

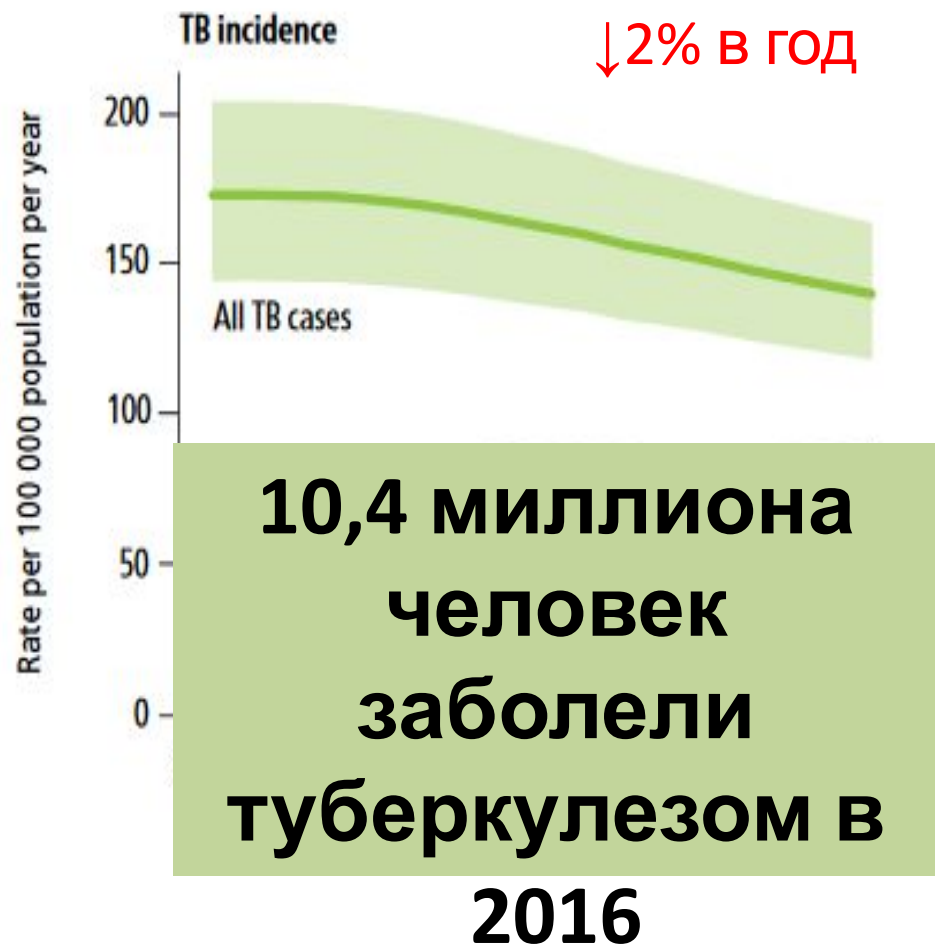
Туберкулез, ВИЧ и гепатит С

- Марьяндышев Андрей Олегович
- проф., чл.-корр. РАН
- зав. кафедрой фтизиопульмонологии,
- 5-й курс лечебный факультет
- 9 апреля 2019г.

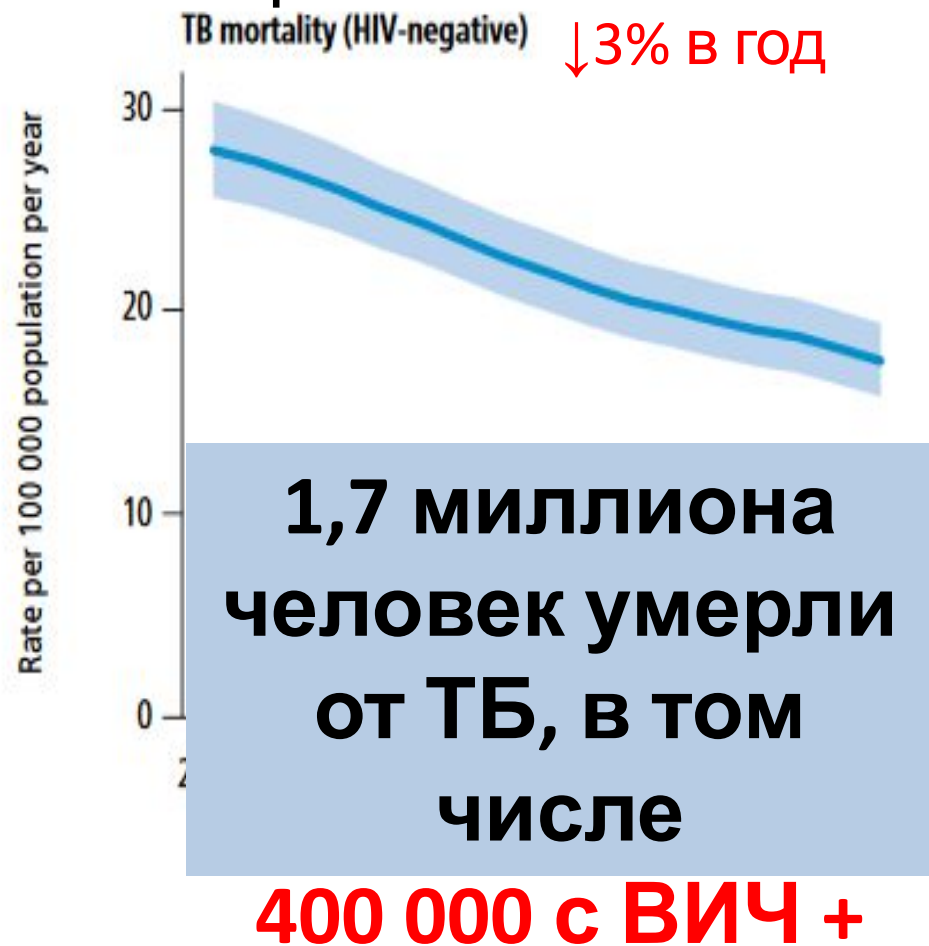
90% (90%) 90%

ТБ заболеваемость и смертность, 2000-2015

ТБ заболеваемость

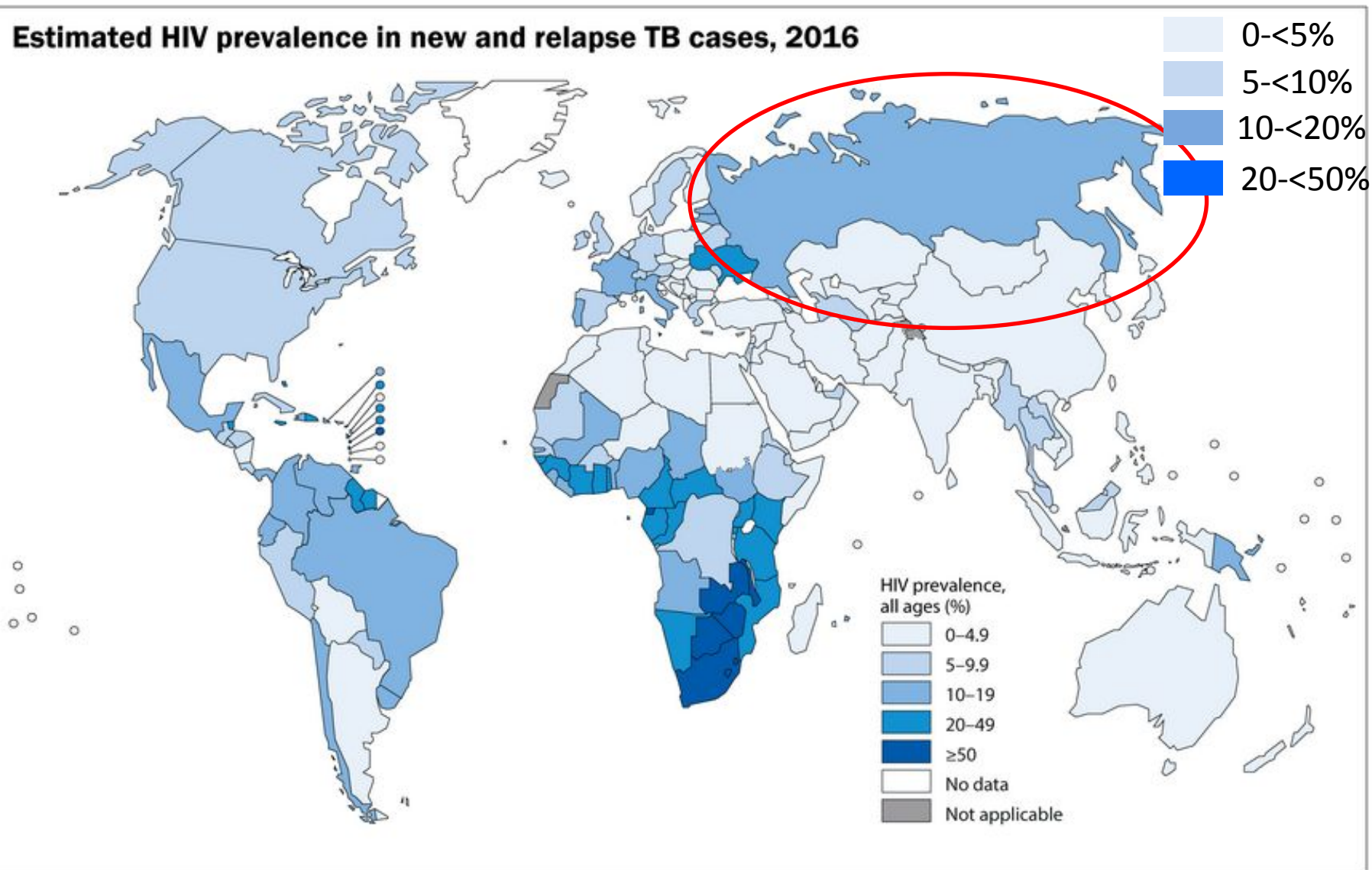


ТБ смертность



ВИЧ/ТБ

Estimated HIV prevalence in new and relapse TB cases, 2016

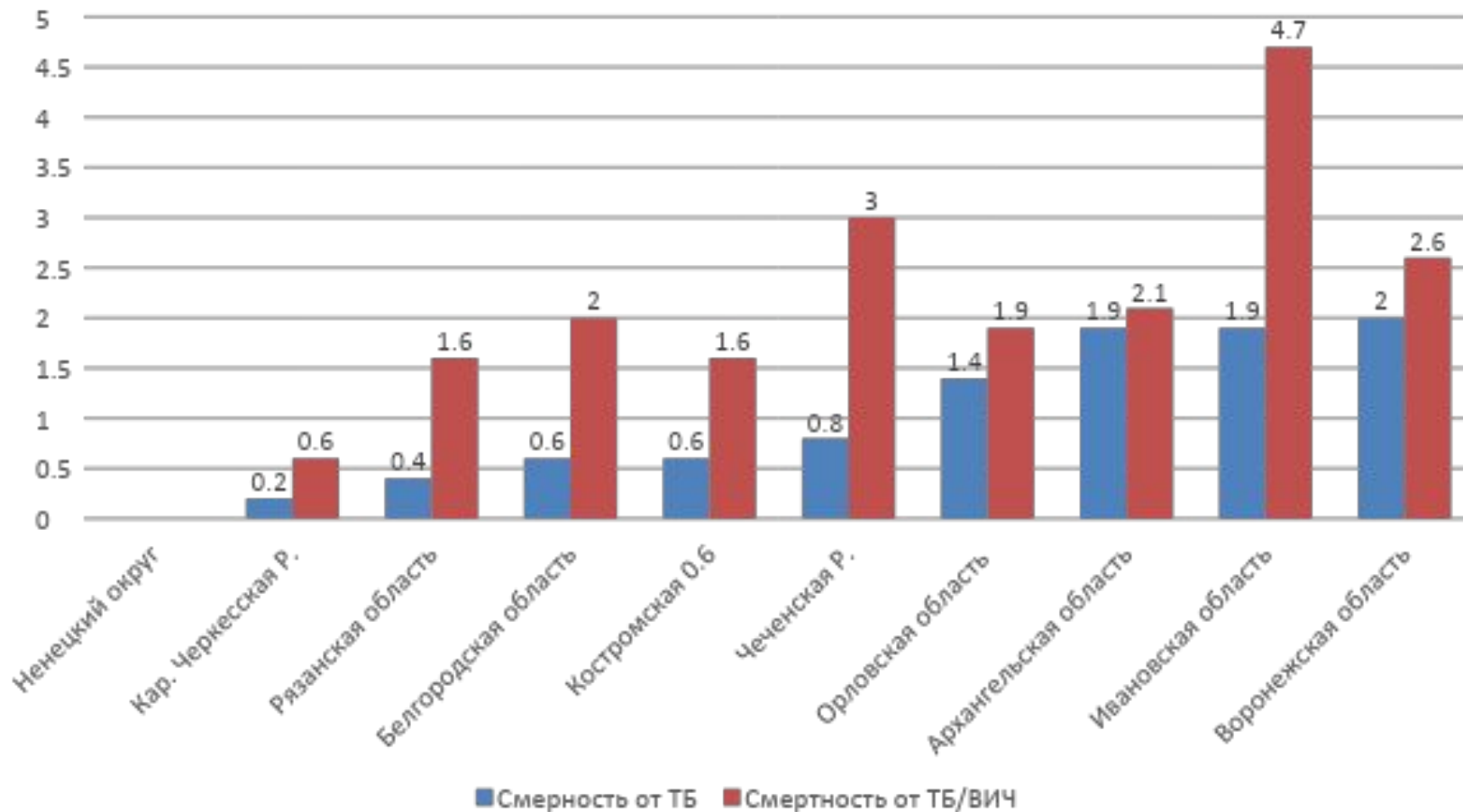


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.

Data Source: *Global Report 2017*, WHO

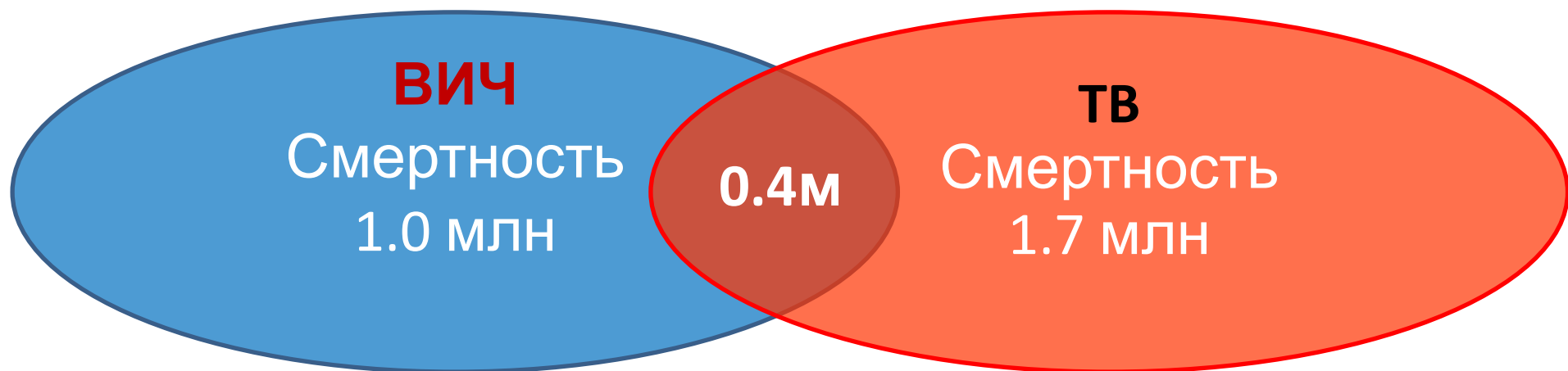
WHO Global Report 2017

Смертность в 10 лучших регионах РФ



Двойное бремя

Люди с ВИЧ в 21 раз чаще заболевают туберкулезом



Туберкулез остается ведущей причиной смерти у лиц с ВИЧ

Эпидемия ВИЧ, ТБ и ВИЧ/ТБ у детей

2016

ВИЧ

2.1 млн; 160,000
новых случаев

Смертность:

120 000

330 детей/день

ТБ

1 млн новых
случаев

Смертность:

200 000

550 детей/день

52, 000
умерли с
ВИЧ/ТБ

ТБ и ВИЧ: две культуры

ВИЧ

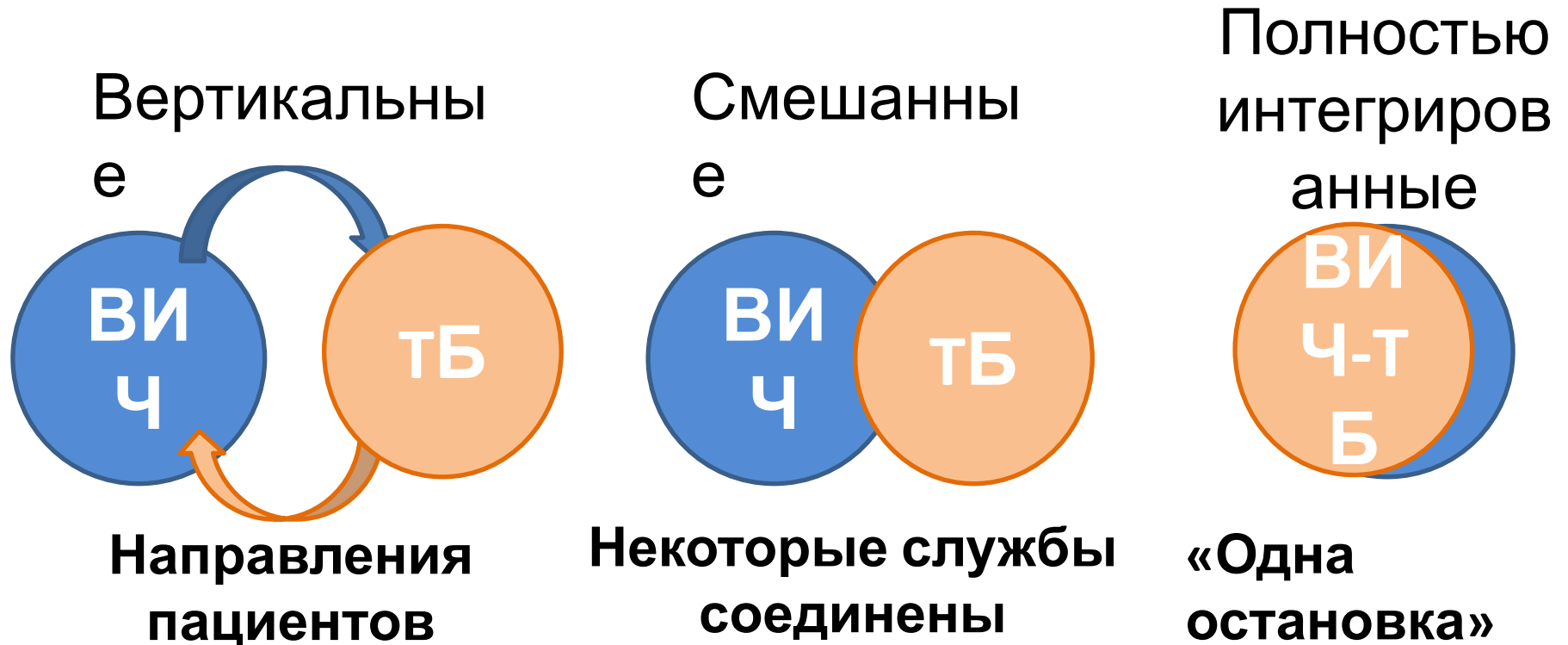
- Подход ориентированный на пациента
- Индивидуальные схемы лечения
- Амбулаторное лечение
- Поддержка приверженности

ТБ

- Фокус на общественном здравоохранении
- Стандартизированные режимы
- Тенденция к госпитализации
- Лечение под наблюдением

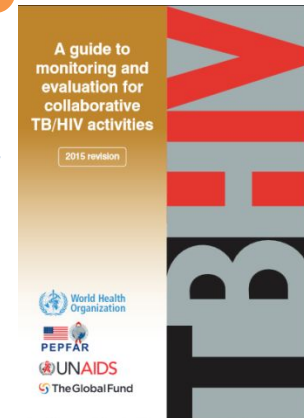
Обе “культуры” учатся и заимствуют друг у друга!

ТБ и ВИЧ: модели оказания медицинской помощи



-
- Одна модель может не подходить всем странам / регионам
 - Логически использовать существующую инфраструктуру и доступные ресурсы
 - Преимущества и недостатки различных моделей для пациентов,

Рекомендации ВОЗ по оказанию совместных ТБ / ВИЧ услуг



А. Предоставить совместные услуги по ТБ и ВИЧ

- 1 Координационный орган по интеграции услуг
- 2 **Оценка распространенности ВИЧ и туберкулеза**
- 3 Планирование интеграции услуг по ТБ и ВИЧ
- 4 **Мониторинг и оценка деятельности по борьбе с ТБ / ВИЧ**

В. Сократить бремя ТБ у больных с ВИЧ инфекцией: Начать раннюю АРТ и три «И»

- 1 **Интенсифицированное выявление случаев ТБ и высококачественное противотуберкулезное лечение**
- 2 **Изониазид - профилактика и ранняя АРТ**
- 3 **Инфекционный контроль за туберкулезом**

С. Сократить бремя ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом

- 1 **Тестирование на ВИЧ и консультирование**
- 2 Мероприятия по профилактике ВИЧ
- 3 **Профилактическая терапия Ко-тримоксазолом**
- 4 **Антиретровирусная терапия для лиц, живущих с ВИЧ**

ТБ и ВИЧ: минимальный набор услуг для взрослых и детей

ВИЧ

- Интенсифицированное выявление случаев ТБ
- Превентивная терапия ИНН
- Антиретровирусная терапия
- Ко-тримоксазол
- Инфекционный контроль

ТБ

- Тестирование на ВИЧ
- Превентивная терапия ИНН
- Диагностика и лечение ТБ
- Ко-тримоксазол
- Инфекционный контроль

- Обучение персонала по **ТБ** **Требуются тесные связи !!!**
- Обучение персонала по **ВИЧ** **Взаимные преимущества совместной работы!!!**

Терапия ТБ

	Интенсивная Фаза	Фаза продолжения
Чувствительный	2 H R/Rb Z E	4 H R/Rb
Устойчивый к изониазиду	6 Lfx R /Rb Z E	

Длительность лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ- инфекцией должна составлять не менее 6 месяцев при туберкулезе с сохраненной чувствительностью МБТ к рифампицину или 9-12 месяцев с МЛУ/ШЛУ

Рифампицин+ ННИОТ и ИП

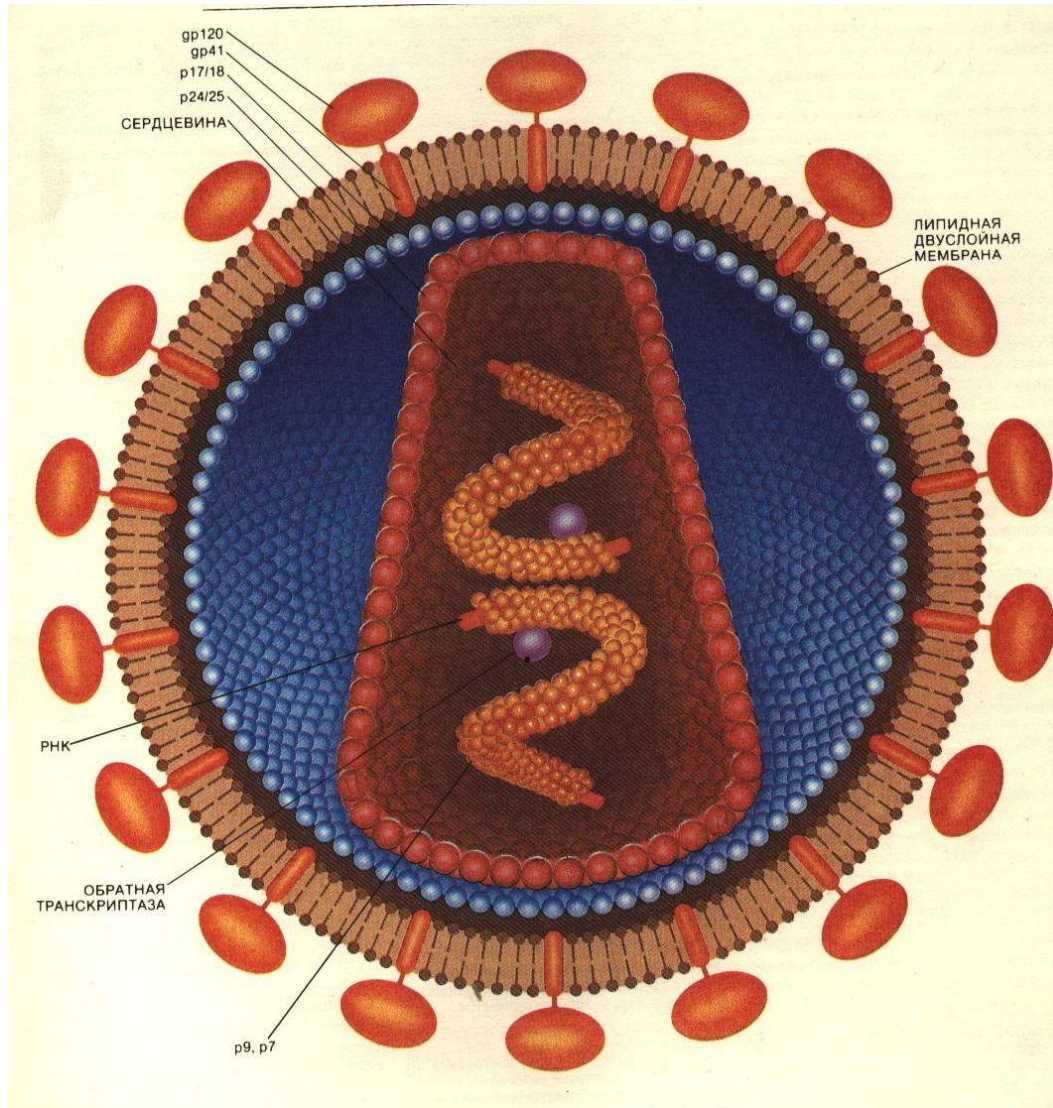
- Система цитохрома Р 450
- Рифампицин снижает уровень ННИОТ и ИП в крови:
- уровень невирапина снижается до 60%
- уровень эфавиренца снижается до 30%
- ингибиторы протеазы могут снизить метаболизм рифамицина, увеличивая, таким образом, его концентрацию в сыворотке и, в результате, увеличивая токсичность препарата.

Рифабутин – менее сильный индуктор цитохромной системы Р450 и ему отдается предпочтение, когда возникает проблема с взаимодействием с антиретровирусными препаратами.

Аббревиатура препаратов АРВ терапии

- TDF - тенофовир дизопроксил фумарат
- ЗТС – ламивудин
- FTC – эмтрицитабин
- EFV - эфавиренц
- AZT - зидовудин
- NVP - невирапин
- DTG – долутегравир
- RAL - ралтегравир

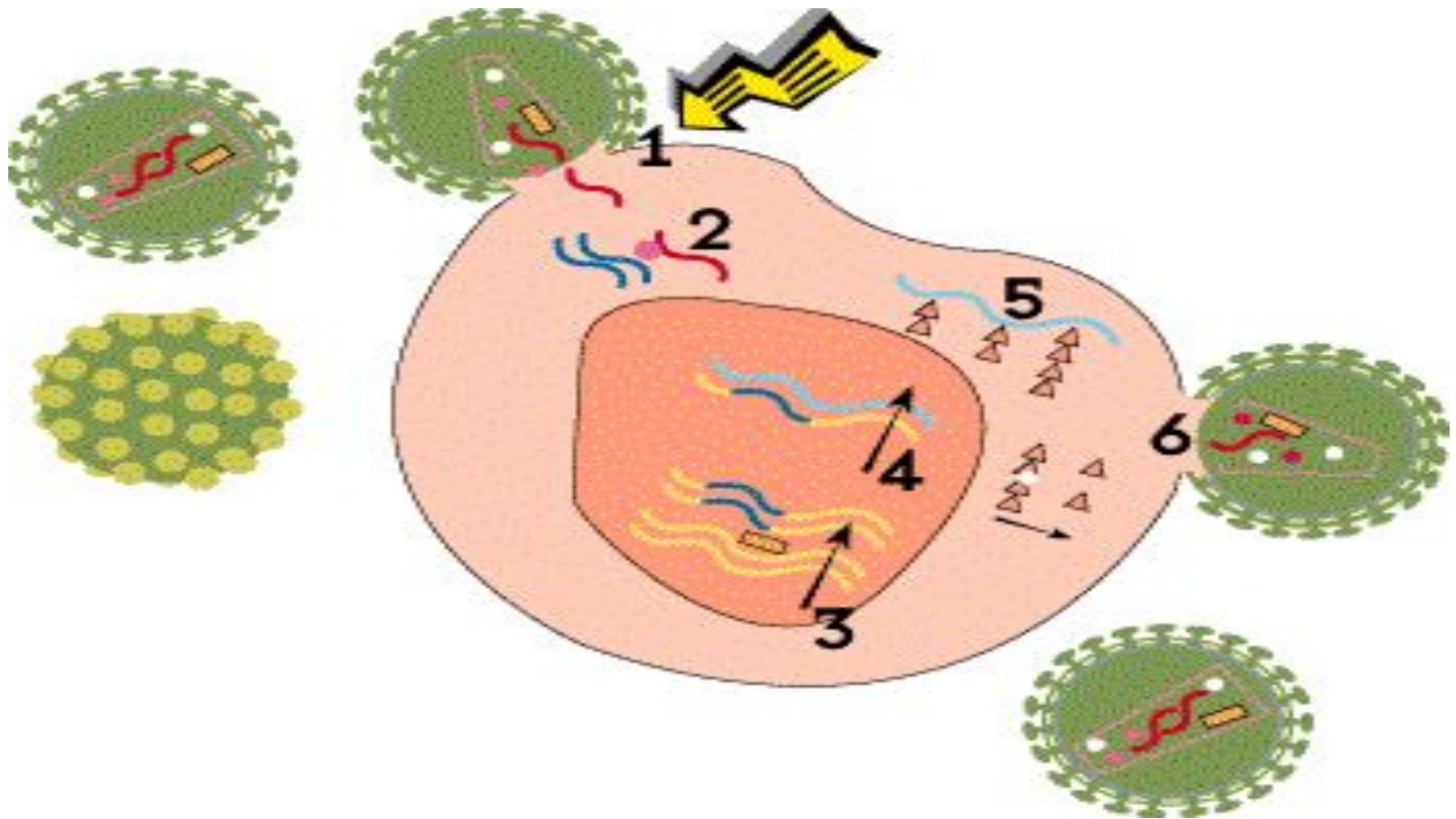
ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА



Жизненный цикл ВИЧ

- **Жизненный цикл ВИЧ**
- **Шаг 1: Проникновение**
- **Любой вирус состоит из внешней оболочки, содержащей белки, жиры и углеводы, которая покрывает набор генного материала (в случае ВИЧ, генетическая информация содержится в РНК вместо ДНК) и специальные ферменты.**
- **Белки на поверхности ВИЧ настроены на присоединение к CD4 + рецепторам на поверхности Т4-клетки. Когда ВИЧ присоединяется к поверхностным CD4+ рецепторам, он активирует другие белки на поверхности клетки, позволяя оболочке ВИЧ слиться с оболочкой клетки.**

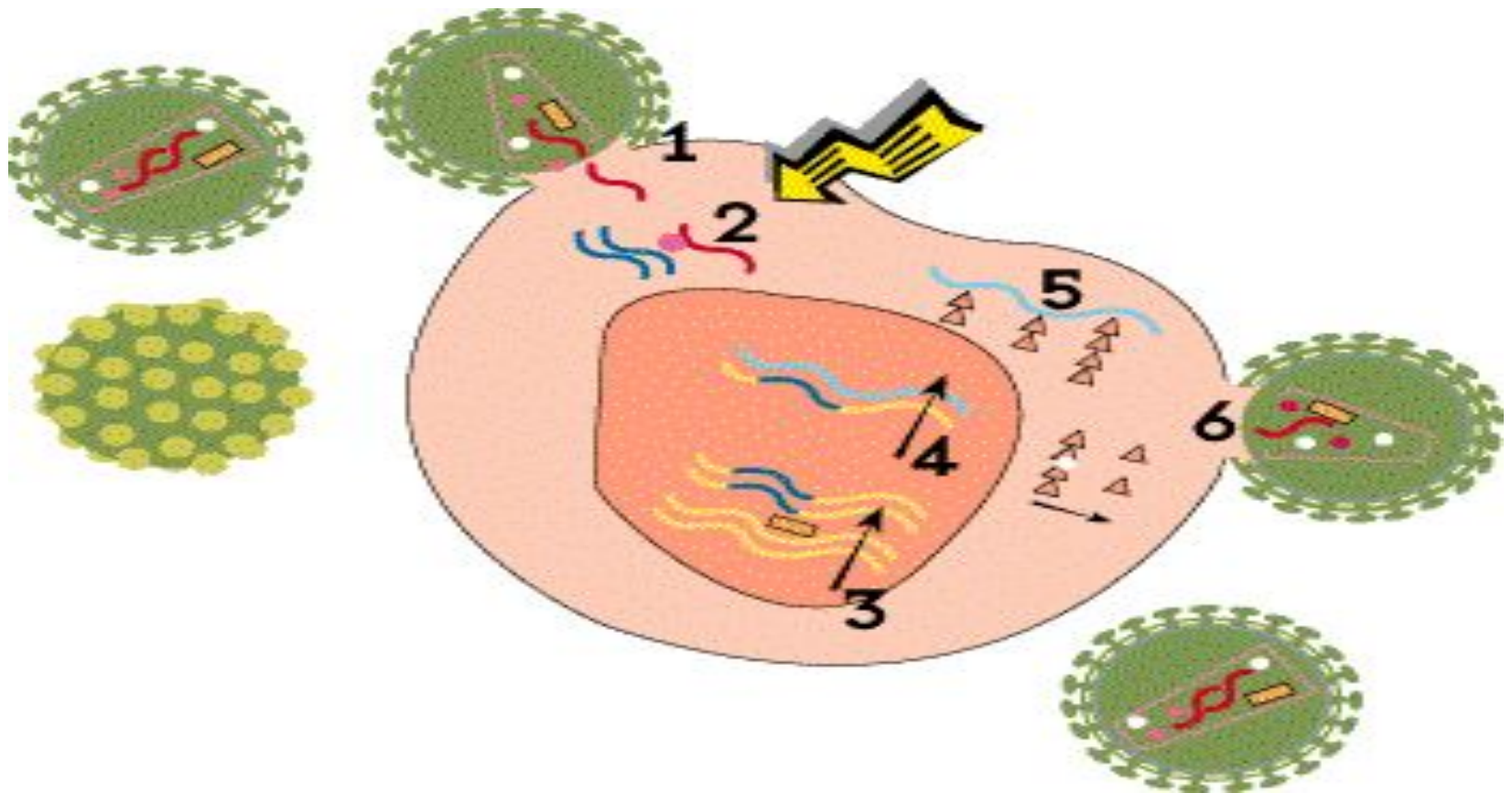
Жизненный цикл ВИЧ



Жизненный цикл ВИЧ

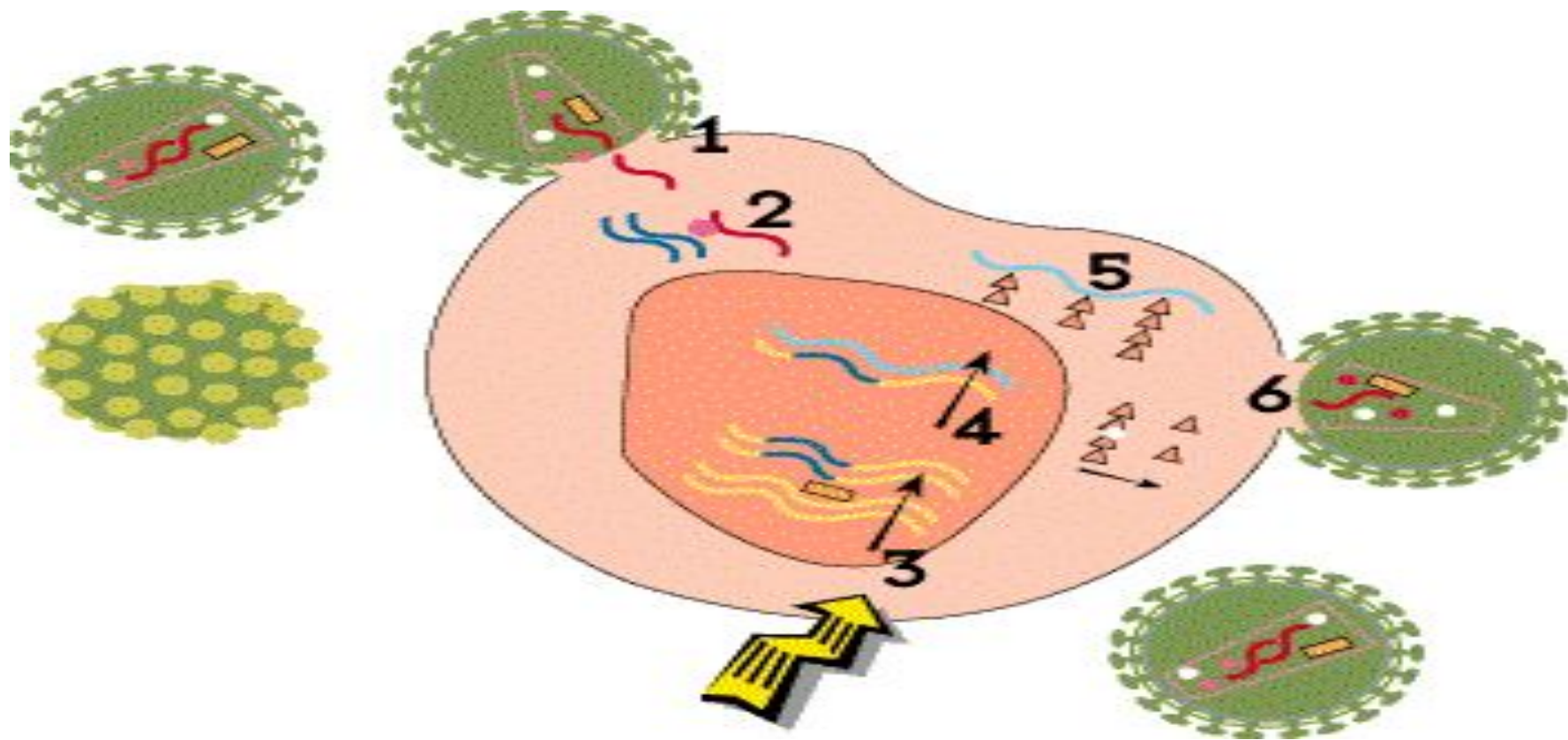
- Шаг 2: Обратная транскрипция
- Гены ВИЧ содержатся в двух спиральях РНК, тогда как генетическая информация клеток человека находится в ДНК. Чтобы вирус мог инфицировать клетку, происходит процесс под названием “обратная транскриптаза”, превращающий РНК вируса в ДНК.
- После процесса связывания, вирусный капсид (внутренняя оболочка вируса, содержащая РНК и важные ферменты) впускается внутрь клетки-хозяина. Вирусный фермент, называемый обратной транскриптазой, превращает РНК в ДНК-подобную структуру. Эта новая ДНК носит название “провирусной ДНК”.

Жизненный цикл ВИЧ



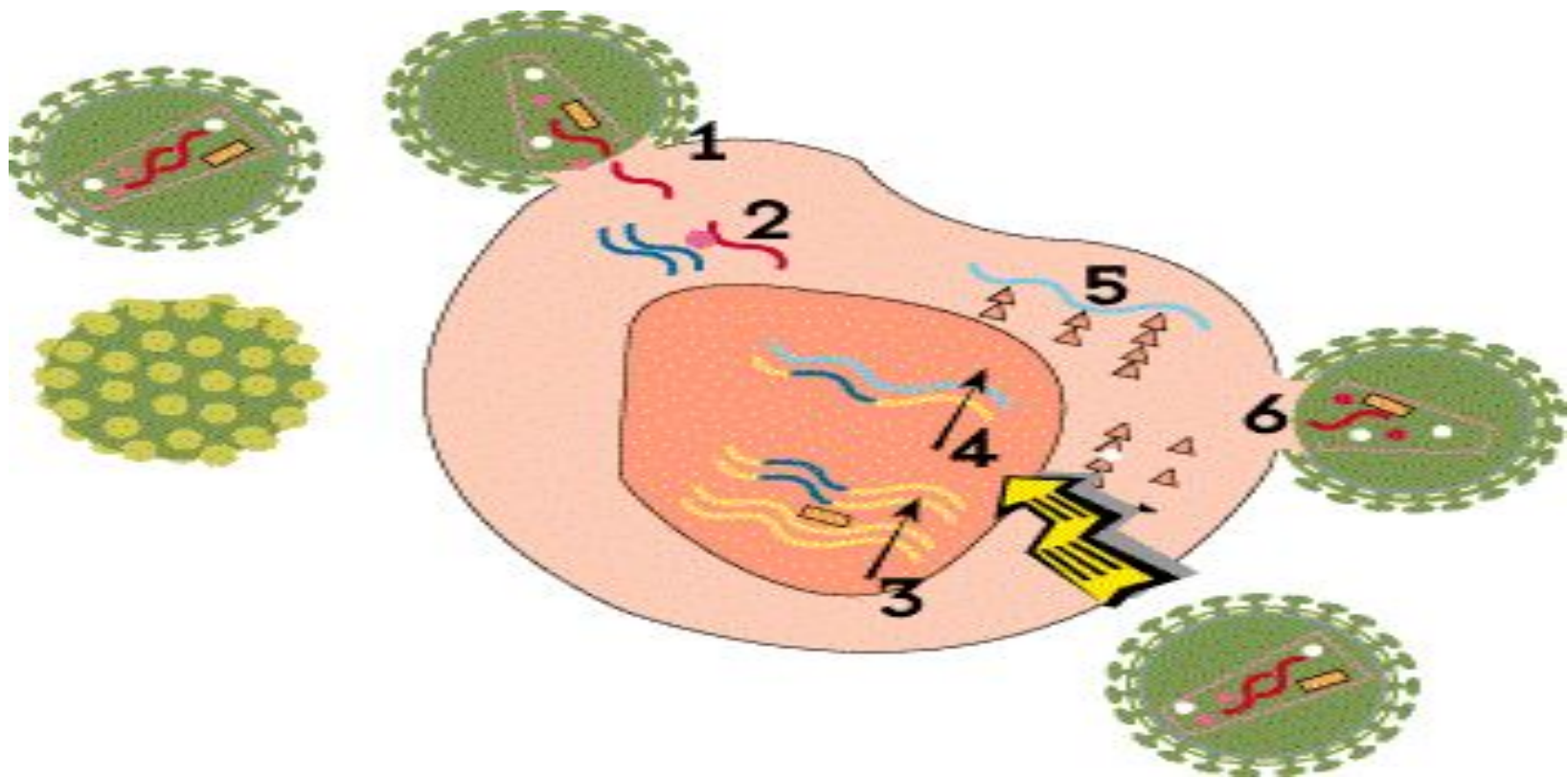
Жизненный цикл ВИЧ

- Шаг 3: Интеграция
- ДНК ВИЧ доставляется к ядру (центру) клетки, где содержится ее ДНК. Затем другой фермент вируса, называемый интегразой, прячет провирусную ДНК в ДНК клетки. После этого, когда клетка пытается выработать новые белки, производит новые ВИЧ.



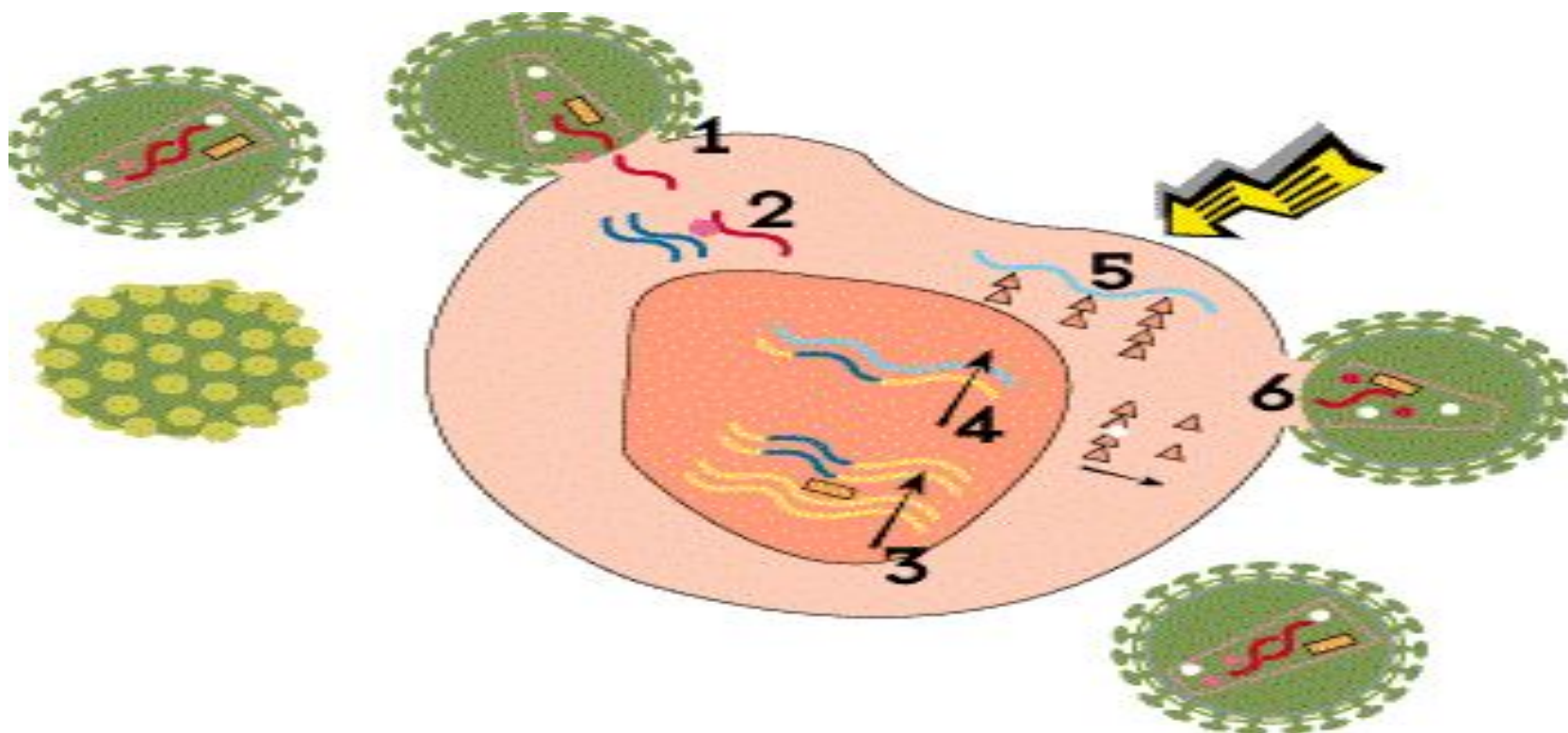
Жизненный цикл ВИЧ

- **Шаг 4: Транскрипция**
- **Когда генетическая информация ВИЧ попадает в ядро клетки, она приказывает клетке производить новые ВИЧ.**
- **Спирали вирусной ДНК в ядре разделяются, и специальный фермент создает дополнительную спираль генетической информации, называемую РНК-посредником или мРНК (инструкция по производству новых ВИЧ).**
- **Транскрипция может быть блокирована ингибиторами транскриптазы (ИТ), новым классом препаратов, находящимися на самой ранней стадии исследования.**



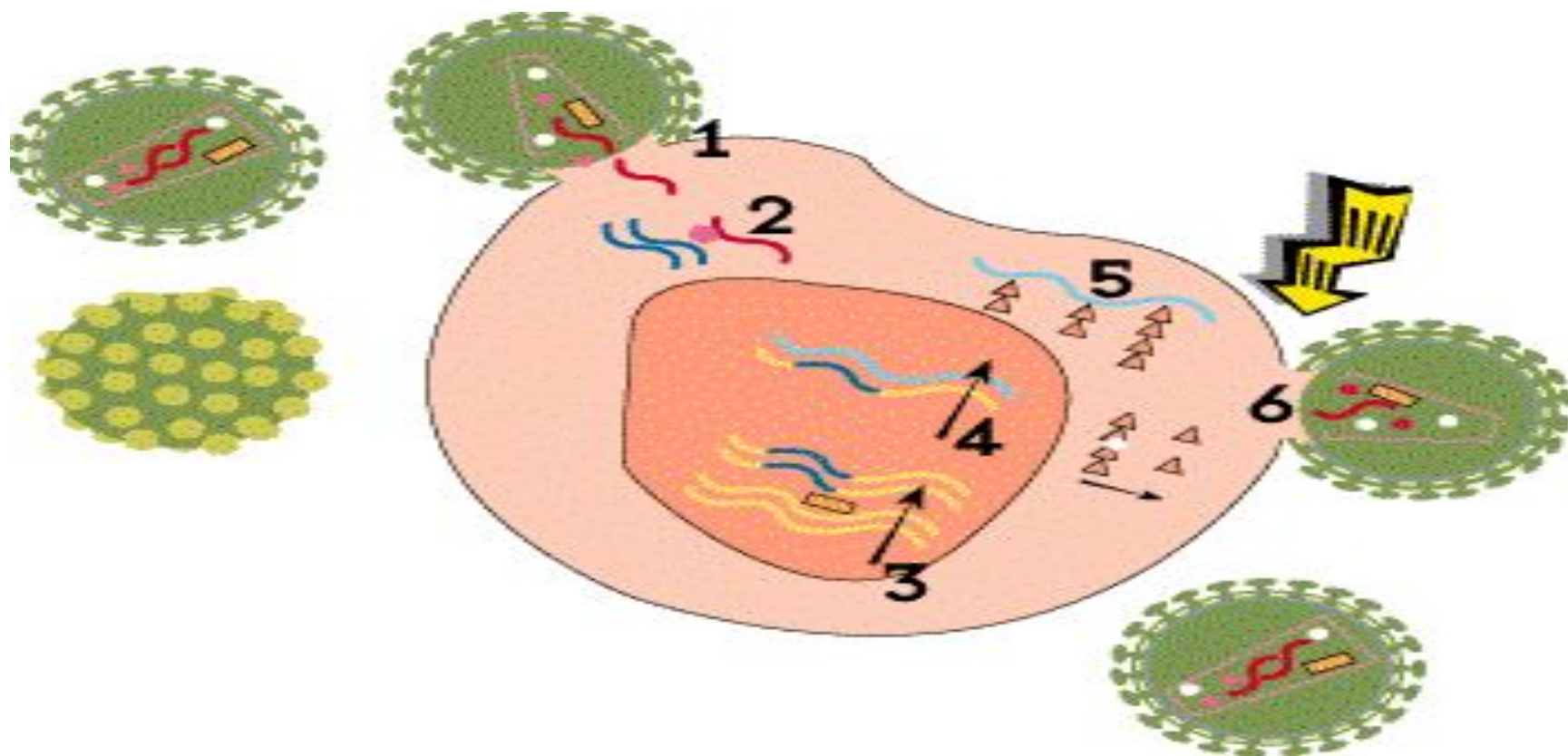
Жизненный цикл ВИЧ

- **Шаг 5: Трансляция**
- **mRNA содержит инструкции для производства новых вирусных белков из ядра в своеобразную фабрику в клетке . Каждый участок mRNA соответствует блоку строительства белка для производства части ВИЧ.**
- **По мере преобразования каждой спирали мРНК, создается соответствующая спираль белков. Этот процесс продолжается до тех пор, пока спирали мРНК не будут «транслированы» в новые вирусные белки, необходимые для создания новых вирусов.**



Жизненный цикл ВИЧ

- **Шаг 6: Формирование вируса**
- **Наконец, формируется новый вирус. Длинные нити белков разрезаются вирусным ферментом - протеазой - на меньшие белки. Эти белки выполняют различные функции; некоторые становятся структурными элементами нового ВИЧ, другие - ферментами, такими как обратная транскриптаза.**
- **Когда сформированы новые вирусные единицы, они покидают клетку-хозяина и создают новые вирусы. Эти вирусы способны инфицировать новые клетки. Каждая инфицированная клетка может производить много новых вирусов.**



Дозы АВТ при обычной терапии

Generic name	Dose
Nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs)	
Abacavir (ABC)	300 mg twice daily or 600 mg once daily
Emtricitabine (FTC)	200 mg once daily
Lamivudine (3TC)	150 mg twice daily or 300 mg once daily
Zidovudine (AZT)	250–300 mg twice daily
Nucleotide reverse-transcriptase inhibitors (NtRTIs)	
Tenofovir (TDF)	300 mg once daily
Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTIs)	
Efavirenz (EFV)	400–600 mg once daily
Etravirine (ETV)	200 mg twice daily
Nevirapine (NVP)	200 mg once daily for 14 days, followed by 200 mg twice daily
Proteases inhibitors (PIs)	
Atazanavir + ritonavir (ATV/r)	300 mg + 100 mg once daily
Darunavir + ritonavir (DRV/r)	800 mg + 100 mg once daily ^a or 600 mg + 100 mg twice daily ^b
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	400 mg/100 mg twice daily
	<p>Considerations for individuals receiving TB therapy In the presence of rifabutin, no dose adjustment required. In the presence of rifampicin, adjusted dose of LPV/r: (LPV 800 mg + RTV 200 mg twice daily or LPV 400 mg + RTV 400 mg twice daily).or, SQV/r (SQV 400 mg + RTV 400 mg twice daily), with close monitoring.</p>
Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs)	
Dolutegravir (DTG)	50 mg once daily
Raltegravir (RAL)	400 mg twice daily

Первой линии антиретровирусная терапия для ВИЧ + взрослых без ТБ

- Назначается два нуклеозитных ингибитора обратной транскриптазы и дополнительно один ненуклеозитный ингибитор обратной транскриптазы или ингибитор интегразы
- TDF (тенофовир) + 3TC (ламивудин) (или FTC - эмтрицитабин) + EFV (эвафиренц), лучше фиксированные дозы в комбинации (сильная рекомендация, средняя степень очевидности)
- TDF (тенофовир) + 3TC (ламивудин) (or FTC или эмтрицитабин) + DTG (долутегравир)
- Если противопоказана, или не доступна первая схема, то рекомендуются альтернативные схемы лечения:
- AZT (зидовудин) + 3TC (ламивудин) + EFV (эвафиренц)
- AZT + 3TC + NVP (ниверапин)
- TDF + 3TC (or FTC) + NVP

Первой линии антиретровирусная терапия для ВИЧ + взрослых больных ТБ

- Согласно Рекомендациям 2016 года, в качестве основы режима АРТ первого выбора необходимо использовать комбинацию Тенофовир TDF /Эмтрицитабин FTC (Трувада) и Долутегравир DTG
- Или Тенофовир/Эмтрицитабин (Трувада) и Эфавиренц EFV

Рекомендуется АРВ-комбинация первого ряда и альтернативная для пациентов, получающих противотуберкулезное лечение

Рекомендуемая АРВ-комбинация первого ряда для пациентов, получающих противотуберкулезное лечение

TDF/FTC + RAL или TDF/FTC/EFV (см. таблицу для коррекции дозировки с рифамицинами).

Альтернативные схемы

Если комбинации препаратов не рекомендуются или если их следует применять с осторожностью, по причинам, связанным с резистентностью/непереносимостью, то следует проконсультироваться со специалистом по лечению ВИЧ.

- TDF/FTC + ИП/р, с использованием рифабутин вместо рифампицина (См. таблицу для коррекции дозировки рифабутин). Применять с осторожностью.
- TDF/FTC + DTG 2 р/сут*** с рифампицином.

В странах, где недоступны ни DTG, ни рифабутин, следующие комбинации также могут использоваться в качестве краткосрочной альтернативы до завершения лечения туберкулеза:

- Рифампицин плюс фиксированная комбинация ABC/3TC/ZDV 2 р/сут + TDF 1р/сут (если ВН ВИЧ < 100 000 копий/мл).
- Рифампицин плюс двойная дозировка LPV/г или с супербустированным RTV (400 мг 2 р/сут) + LPV.
- Для других схем, основывающихся на применении 2 НИОТ плюс NVP, RPV, ETV или MVC, следует проконсультироваться со специалистом по лечению ВИЧ.

*** Доступны только фармакокинетические, а не клинические данные, применять с осторожностью.

**Возможное
взаимодействи
е с новыми
противотуберк
улезными
препаратами**

- **Сайт проверки взаимодействия препаратов ВИЧ инфекция**
- <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
-
- **Сайт проверки взаимодействия препаратов Гепатит С**
- <https://www.hep-druginteractions.org/>

Новые Клинические рекомендации Европейского клинического сообщества по ВИЧ/СПИД (EACS) 2017, представленные впервые на XV Европейской конференции по проблемам ВИЧ/СПИД, соответствуют мировым рекомендациям, согласно которым АРТ рекомендуется начинать всем ВИЧ-инфицированным лицам сразу после установления диагноза.

Обоснование положения о начале противовирусной терапии

Исследование «START» (Стратегические сроки начала антиретровирусной терапии) было разработано для прояснения вопроса о том, когда лучше начинать АРТ, особенно для лиц с высоким числом CD4-лимфоцитов. В исследовании все участники с уровнем CD4 лимфоцитов, превышающем 500, были разделены на группу немедленно начинающих терапию и группу пациентов, которым АРТ была отложена.

START рандомизированное контролируемое исследование

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: Heart attack AND Los Angeles

Search for studies:

Search

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

[Find Studies](#) ▾

[About Clinical Studies](#) ▾

[Submit Studies](#) ▾

[Resources](#) ▾

[About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Search Results](#) > [Study Record Detail](#)

[Text Size](#) ▾

Trial record **1 of 10783** for: **START**

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#) ▶

The "START" (a Streamlined ART Initiation Strategy) Study (START-ART)

This study is enrolling participants by invitation only.

Sponsor:

University of California, San Francisco

Information provided by (Responsible Party):

University of California, San Francisco

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT01810289

First received: March 11, 2013

Last updated: August 28, 2015

Last verified: August 2015

[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[How to Read a Study Record](#)

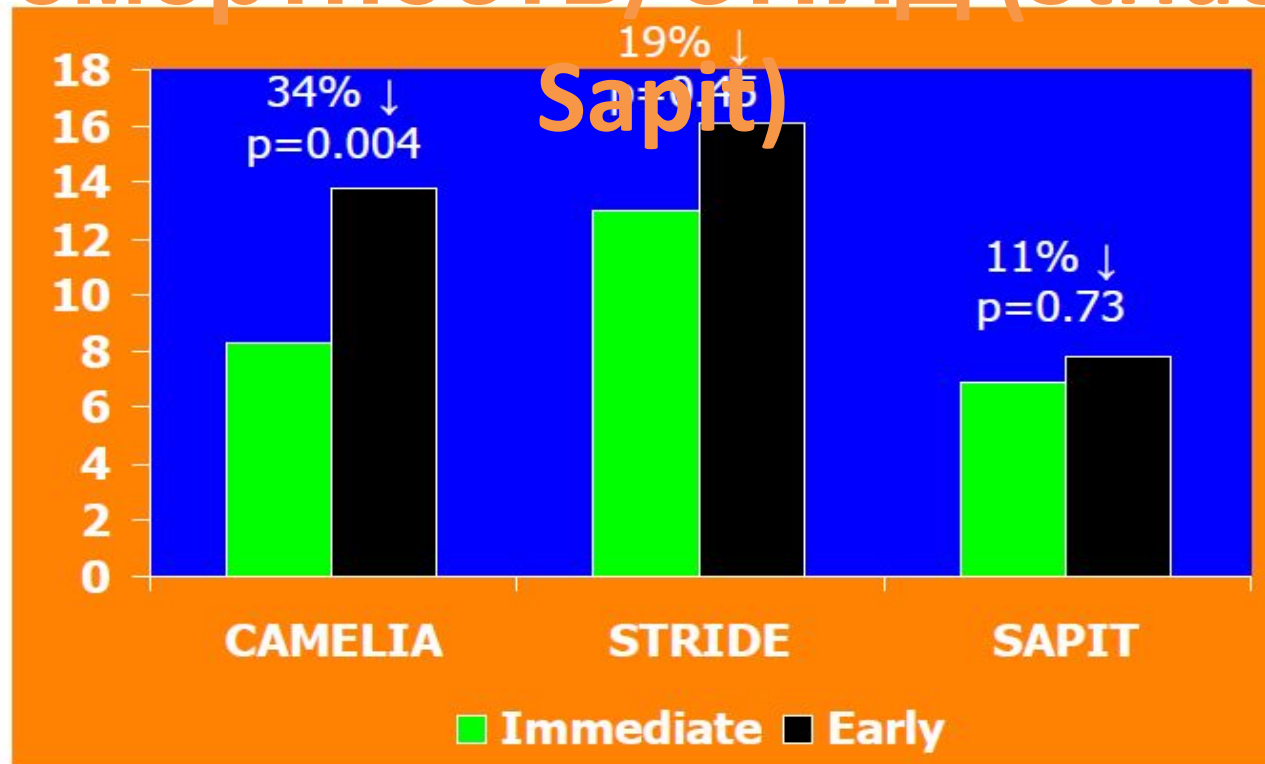
▶ Purpose

START is clinic-level (not individual-patient) intervention to catalyze the process of ART initiation among HIV-infected adults who meet CD4-based criteria for combination ART (e.g., adults with a CD4 T cell level < 350/ul). The three **START** components are: (1) real-time point-of-care CD4 testing using the Alere PIMA platform to ascertain treatment eligibility in real time at first presentation to care, (2) targeted knowledge transfer (i.e., dissemination) of recent scientific evidence regarding effects rapid ART initiation on survival to front line health care workers; and 3) feedback and reporting to clinic and providers. These three components represent empirically validated steps in the PRECEED implementation model.

Когда начать АРТ у ЛЖВ с ТБ?

- Сводные руководства для АРТ (2016 ВОЗ):
 - Начать АРТ у **всех** ВИЧ-положительных ТБ-пациентов **вне зависимости от** уровня CD4
 - Начать АРТ **как можно скорее** в пределах **8 недель** от начала ТБ-лечения
 - Нет потребности в определении базового уровня CD4
- Особые соображения:
 - Если CD4 < 50, начать АРТ сразу в пределах 2 недель *спустя* начала ТБ-лечения
 - **Чаще встречается ВСВИ**
* Blauz et al, Hazin et al, Abdool Karim et al, NEJM 2011
 - Нет выгоды начать АРТ на 2 или 8 неделях спустя у ВИЧ+ пациентов с туберкулезным менингитом

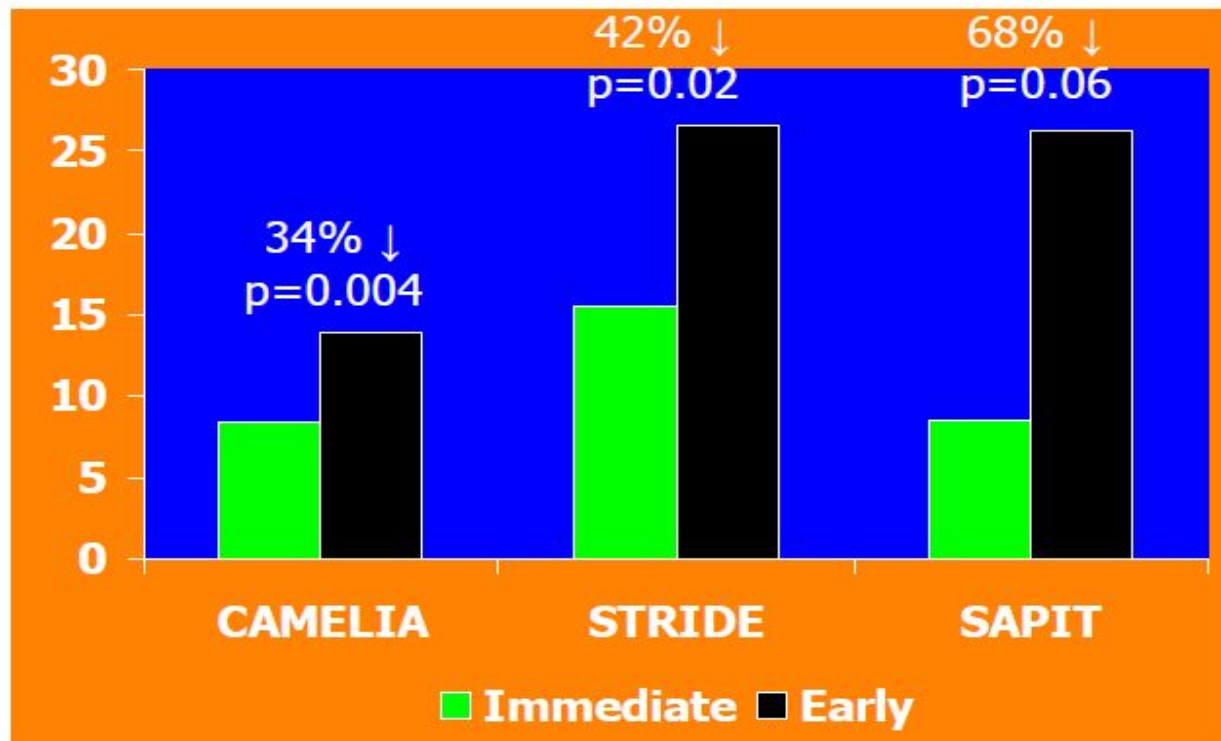
АРТ (немедленная или ранняя) на смертность (Camelia) или смертность/СПИД (Stride, Sapit)



Blanc, Vienna, 2010, Havlir, CROI, 2011, Karim, CROI, 2011

сокращение смертности/СПИД среди пациентов с

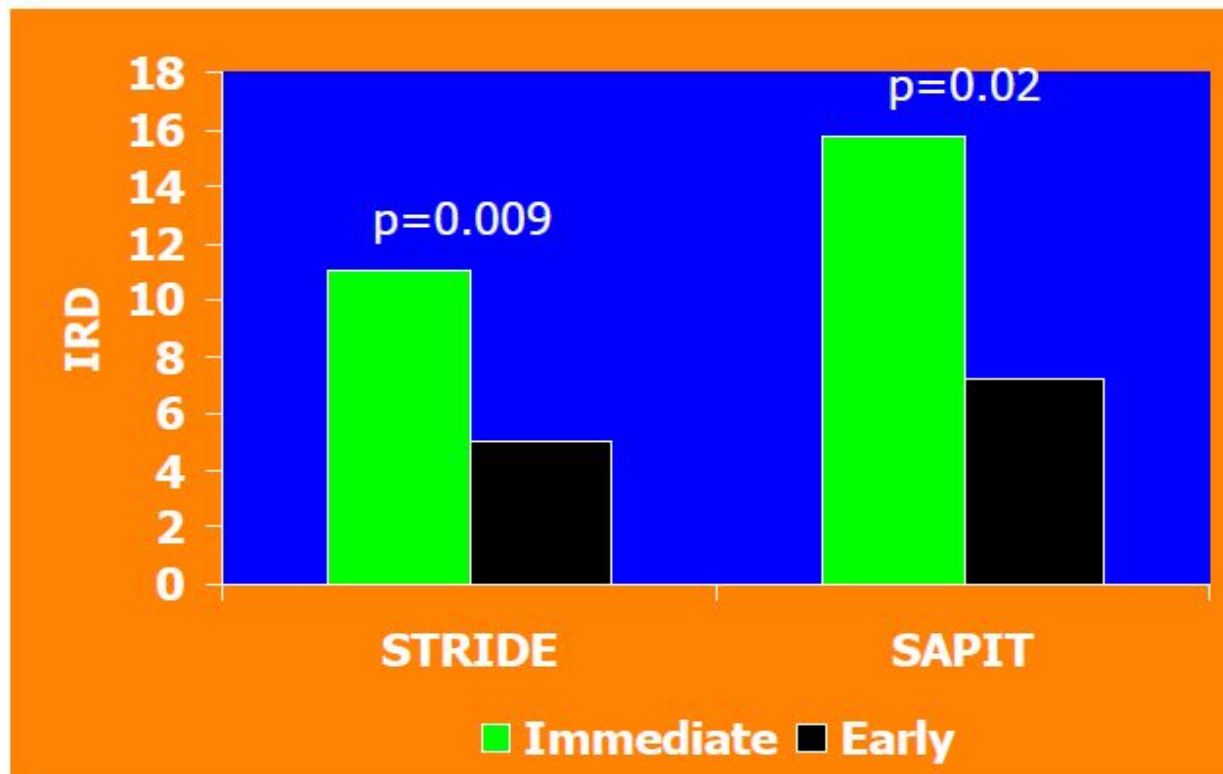
помощью терапии



Blanc, Vienna, 2010, Havlir, CROI, 2011, Karim, CROI, 2011

Слайд с любезного разрешения D Havlir, ноябрь 2011

ТБ ВСВИ чаще у пациентов с немедленным чем



Слайд с любезного разрешения D Havlir, ноябрь 2011

Лечение ТБ/ВИЧ

- Антивирусную терапию необходимо назначать всем больным независимо от количества CD4 клеток (сильная рекомендация А)
- Первым назначают терапию противотуберкулезную, в течение 8 недель присоединяют АРТ CD4 меньше 50 назначают в течение первых 2 недель (сильная рекомендация)

Профилактическое лечение котримаксозолом при ТБ/ВИЧ

- Плановое профилактическое лечение котримоксазолом назначается всем ВИЧ позитивным больным с активным туберкулезом независимо от числа CD4 клеток (сильная рекомендация)

Проблемы диагностики и превентивной терапии изониазидом

- КТП следует использовать перед началом профилактического лечения в районах, где распространенность ЛТИ составляет не более 30% (сильная рекомендация А)
- Постановка КТП не требуется в районах, где ЛТИ >30% (сильная рекомендация)
- Вместо КТП может быть использован тест ИГРА (Диаскинтест) в районах с широкой распространенностью вакцинации (условная рекомендация)
- Контакт, положительный ТКТ и ИГРА - показания для профилактического лечения в

ПРОФИЛАКТИКА

- Превентивная терапия изониазидом всех новых диагностированных случаев и при снижении CD4 клеток меньше 350

Чем опасен гепатит С

- Гепатит С — это болезнь печени, которую вызывает вирус. Протекать она может в острой или хронической форме. Организм человека самостоятельно справляется с вирусом в не многих случаях, при этом он даже не догадывается, что инфицирован, так как заболевание себя никак не проявляет. В остальных случаях развивается хронический гепатит. Если его не лечить, то заболевание может спровоцировать цирроз печени или рак.

Симптомы гепатита С

- У 8 человек из 10 гепатит С протекает бессимптомно. Если заболевание имеет острую форму, то у человека наблюдаются следующие **признаки**:
 - высокая температура;
 - отсутствие аппетита;
 - усталость;
 - тошнота;
 - рвота;
 - боли в суставах;
 - пожелтение склеры глаз.
- Трансаминазы билирубин, только сделав фибросканирование, можно точно понять, насколько поражена фиброзом печень.

ГЕПАТИТ С

Sofosbuvir/velpatasvir 12 недель

Sofosbuvir/daclatasvir 12 недель

Совальди (Sofosbuvir)

«Джонсон & Джонсон» по России. — Новая комбинация препаратов симепревир и софосбувир – 12 недель

гразопревир/элбасвир (зепатир) MSD
Фармасьютикалс – 12 недель без признаков
цирроза

МОНИТОРИНГ

- Пользование совместными программами ТБ и ВИЧ (федеральные и региональные)
- Совместный консилиум по сложным случаям
- Результаты лечения - обмен данными

Благодарю за внимание