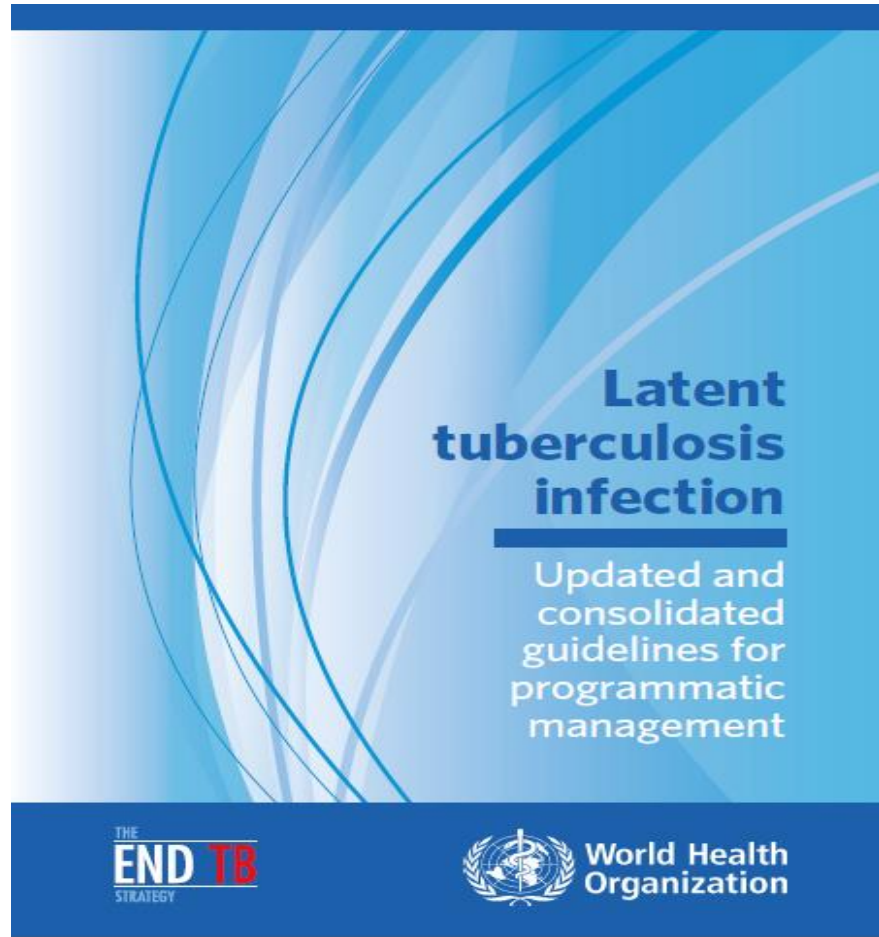
# Диагностика и лечение ЛТИ (РФ)

✓ ЛЖВ

✓ Дети

- положительные и сомнительные реакции на АТР (Манту, Диаскин)
- положительные реакции на тесты, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами ИФН (IGRA)
- наличие контакта с больными туберкулезом
- высокий риск развития туберкулеза (иммунодефицитные состояния, лечение препаратами, вызывающими иммуносупрессию и др.)

# Диагностика и лечение ЛТИ - международная практика



**Систематическое тестирование на ЛТИ и лечение ЛТИ следует проводить :**

- *всем ЛЖВ (взрослым, подросткам, детям, включая беременных женщин);*
- *взрослым и детям, контактировавшим с пациентами с легочной формой ТБ;*

## Иммунологические тесты, характеризующие гиперчувствительность замедленного типа на туберкулезную инфекцию

- Туберкулинодиагностика
  - ✓ туберкулин – сложный набор антигенов, представляет собой водно-глицериновый экстракт из бульонной культуры туберкулезных бактерий; не обладает полными антигенными свойствами, но вызывает реакцию в уже сенсibilизированном организме
- Диаскинтест
  - ✓ АТР - содержит два антигена (ESAT-6 и CFP-10), присутствующие в вирулентных штаммах МБТ и отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ.
- IGRA-тесты (Interferon Gamma Release Assays-IGRAs)
  - ✓ основаны на реакции *in vitro* – выделение Т-лимфоцитами  $\gamma$ -интерферона в ответ на ESAT-6 и CFP-10

## Рекомендуемые ВОЗ режимы терапии:

- 6 мес изониазид\* - 6H
- 4 мес рифампицин – 4R
- 3-4 мес изониазид+рифампицин\* - 3-4HR
- 3 мес рифапентин+изониазид (1 раз/нед)\* - 3HP
- 1 мес рифапентин+изониазид - 1HP\*\*
- **Беременность не является противопоказанием для женщин, живущих с ВИЧ, к профилактическому лечению с использованием противотуберкулезных препаратов (изониазид и рифампицин).\*\***
- Систематическая отсрочка профилактического лечения H до послеродового периода у беременных женщин, живущих с ВИЧ, лишит их значительной защиты, когда они очень уязвимы к туберкулезу.\*\*

Латентная туберкулезная инфекция. Руководство ВОЗ, 2018

- Входят в «Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, 2016. РОФ»
- \*\* Новые руководящие принципы ВОЗ, 2020

# ВОЗ февраль 2020

- Дополнения к рекомендациям по ведению ЛТИ 2018 <https://www.who.int/tb/publications/2020/rapid-communication-on-forthcoming-changes-to-tpt/en/>
- Ежедневный прием одномесечного курса изониазида и рифапентина (1НР) и 4х месячный курс рифампицина (4R) рекомендуются к применению как в странах с низким, так и в странах с высоким бременем ТБ.
- Нет оснований для коррекции дозы, когда рифапентин и долутегравир используются вместе (однако дозу долутегравира необходимо увеличивать при его назначении с рифампицином).

# Безопасность превентивных режимов

Прямого сравнения коротких режимов не проводилось

	9H	3HP	9H	4R	9H	1HP
	Starling et al. 2011		Menzies et al. 2018		Swindells et al. 2019	
Отмена препарата из-за побочных эффектов	3,7%	4,9%	3,7%	1,6%	2%	1%
Возможные побочные эффекты	5,5%	8,2%	2,3%	0,9%	-	-
Гепатотоксичность	2,7%	0,4%	2,9%	0,3%	3%	2%
НЯ 3 – 5 степени	7,4%	6,0%	2,3%	0,9%	-	-

# Терапия ЛТИ для лиц из контакта с ЛУ-ТБ

- Рекомендации ВОЗ<sup>1</sup>:
  - проводить только контактными лицам из групп высокого риска
  - выбор режима должен основываться на анализе ЛЧ от источника, важный компонент – фторхинолоны
- Страновые рекомендации:
  - назначение индивидуального профилактического лечения противотуберкулезными препаратами резервного ряда сроком не менее 3-х месяцев<sup>2</sup>
  - в настоящее время возможности рекомендаций ограничиваются отсутствием качественных фактических данных.<sup>3</sup>
- Имеется несколько наблюдательных исследований<sup>4</sup>
- Проводятся проспективные рандомизированные исследования:
  - VQUIN – Lfx vs placebo (дети, взрослые)
  - TB-CHAMP – Lfx vs placebo (дети)
  - PHOENIX – Delamanid vs INH (дети, взрослые)

1. ВОЗ. Латентная туберкулезная инфекция, 2018.

2. РОФ. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, 2016

3. Клинические рекомендации. Латентная туберкулезная инфекция у детей, 2016

4. Bamrah S et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2014 Aug; 18(8)



# Риск развития лекарственной устойчивости

- Нет доказательств значимой взаимосвязи между устойчивостью бактерий к ПТП и предыдущей терапией ЛТИ изониазидом или препаратами из группы рифамицинов<sup>1,2</sup>
- Спонтанные мутации, приводящие к возникновению резистентности к изониазиду, возникают каждые  $10^{5-6}$  делений, в то время как мутации, приводящие к резистентности к фторхинолонам еще реже – каждые  $10^{6-8}$  делений<sup>3,4</sup>

1. Balcells ME et al. Emerg Infect Dis. 2006;12(5):744–51.

2. den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20(8):1065–71.

3. Zhang Y et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(11):1320-1330.

4. Alangaden GJ et al. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(8):1700-1703.

# Исследование PREVENT TB

- **Дизайн исследования:** Открытое рандомизированное контролируемое исследование. Период исследования: 33 месяца. В исследовании приняли участие 7 731 пациент, старше 18 лет. Все пациенты имели достоверный контакт с больными туберкулезом.
- **Цель :** Сравнить эффективность 2х схем лечения: комбинированную и монотерапию у пациентов с ЛТИ

**1 группа: 3 986 пациентов**  
**Рифапентин 900мг + Изониазид (15 мг/кг),**  
**1 раз в неделю, 3 мес.,**  
*врачебный контроль (DOT)*

**2 Группа: 3 745 пациентов**  
**Изониазид 300мг ежедневно,**  
**9 месяцев,**  
*самостоятельный прием (SAT)*

	1 группа	2 группа
<b>Заболели туберкулезом</b>	<b>7 человек</b>	<b>15 человек</b>
Завершили терапию	82,1%	69% (P <0.001).
Нежелательные Явления	4,9%	3,7% (P = 0.009)
<b>Гепатотоксичность</b>	<b>0,4%</b>	<b>2,7%(P &lt;0.001)</b>

- Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS et al. / : N. Engl. J. Med. 365(23), 2155–2166 (2011). Rifapentine Pharmacokinetics and Tolerability in Children and Adults Treated Once Weekly With Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. Weiner, et al. / : Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, Vol. 3, No. 2, pp. 132–45, 2014.

# Новые научные данные об эффективности терапии ЛТИ

*длительное наблюдение за пациентами, включенными в исследование TEMPRANO (4,9 лет)*

---

## Preventing tuberculosis in people with HIV—no more excuses



- БН ХП независимо от АРТ снижает риск смерти на **37%** при среднем периоде наблюдения 4,9 лет (ХП+АРТ имели аддитивный эффект)
- эффект не снижался в течение всего времени наблюдения
- эффект не зависел от результатов IGRA-тестов
- эффект не зависел от количества СД4 (среднее значение – 477 кл/мкл)

# Меры профилактики ТБ для «равных» консультантов

- CD-4 ниже 350 не ходить в «опасные» места
- Защищать себя максимально – респиратор равному, маску пациенту
- Дезары и другие альтернативы не работают
- Открытые окна, проветривание, УФ-лампы
- Регулярное обследование
- Прием АРТ!
- Прием витамина Д – противовоспалительный эффект
- Белковое питание, отслеживание ИМТ
- Превентивное лечение 1 раз в 2 года (по некоторым исследованиям 1 раз в 5 лет), даже без наличия контакта. В данном случае важна распространенность ТБ на территории проживания, в нашей стране она высокая.

# Полезные материалы

- [Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых»](#)
- [Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению ТБ у больных ВИЧ-инфекцией](#)
- [Сайт кафедры фтизиатрии Медицинского института РУДН](#)
- [Доклад о глобальной борьбе с ТБ ВОЗ 2019](#)

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ**