

Всероссийская научно-практическая конференция «Туберкулез и ВИЧ-инфекция» – опасность двойной эпидемии. Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения», 2-3 октября, 2014, Москва, Россия

ТБ, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией; ситуация в мире – стратегия ВОЗ для борьбы с ТБ/ВИЧ

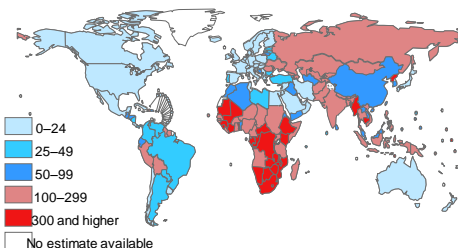
Alberto Matteelli

Глобальная программа для борьбы с
туберкулезом ШК ВОЗ, Женева.

Содержание

- Бремя и ответные действия
- Политика в отношении сокращения смертности от ТБ/ВИЧ
- Политика в отношении профилактики ВИЧ-ассоциированного ТБ
- Необходимость оптимизации модели оказания медицинских услуг

Глобальное бремя ТБ, 2012



Расчетное число случаев

Расчетное число смертей

ВИЧ-ассоциированный туберкулез

1,1 млн (13%)
(диапазон: 1,0–1,2 млн)

320 000
(диапазон: 400 000–460 000)

ТБ в ответе за одну из четырех смертей у людей со СПИДом

Глобальная стратегия на период после 2015 г.

Базовые элементы и принципы



Руководство и ответственность со стороны государства, проведение мониторинга и оценки

Тесное сотрудничество с организациями гражданского общества и местным населением

Защита и соблюдение прав человека, этических норм и принципа справедливости

Адаптация стратегии и целевых показателей на страновом уровне при глобальном сотрудничестве

Первый базовый элемент и его составляющие

Комплексное лечение и профилактика, ориентированные на пациента

А. Ранняя диагностика туберкулеза, включая **всеобщее тестирование на лекарственную чувствительность; и систематический скрининг лиц, находившихся в контакте, и групп повышенного риска**

В. Лечение всех лиц с туберкулезом, включая туберкулез с лекарственной устойчивостью; и поддержка пациентов

С. Совместные меры борьбы с туберкулезом/ВИЧ и ведение сопутствующих заболеваний

Д. Профилактическое лечение лиц, подвергающихся повышенному риску; **и вакцинация против туберкулеза**

Новые дополнения или доработки текущей стратегии выделены желтым цветом

Совместные мероприятия по ТБ/ВИЧ - 2012



A. Establish and strengthen the mechanisms for delivering integrated TB and HIV services

A.1. Set up and strengthen a coordinating body for collaborative TB/HIV activities functioning at national level

A.2. Determine HIV prevalence among TB patients and TB prevalence among people living with HIV

A.3. Carry out joint TB/HIV planning to integrate the delivery of TB and HIV services

A.4. Monitor and evaluate collaborative TB/HIV activities

B. Reduce the burden of TB in people living with HIV and initiate early antiretroviral therapy (the Three I's for HIV/TB)

B.1. Intensify TB case-finding and ensure high quality antituberculosis treatment

B.2. Initiate TB prevention with Isoniazid preventive therapy and early antiretroviral therapy

B.3. Ensure control of TB Infection in health-care facilities and congregate settings

C. Reduce the burden of HIV in patients with presumptive and diagnosed TB

C.1. Provide HIV testing and counselling to patients with presumptive and diagnosed TB

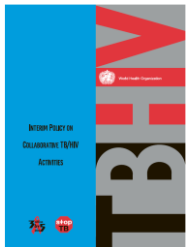
C.2. Provide HIV prevention interventions for patients with presumptive and diagnosed TB

C.3. Provide co-trimoxazole preventive therapy for TB patients living with HIV

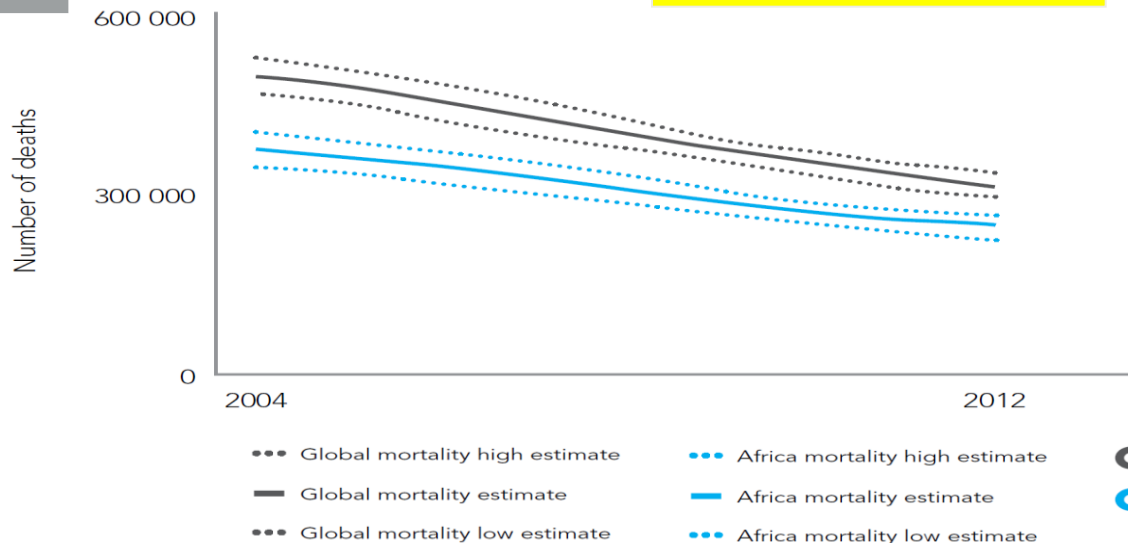
C.4. Ensure HIV prevention interventions, treatment and care for TB patients living with HIV

C.5. Provide antiretroviral therapy for TB patients living with HIV

Политика, адвокация и реализация мероприятий дали результаты



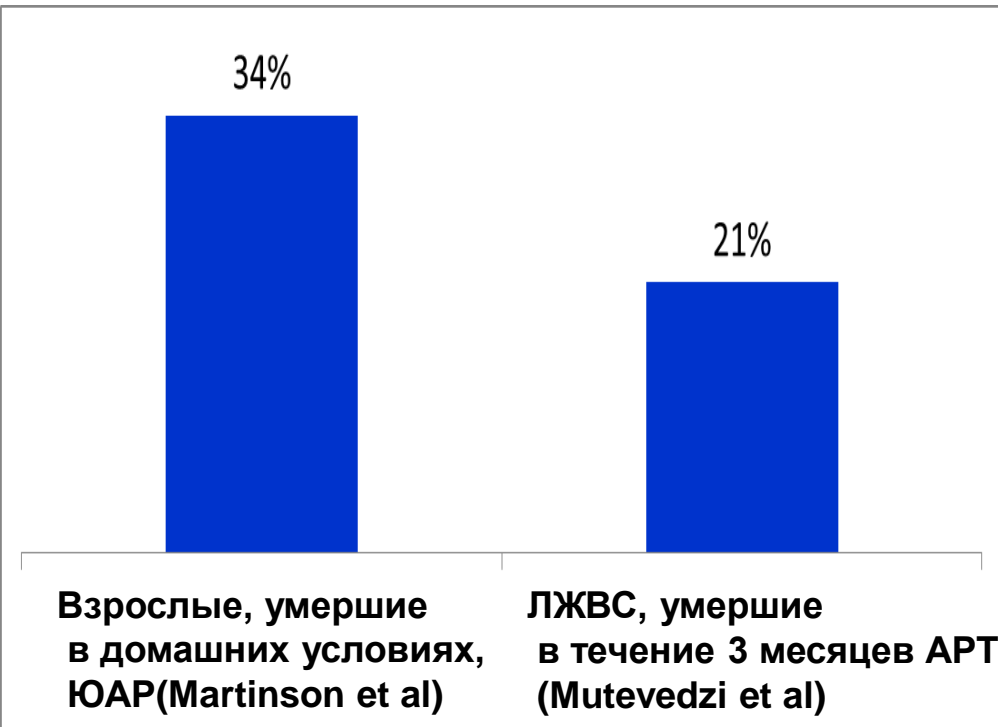
- Диагностировать и лечить ТБ
- Диагностировать и лечить ВИЧ



Свыше 40% снижения смертей среди больных ТБ/ВИЧ и более 1,3 млн. спасенных жизней

Высокое бремя смертей от ВИЧ/ТБ

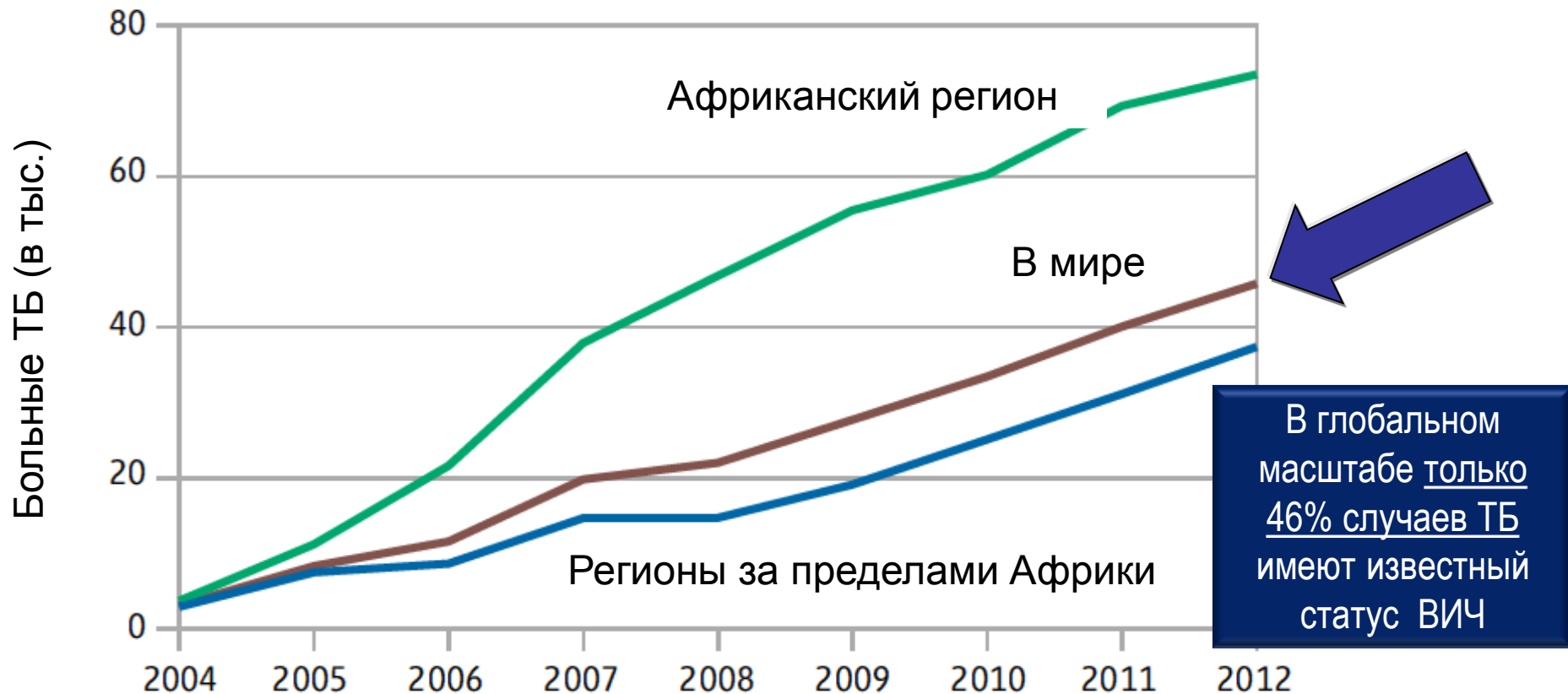
ТБ не выявлен (до проведения вскрытия)



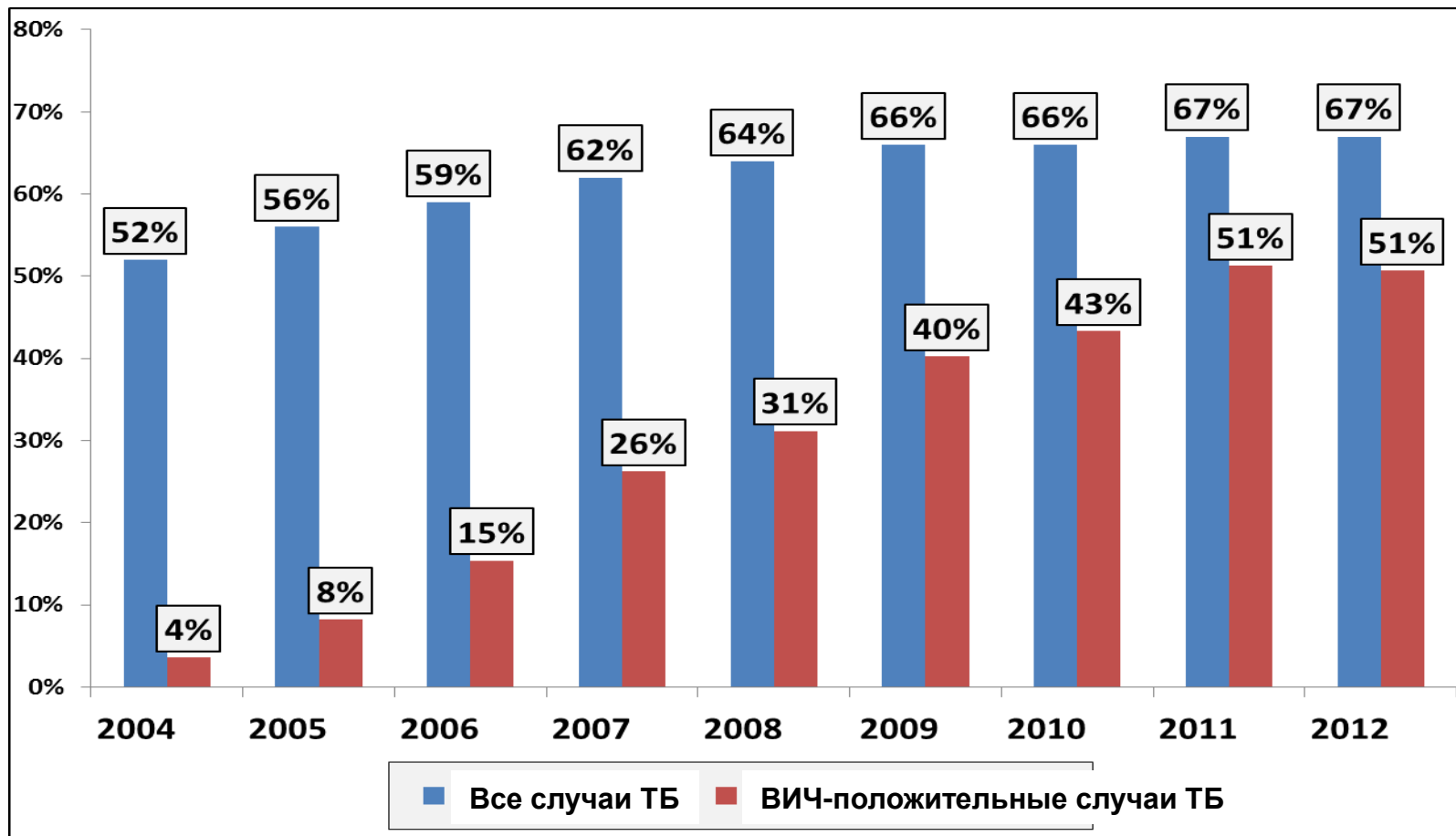
Некоторые причины смертей от ВИЧ/ТБ

- ВИЧ не диагностирован
- ТБ не диагностирован
- Не проводилось лечение ТБ
- Не проводилось безотлагательного лечения ВИЧ
- МЛУ-ТБ

ВИЧ, не диагностированный у больных ТБ; проведение АРТ не может быть начато

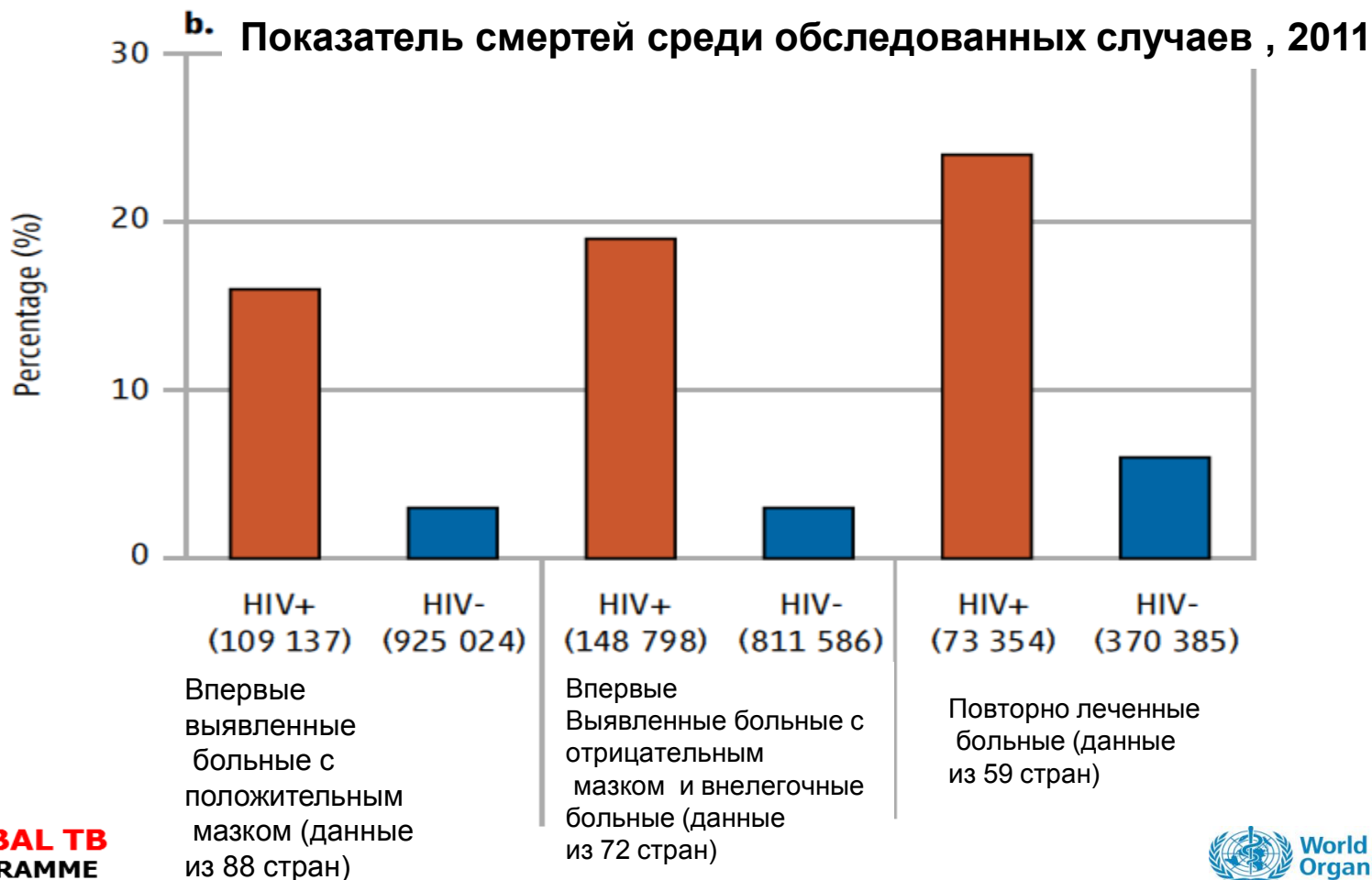


В 2012 г. зарегистрировали (охватили услугами) лишь половину ЛЖВС, страдающих ТБ



Результаты лечения ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных больных ТБ, 2011.

(Глобальный отчет ВОЗ, 2013)

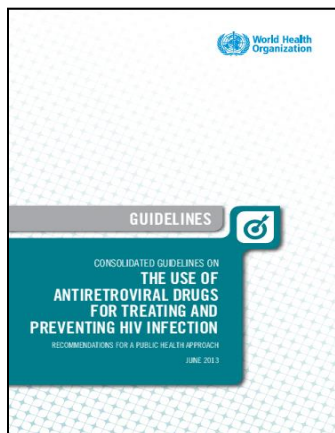


АРТ следует проводить вместе с лечением ТБ (препаратами первого и второго ряда) как можно раньше

Исследование	Место проведения	Группы исследования	Срединное значение CD4 (IQR)	Основной конечный результат	Полученные результаты
CAMELIA	Камбоджа	2 по сравнению с 8 неделями	25 (11 - 56)	Смерть	34% ↓ смерть (p=0.004)
STRIDE	Многонациональное исследование	2 по сравнению с 8-12 неделями	77 (36 - 145)	СПИД или смерть	42% ↓ СПИД/смерть при <50 CD4 (p=0.02)
SAPIT	ЮАР	4 по сравнению с 8-12	150 (77 - 254)	СПИД или смерть	68% ↓ СПИД/смерть при <50 CD4 (p=0.06)

ЛЖВС с ТБ должны получать АРТ вне зависимости от уровня CD4

Сочетанное лечение ТБ и ВИЧ у ЛЖВС



- 6-ти месячная схема лечения ТБ, содержащая рифампицин, в течение всего курса.
- Ежедневное лечение ТБ, по крайней мере, во время интенсивной фазы и, в идеале, во время поддерживающей фазы.
- Начало АРТ вне зависимости от уровня CD4, как можно быстрее (в течение первых 2 недель) после начала лечения ТБ.
- Использование EFV в качестве предпочтительного ННИОТ.

Политика в отношении ТБ 2012 – политика в отношении ВИЧ 2013

- Начало АРТ при CD4 <500
- Проведение ПЛИ у ВИЧ-положительных больных без активного ТБ
- Ранняя диагностика ТБ у людей, получающих АРТ

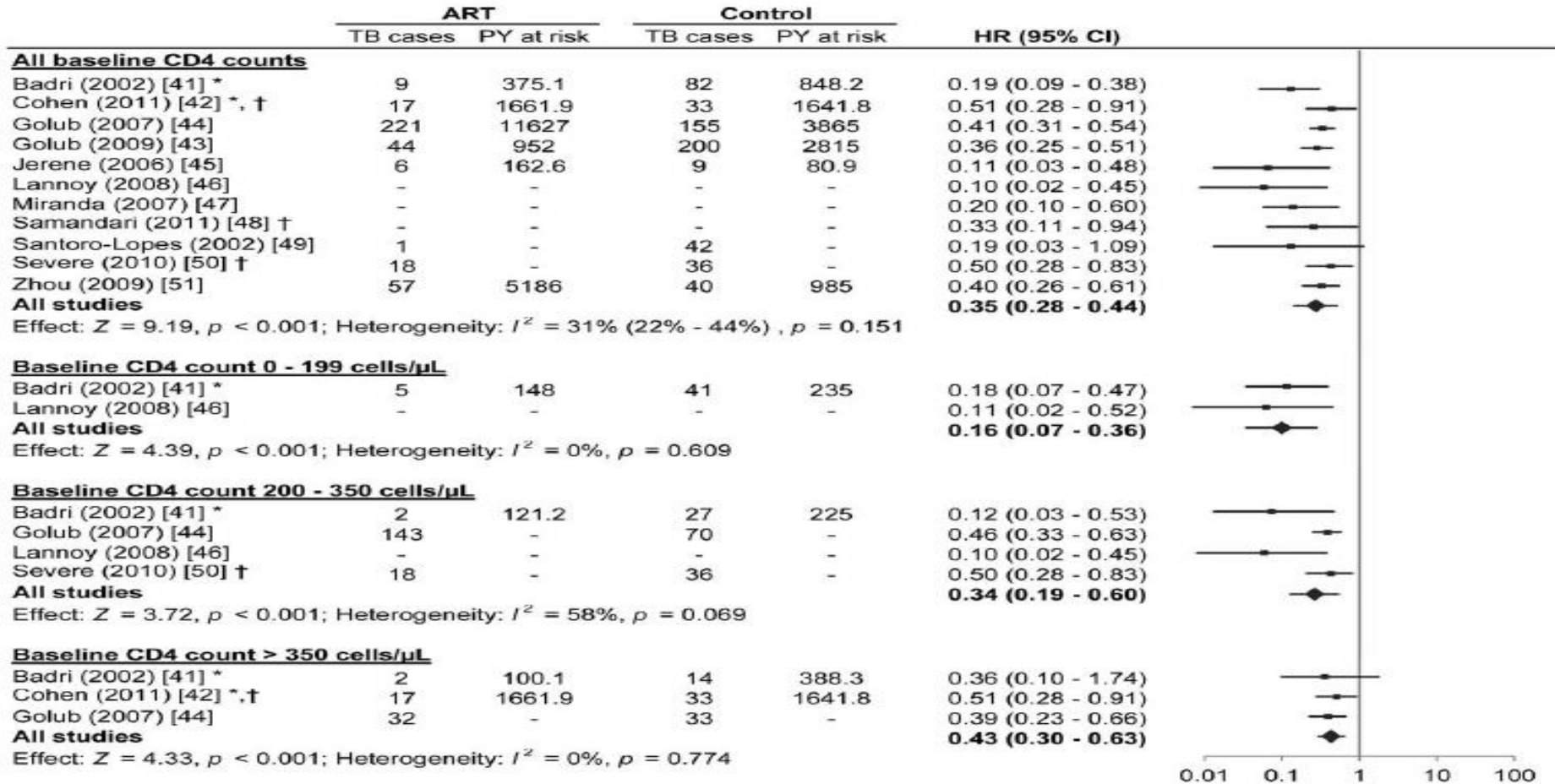
Предотвращение и лечение ВИЧ
и профилактика ТБ

Сокращение смертей от ВИЧ/ТБ
и болезненности ВИЧ

65% снижение заболеваемости ТБ во время проведения ВААРТ

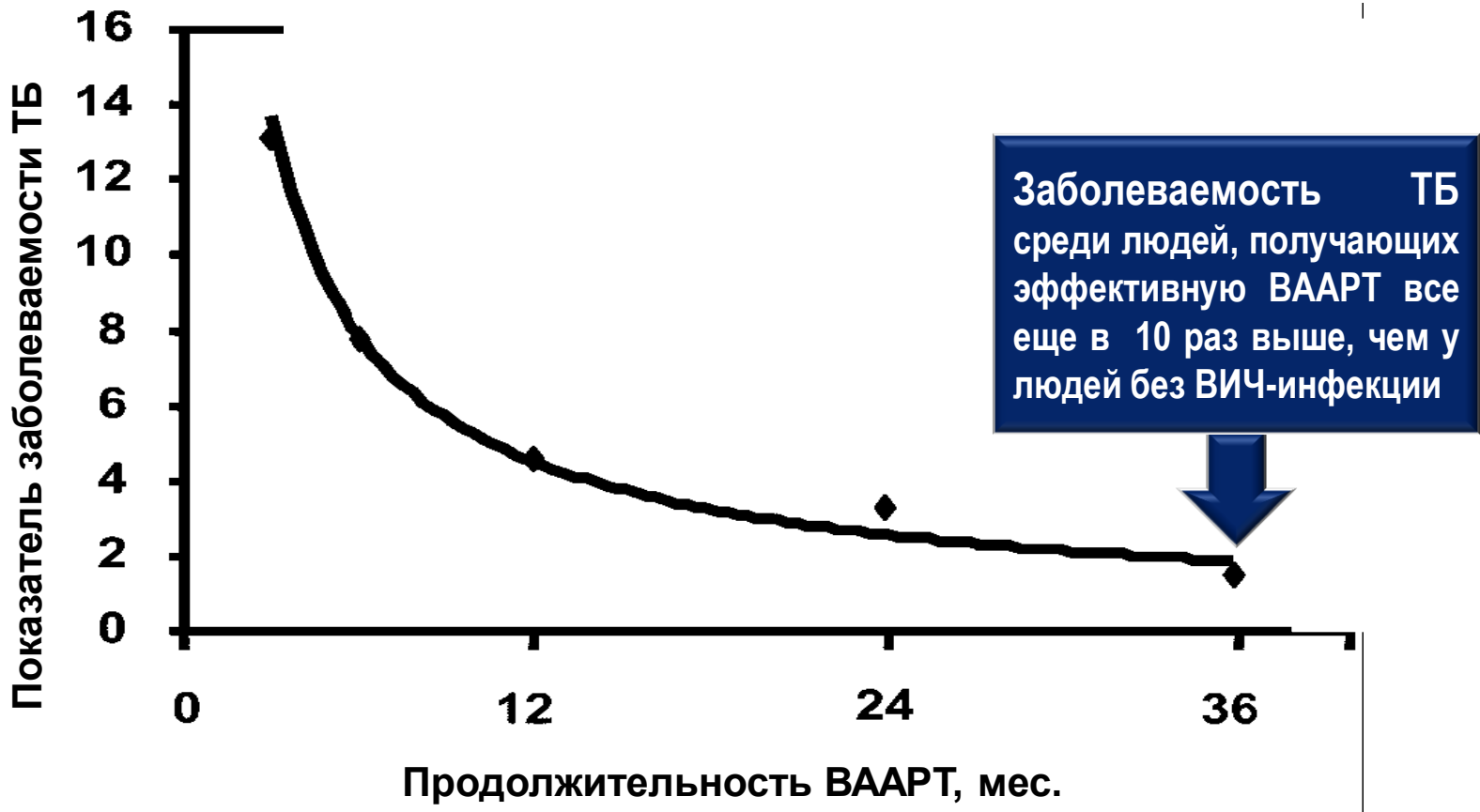
Antiretroviral Therapy for Prevention of Tuberculosis in Adults with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis

Amitabh B. Suthar^{1*}, Stephen D. Lawn^{2,3}, Julia del Amo⁴, Haileyesus Getahun⁵, Christopher Dye⁶, Delphine Sculier⁵, Timothy R. Sterling⁷, Richard E. Chaisson⁸, Brian G. Williams⁹, Anthony D. Harries^{10,11}, Reuben M. Granich¹

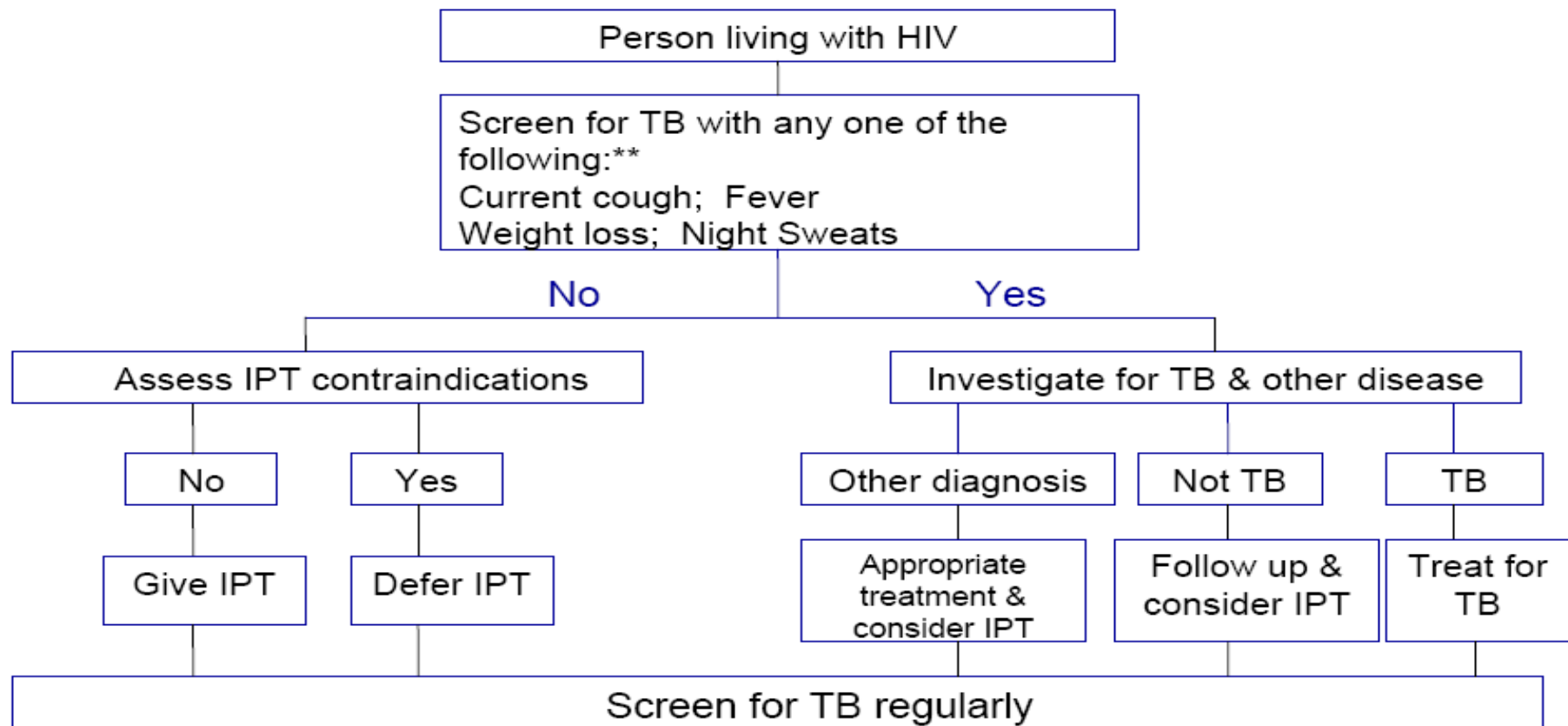


Заболеваемость ТБ в первые 3 года ВААРТ в Европе и Северной Америке с выстроенной кривой регрессии

Число случаев на 1000 человеко-лет врачебного наблюдения



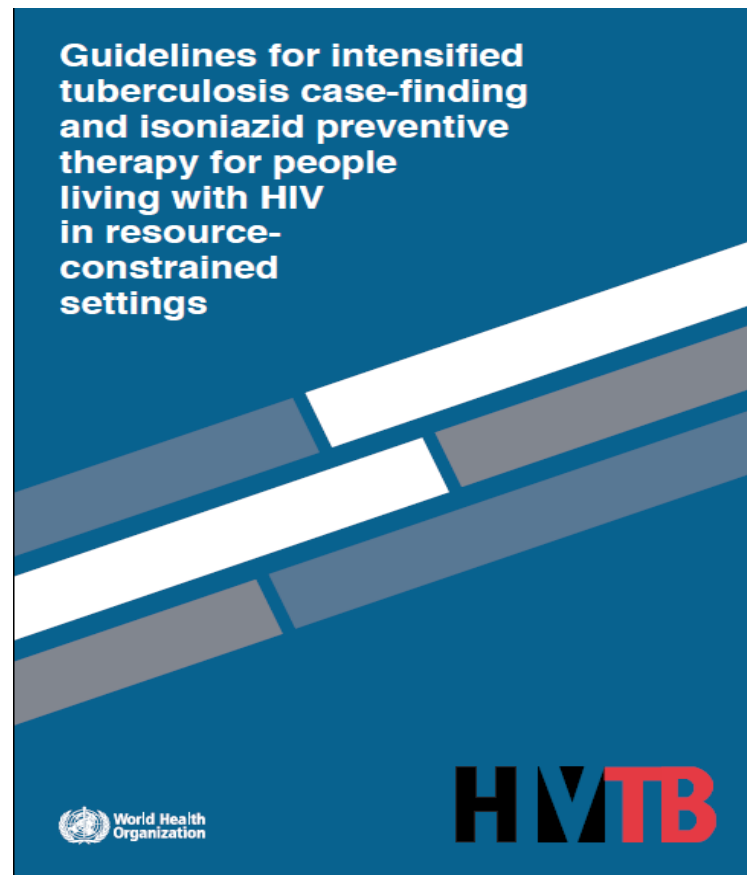
Algorithm



Профилактическое лечение изониазидом лиц, живущих с ВИЧ

- Лица, живущие с ВИЧ, с:
 - неизвестным или положительным статусом ТКП, и
 - малой вероятностью наличия активного ТБ

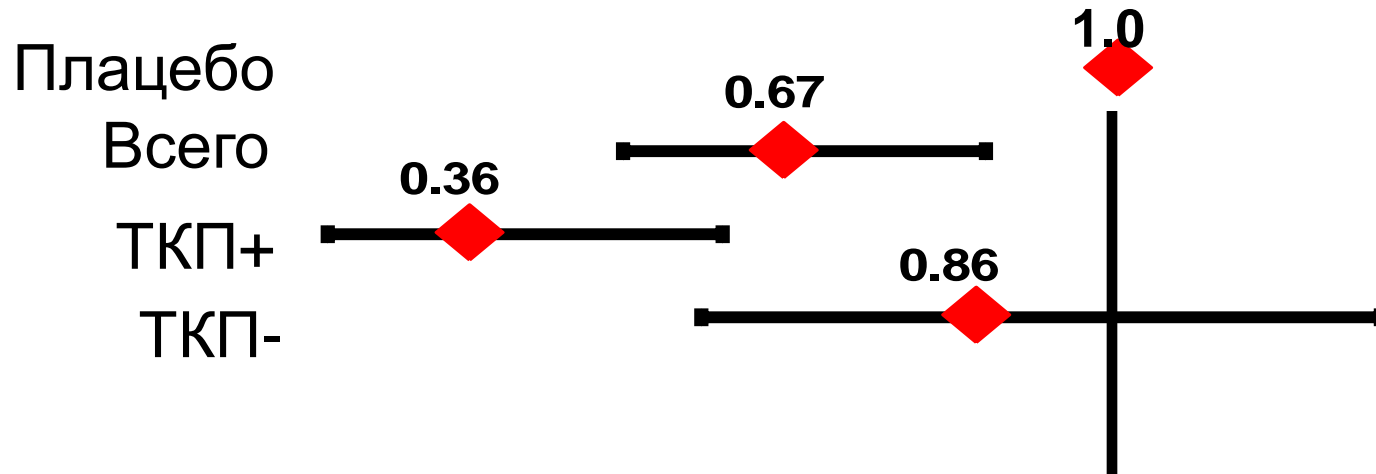
должны получать ПЛИ в течение **как минимум 6 месяцев**, независимо от степени подавления иммунитета.
(*сильная рекомендация*)



Эффективно ли ПЛИ?

Систематический обзор клинических исследований у ЛЖВ

Относительный риск, 95% ДИ



Akolo et al 2010, Кокрановский обзор

ПЛИ и лекарственно устойчивый ТБ

- Проведение ПЛИ у ЛЖВ не вызывает развития лекарственно устойчивого ТБ.

Balcells 2006 мета-анализ

- Даже при 50% исходной устойчивости к ИНН, 50% пациентов выиграют от ПЛИ– ПЛИ рекомендовано в Восточной Европе и Центральной Азии, где показатели устойчивости к ИНН самые высокие.

*Рабочая группа по ТБ/ВИЧ
Партнерства
Фокус на Европейском регионе,
Алматы, май 2010*



Изониазид плюс антиретровирусная терапия для профилактики туберкулеза: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

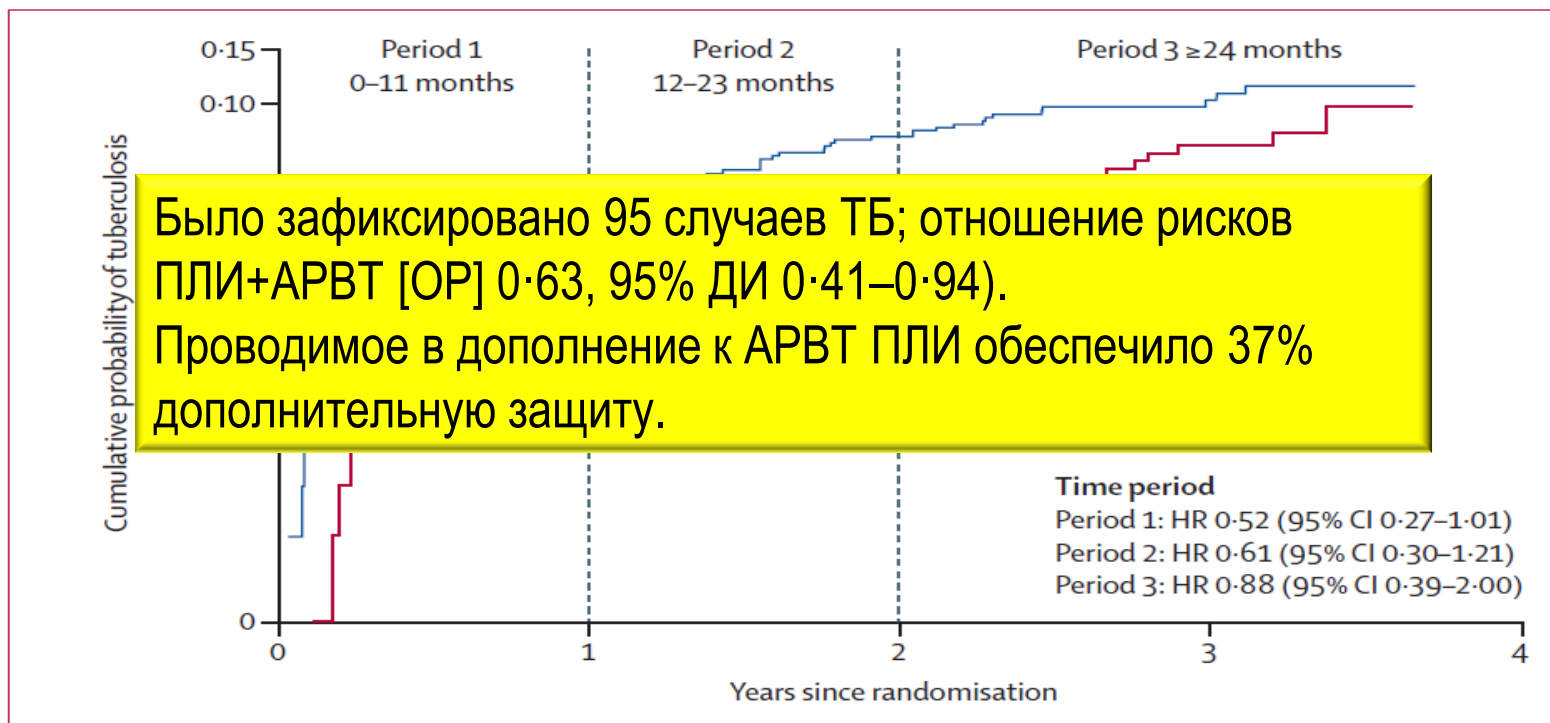


Figure 3: Cumulative hazard plot for antiretroviral therapy versus antiretroviral therapy plus isoniazid preventive therapy effect by time since randomisation

Nelson-Aalen cumulative hazard plot on a logarithmic y-scale to show proportionality of hazards over time periods. HRs shown are unadjusted. Treatment ended 1 year after participants were randomly assigned. Likelihood ratio test for interaction of treatment group with study time $p=0.61$, and assuming linear trend for study time $p=0.34$. HR=hazard ratio.

ПЛИ не токсично для лиц, потребляющих наркотики

Таблица 2. Окончательные результаты лечения латентного ТБ у 415 долгосрочных потребителей наркотиков, получавших ИНН \geq 7 дней

Исход	No (%)
Лечение завершено правильно	319 (76,9)
Лечение прекращено или изменено	71 (17,1)
Повышение АЛТ/АСТ в 3-5 раз от нормы	34 (8,2)
Гепатотоксичность все случаи	20 (4,8)
Гепатотоксичность клиническая	6 (1,4)
Исключен по другим причинам	5 (1,2)

Источник: Fernandez-Villar *et al* *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36:293–8

Злоупотребление алкоголем (ОШ 4,2, P=0,002) и сопутствующая патология печени (ОШ=4,3, P=0,002) связаны с развитием гепатотоксичности

Хpert MTB/RIF в странах с высокими показателями ВИЧ– жизненно необходимо



World Health
Organization

TUBERCULOSIS DIAGNOSTICS

Хpert MTB/RIF Test

ABOUT THE XPERT MTB/RIF TEST

The rapid TB test – known as Xpert MTB/RIF- is a fully-automated diagnostic molecular test. It has the potential to revolutionize and transform TB care and control. The test:

- simultaneously detects TB and rifampicin drug resistance
- provides accurate results in less than two hours so that patients can be offered proper treatment on the same day
- has minimal bio-safety requirements and training needs, and can be housed in non-conventional laboratories.



UPDATED WHO RECOMMENDATIONS

AS OF OCTOBER 2013

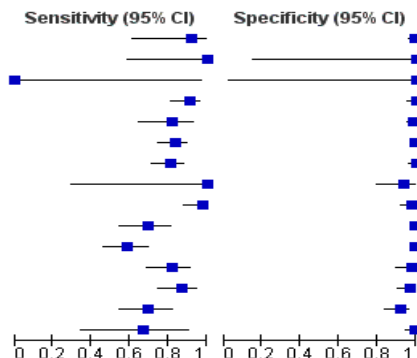
Strong recommendation:

- Xpert MTB/RIF should be used as the initial diagnostic test in adults and children presumed to have MDR-TB or HIV-associated TB

Хpert МТВ/RIF для диагностики ТБ легких у ЛЖВ

HIV positive

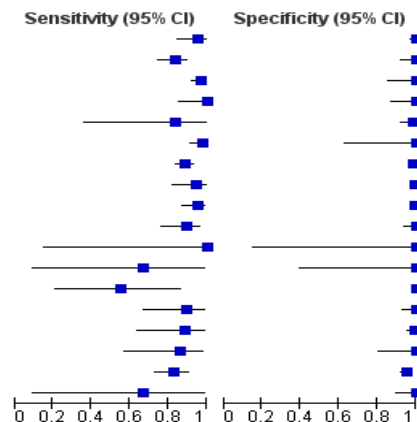
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Balcells 2012	11	1	1	147	0.92 [0.62, 1.00]	0.99 [0.96, 1.00]
Boehme 2010a	7	0	0	2	1.00 [0.59, 1.00]	1.00 [0.16, 1.00]
Boehme 2010b	0	0	1	1	0.00 [0.00, 0.97]	1.00 [0.03, 1.00]
Boehme 2010c	60	0	6	81	0.91 [0.81, 0.97]	1.00 [0.96, 1.00]
Boehme 2010d	27	2	6	141	0.82 [0.65, 0.93]	0.99 [0.95, 1.00]
Boehme 2011c	90	1	18	263	0.83 [0.75, 0.90]	1.00 [0.98, 1.00]
Boehme 2011d	80	0	19	88	0.81 [0.72, 0.88]	1.00 [0.96, 1.00]
Boehme 2011e	3	2	0	31	1.00 [0.29, 1.00]	0.94 [0.80, 0.99]
Carriquiry 2012	44	2	1	84	0.98 [0.88, 1.00]	0.98 [0.92, 1.00]
Hanrahan 2013	36	2	16	325	0.69 [0.55, 0.81]	0.99 [0.98, 1.00]
Lawn 2011	42	2	30	320	0.58 [0.46, 0.70]	0.99 [0.98, 1.00]
Rachow 2011	41	1	9	49	0.82 [0.69, 0.91]	0.98 [0.89, 1.00]
Scott 2011	45	3	7	84	0.87 [0.74, 0.94]	0.97 [0.90, 0.99]
Theron 2011	32	7	14	77	0.70 [0.54, 0.82]	0.92 [0.84, 0.97]
Van Rie 2013	8	1	4	99	0.67 [0.35, 0.90]	0.99 [0.95, 1.00]



ВИЧ-положительная подгруппа
Обобщенная
чувствительность= 79% (70,86)
Обобщенная специфичность=
98% (96, 99)

HIV negative

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Al-Ateah 2012	42	0	2	127	0.95 [0.85, 0.99]	1.00 [0.97, 1.00]
Boehme 2010a	90	0	18	46	0.83 [0.75, 0.90]	1.00 [0.92, 1.00]
Boehme 2010b	142	0	5	24	0.97 [0.92, 0.99]	1.00 [0.86, 1.00]
Boehme 2010c	23	0	0	26	1.00 [0.85, 1.00]	1.00 [0.87, 1.00]
Boehme 2010d	5	1	1	69	0.83 [0.36, 1.00]	0.99 [0.92, 1.00]
Boehme 2010e	75	0	2	8	0.97 [0.91, 1.00]	1.00 [0.63, 1.00]
Boehme 2011a	161	3	20	252	0.89 [0.83, 0.93]	0.99 [0.97, 1.00]
Boehme 2011b	36	1	2	202	0.95 [0.82, 0.99]	1.00 [0.97, 1.00]
Boehme 2011c	62	1	3	232	0.95 [0.87, 0.99]	1.00 [0.98, 1.00]
Boehme 2011d	41	0	5	56	0.89 [0.76, 0.96]	1.00 [0.94, 1.00]
Boehme 2011e	2	0	0	2	1.00 [0.16, 1.00]	1.00 [0.16, 1.00]
Boehme 2011f	2	0	1	4	0.67 [0.09, 0.99]	1.00 [0.40, 1.00]
Hanrahan 2013	5	0	4	182	0.56 [0.21, 0.86]	1.00 [0.98, 1.00]
Rachow 2011	17	0	2	53	0.89 [0.67, 0.99]	1.00 [0.93, 1.00]
Saffanowska 2012	15	1	2	127	0.88 [0.64, 0.99]	0.99 [0.96, 1.00]
Scott 2011	12	0	2	17	0.86 [0.57, 0.98]	1.00 [0.80, 1.00]
Theron 2011	68	9	14	195	0.83 [0.73, 0.90]	0.96 [0.92, 0.98]
Van Rie 2013	2	0	1	33	0.67 [0.09, 0.99]	1.00 [0.89, 1.00]



Исследование Хpert® МТВ/RIF для выявления туберкулеза легких и устойчивости к рифампицину у взрослых (Обзор), Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N, Кокрановская библиотека, 2014, выпуск 1

Адаптация медицинской помощи: Xpert MTB/Rif для быстрого выявления ТБ

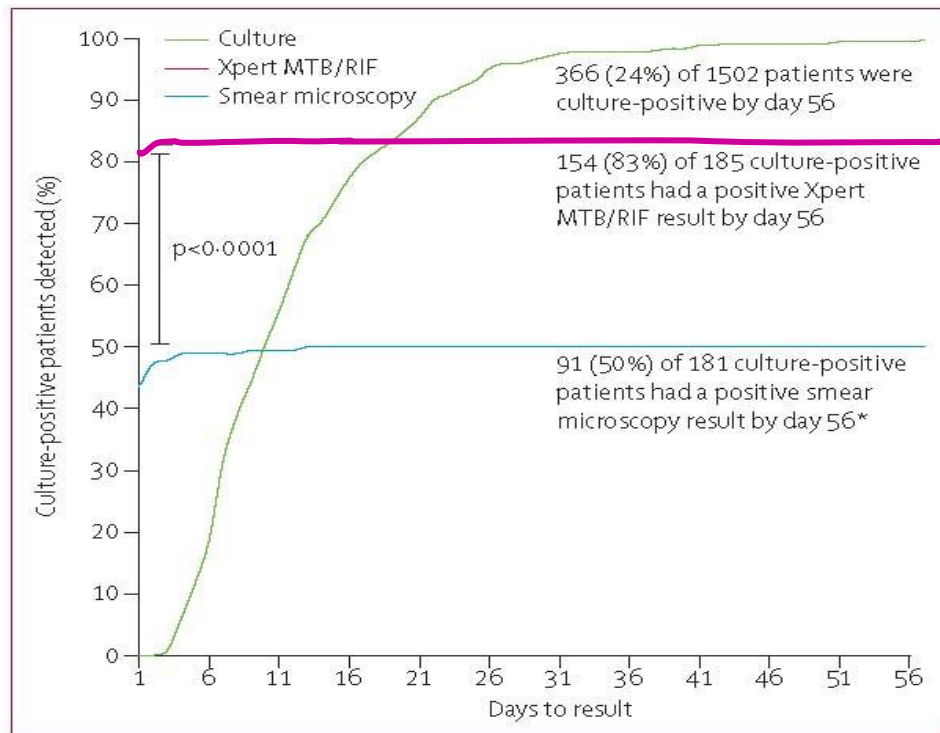
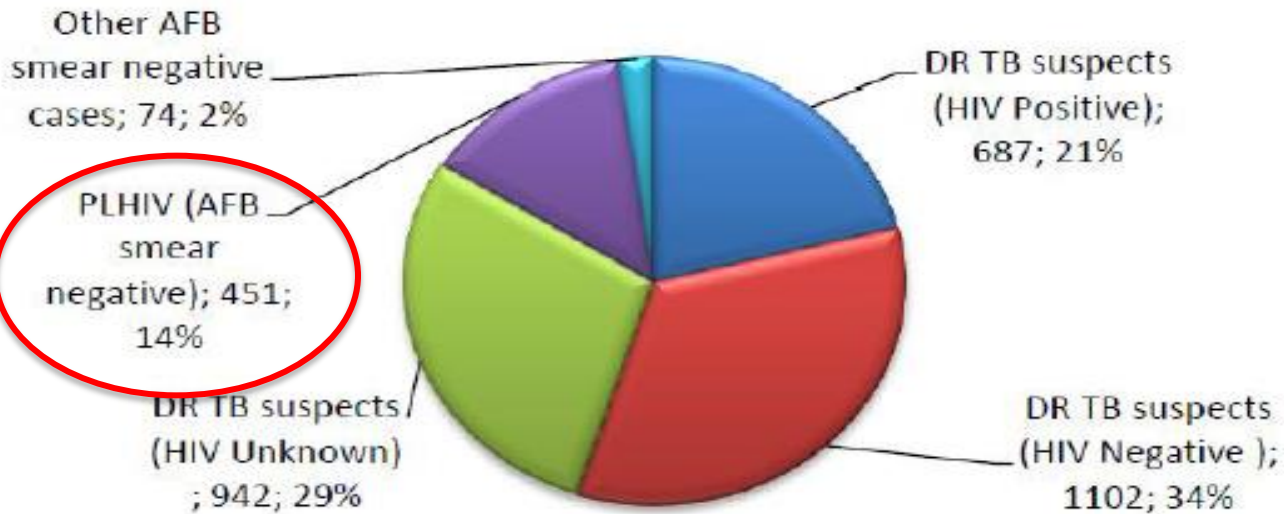


Figure 2: Time to diagnosis by smear microscopy, Xpert MTB/RIF, or liquid culture in culture-positive patients

*One patient's culture obtained at recruitment was positive after 59 days.

- Медсестры координировали использование Xpert
- Больше случаев ТБ выявлено с помощью Xpert, чем с помощью микроскопии мазка мокроты
- При использовании Xpert и микроскопии время до постановки диагноза ТБ было меньше, чем при использовании посева на ТБ
- Использование Xpert сокращало время до начала лечения ТБ

Initial Testing Algorithms Focused on Presumptive MDR TB Cases



TB CARE I

Xpert MTB/RIF testing at 9 sites in Nigeria (January – December 2012)

* www.tbcare1.org/publications/toolbox/tools/lab/TB_CARE_I_GeneXpert_Core_Project_Final_Report.pdf

Какая модель оказания медицинской помощи при ВИЧ/ТБ является лучшей?

- Модель, удобная для больного и обеспечивающая высокое качество медицинской помощи,
 - зависит от распространенности ВИЧ и ТБ.
- Возможные клинические модели помощи при ВИЧ/ТБ:
 - интегрированные и совмещенные модели;
 - модели специализированной помощи - 2 отдельных клиники.
- Факторы, которые необходимо учитывать:
 - интегрированные модели являются оптимальными, но требуют больше вложений в подготовку персонала и меры инфекционного контроля;
 - совмещения не достаточно для достижения оптимального качества медицинской помощи.

Legidor Quigley, Trop Med Int Health, 2013; Schwartz, IJTL, 2013; Uyei, Health Policy and Planning, 2014

Потребители инъекционных наркотиков: пересечение ВИЧ/ТБ/вируса гепатита С

- Треть ПИН инфицированы ВИЧ; две трети инфицированы вирусом гепатита С.
- Высокие показатели ТБ инфекции.
- Нарушение прав человека может отпугнуть ПИН от обращения за медицинской помощью.
- Привлечение больных и удержание на лечении с помощью программ ОЗТ.

Getahun, Curr Opin HIV/AIDS, 2012; Grenfell Drug and Alcohol Dependence, 2013; Schluger, Drug and Alcohol Dependence, 2013

Лица, отбывающие наказание в местах лишения свободы – оставлены позади

- Выросло распространение ТБ в тюрьмах:
 - 1/11 случаев трансмиссии ТБ в тюрьмах в странах с высоким уровнем дохода;
 - 1/16 случаев трансмиссии ТБ в странах с низким и средним уровнем дохода.
- Условия скученного пребывания.
- Ограниченный доступ к медицинской

Объединение ТБ, ВИЧ и потребления инъекционных наркотиков в ряде стран с высоким бременем и большим числом находящихся под стражей на душу населения

Страна	Под стражей/ 100 000 ¹	Заболеваем ость ТБ/ 100 000 ²	ПИН (n)	Анти-HCV in ПИН (%) ³	Анти-HBV у ПИН (%) ³
Россия	534	106	1825000	73	38
Южная Африка	318	981	262975	НК	НК
Бразилия	261	43	800000	64	56
Таиланд	137	137	160528	90	77

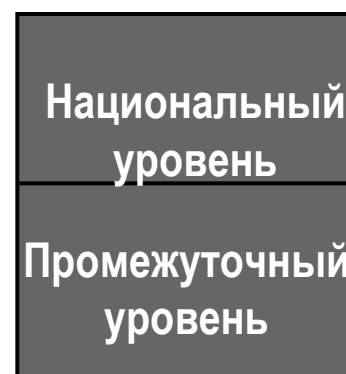
ПИН = потребители инъекционных наркотиков; HCV – Вирус гепатита С; HBV – Вирус гепатита В

НПТ

НПС

Наркологическая служба

Пенитенциарная служба



ТБ клиника

Клиника АРВТ

Клиники ЗТ

Тюрьмы

ТБ служба

ВИЧ служба

Первичная медико-санитарная помощь

Услуги на уровне сообщества

Координация программы, ориентированной на пациента

Заключение

- Сокращение смертности от ВИЧ-ассоциированного ТБ (300 000 смертей от ВИЧ/ТБ)
 - ЛЖВ, больные ТБ, должны получать АРВТ в течение первых двух недель независимо от количества клеток CD4 (ведение сопутствующих патологий (например, гепатитов)).
- Профилактика ТБ у ЛЖВ (>1 миллиона случаев ВИЧ/ТБ):
 - ранее назначение АРВТ и ПЛИ;
 - обеспечение мер инфекционного контроля, особенно в отношении ЛЖВ;
 - скрининг ЛЖВ на ТБ с помощью простого алгоритма, основанного на симптоматике;
 - наращивание масштабов использования молекулярных тестов на ТБ (например, Xpert MTB/RIF) у ЛЖВ и при подозрении на МЛУ.
- Координация программ борьбы с ТБ, ВИЧ, наркотической зависимостью, включая пенитенциарный сектор, и предоставление интегрированных услуг.