

Современные методы диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов на базе ГКУЗ «ПКЦ СПИД и ИЗ»

Зими́на Вера Николаевна

РУДН, кафедра инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии

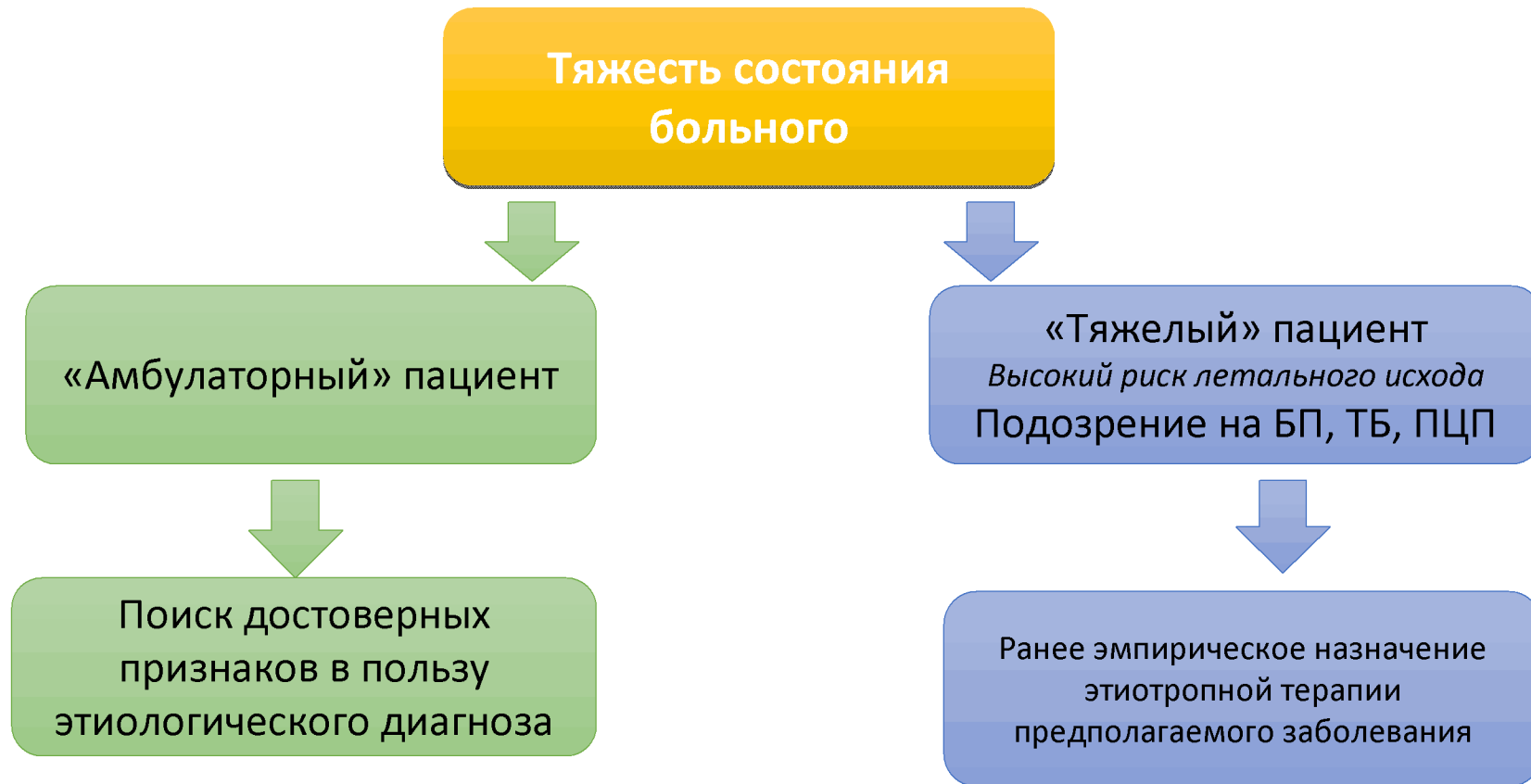
Постановка диагноза «туберкулез»

- Сложный диагноз
- Устанавливается коллегиально (ЦВКК)
- Критерии диагноза:
 - Достоверные (обнаружение возбудителя (МБТ) либо морфологическая верификация). *Такой случай ТБ в зарубежной практике обозначается как доказанный.*
 - Косвенные (совокупность клинико-лучевых и анамнестических данных характерных для туберкулеза). *Такой случай ТБ в зарубежной практике обозначается как вероятный, но регистрируется как туберкулез.*

Отсутствие возбудителя в мокроте или ином материале
(при подозрении на внелегочный туберкулез)
не позволяет отвергнуть болезнь!!!

Однако очевидно, что при установке вероятного туберкулеза
существует серьезный риск **гипердиагностики** заболевания

Диагностика туберкулеза и других вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией (ВОЗ, 2007)



Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva, WHO, 2007. 36 p.

Базовые методы диагностики ТБ у ЛЖВ

Микробиологические

Мокрота
на МБТ

Другой
материал
на МБТ

Лучевые

Обз Rg

СКТ ОГК

Эндоскопические

ФБС

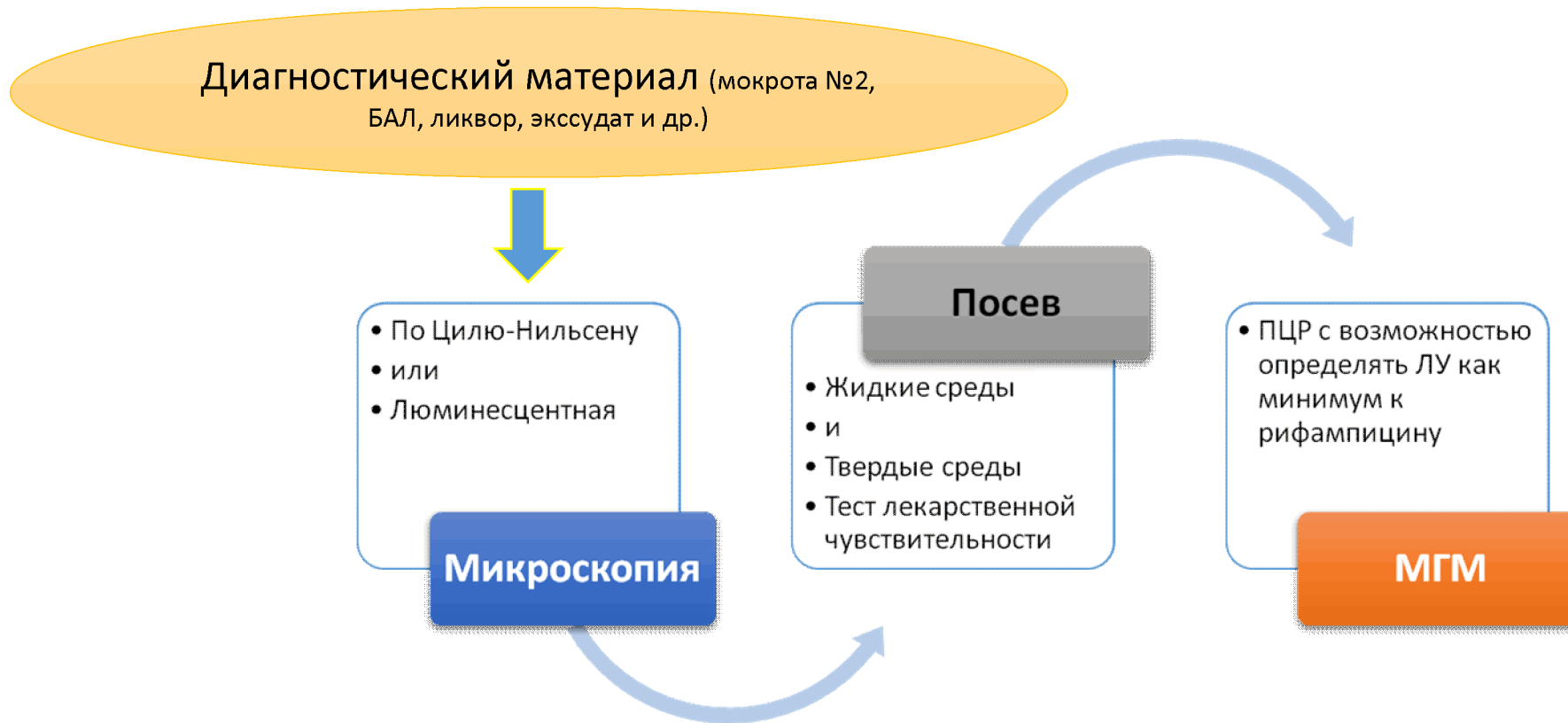
Др.

Морфологические

Щипцовая,
ЧБЛ

Хирургическая

Алгоритм этиологической диагностики туберкулеза (перед назначением специфической АБТ!)



Приказ № 951 МЗ РФ от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»

Как часто можно выявить МБТ у больного ТБ из мокроты?

Зависит от двух основных факторов:

1. качества лабораторных исследований (доверять стоит лабораториям, регулярно участвующим в системе внешней оценки качества исследований - ФСВОК (Россия), а результаты референс-контроля лаборатории соответствуют нормативам;
2. характеристики туберкулезного процесса:
 - *при наличии распада у больного ТБ, МБТ в мокроте должны обнаруживаться всегда*

Место проведения - Центр СПИД, инфекционный стационар, дневной стационар (ПМ)
Лаборатория - Центра СПИД
(качество исследований проверено ФСВОК)

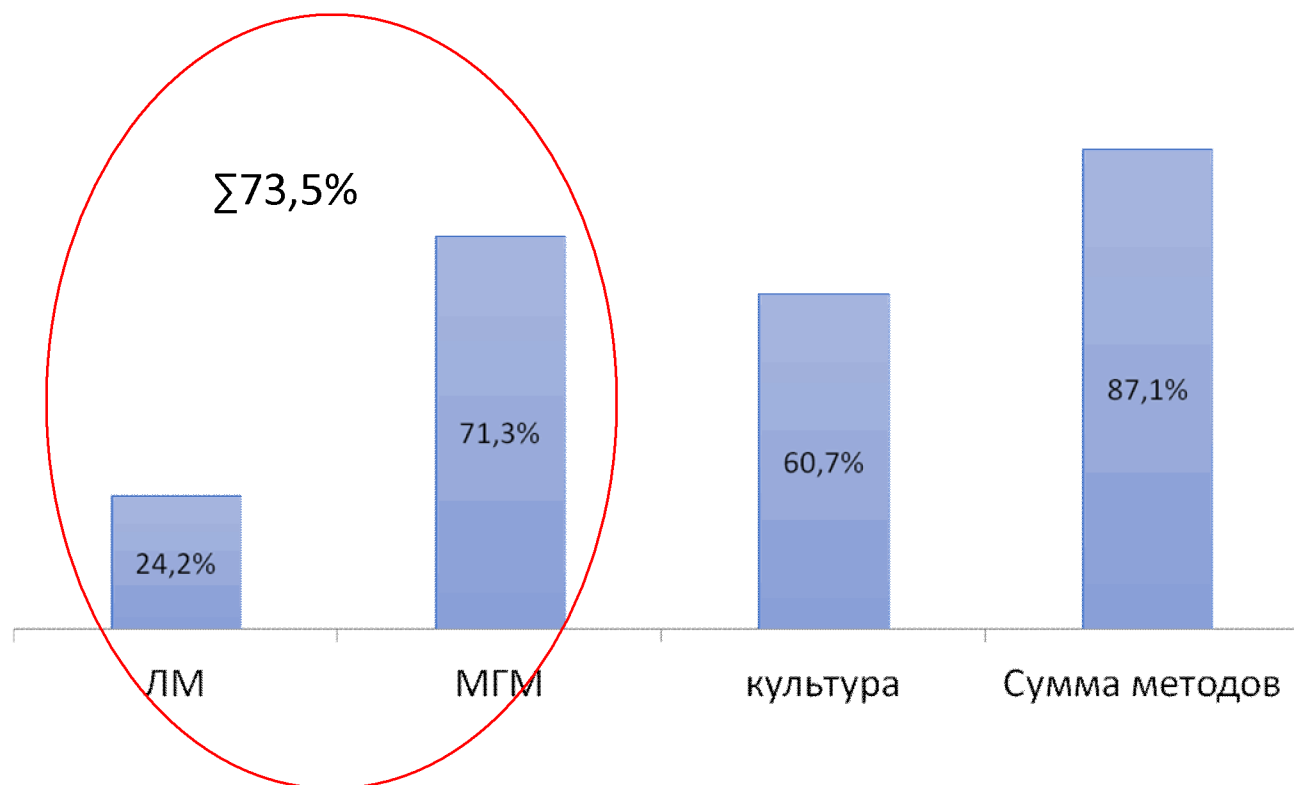
360 больных с подозрением на ТБ (медиана CD4+лимфоцитов – 120 клеток/мкл):

Методы исследования мокроты:

- Люм. микроскопия №2
- МГМ №2 (АмплиТуб- РВ «Синтол»)
- Посев на среду ВАСТЕС 960 №2

| ТБ n=147 (49,0%) | Микобактериоз n=1 (0,4%) | Альтернативное заболевание n=182 (50,6%) |
|--|-----------------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Детекция МБТ n=178 (49,4%)• Медиана CD4 – 82 кл/мкл | | <ul style="list-style-type: none">• Медиана CD4 -200 клеток/мкл |

Результаты исследования



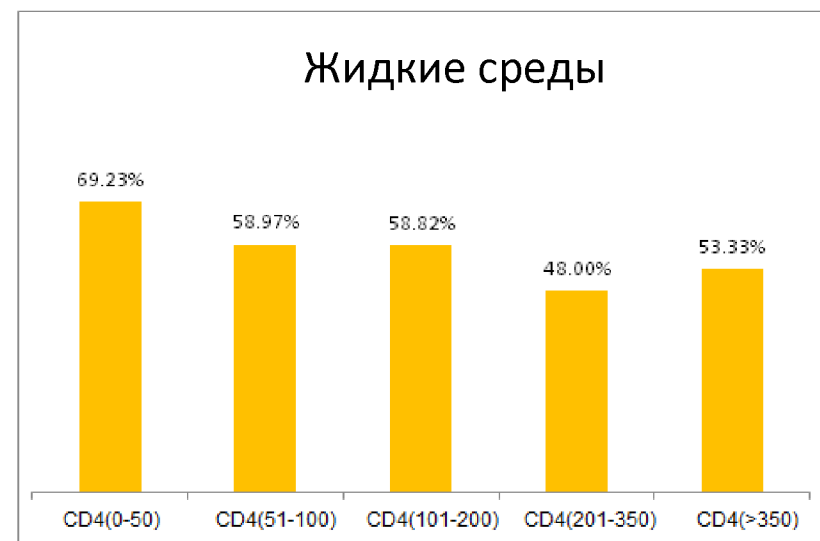
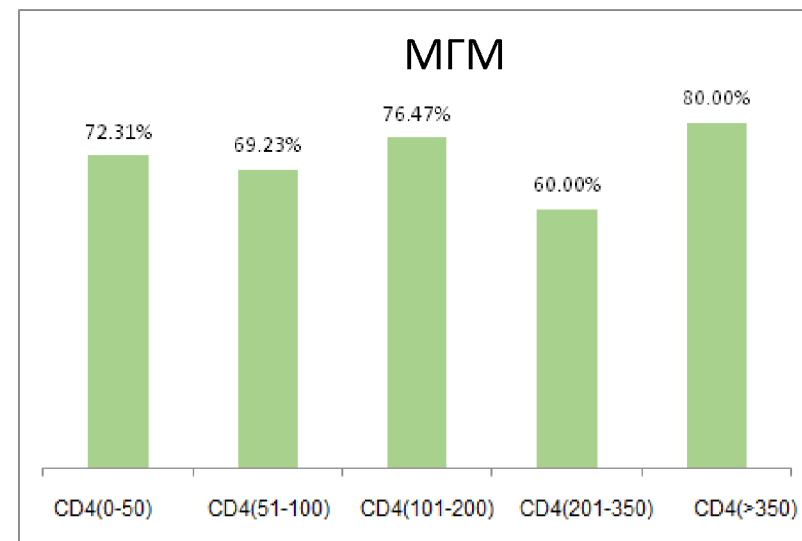
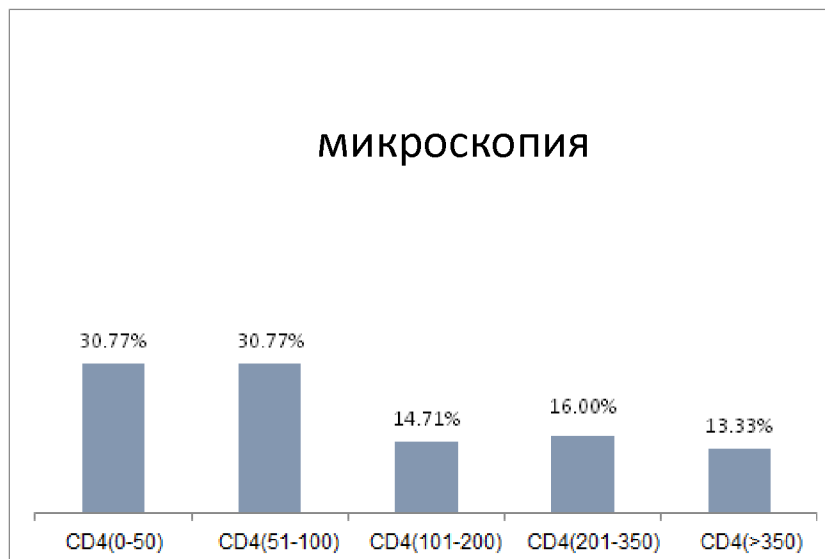
Сроки получения результата:

ЛМ и МГМ – 2-3дня

Посев на ВАСТЕС 960 – медиана 17 дней

Посев на плотные среды - медиана 33 дня

Связи между иммунодефицитом и вероятностью выявления МБТ роты у больных ВИЧ/ТБ не выявлено



Совпадение последовательных исследований ускоренными методами выявления МБТ

Из 104 случаев туберкулеза с положительными результатами посева **на жидкие среды** совпадение двух последовательных исследований составило 82,2% (n=86), а дискордантность - 17,8% (n=18).

Первый анализ показал положительный результат в 91,4%. Повторный анализ усилил диагностическую ценность метода на 8,6%.

Из 127 случаев туберкулеза с положительными результатами детекции МБТ **молекулярно-генетическим методом** совпадение двух последовательных исследований составило 77,1% (n=98), а дискордантность - 22,8% (n=29).

Первый анализ показал положительный результат в 92,9%. Повторный анализ усилил диагностическую ценность МГМ на 7,1%.

Дополнительные методы этиологической диагностики, актуальные для больных ВИЧ-инфицированных с подозрением на инвазивную микобактеральную инфекцию

Факторы, способствующие развитию инвазивной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией:

- В-клеточная дисфункция и дефицит опсопинов;
- качественный и количественный дефицит нейтрофилов;
- клеточный иммунодефицит.

Инвазивная микобактериальная инфекция у ЛЖВ

Этиология bacteriemia у ЛЖВ

Внегоспитальная инфекция кровотока у ЛЖВ, наиболее частые возбудители

- **часто:** *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*);
- *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). У ЛЖВ чаще, чем у людей в популяции регистрируют MRSA-штаммы *S. aureus*, особенно при низком содержании CD4-клеток;
- Микобактерии (МБТ и МАС).
- **реже:** Грам (-): *Non-typhoid Salmonella*, *E. Coli*;
Грамм (+): коагулазонегативные стафилококки (наиболее часто *Staphylococcus epidermidis*).
- **редко:** грибы: *Cryptococcus*, *Histoplasma capsulatum*, дрожжеподобные грибы.

PMID: 26950194

Обзор литературы. Соотношение МБТ/МАС в крови в странах с различным уровнем заболеваемости ТБ

Северная Америка, Западная Европа
(заболеваемость ТБ до 20 на 100 тыс.)

• 10/90%

Бразилия

(заболеваемость ТБ 20 -60 на 100 тыс.)

• 50/50%

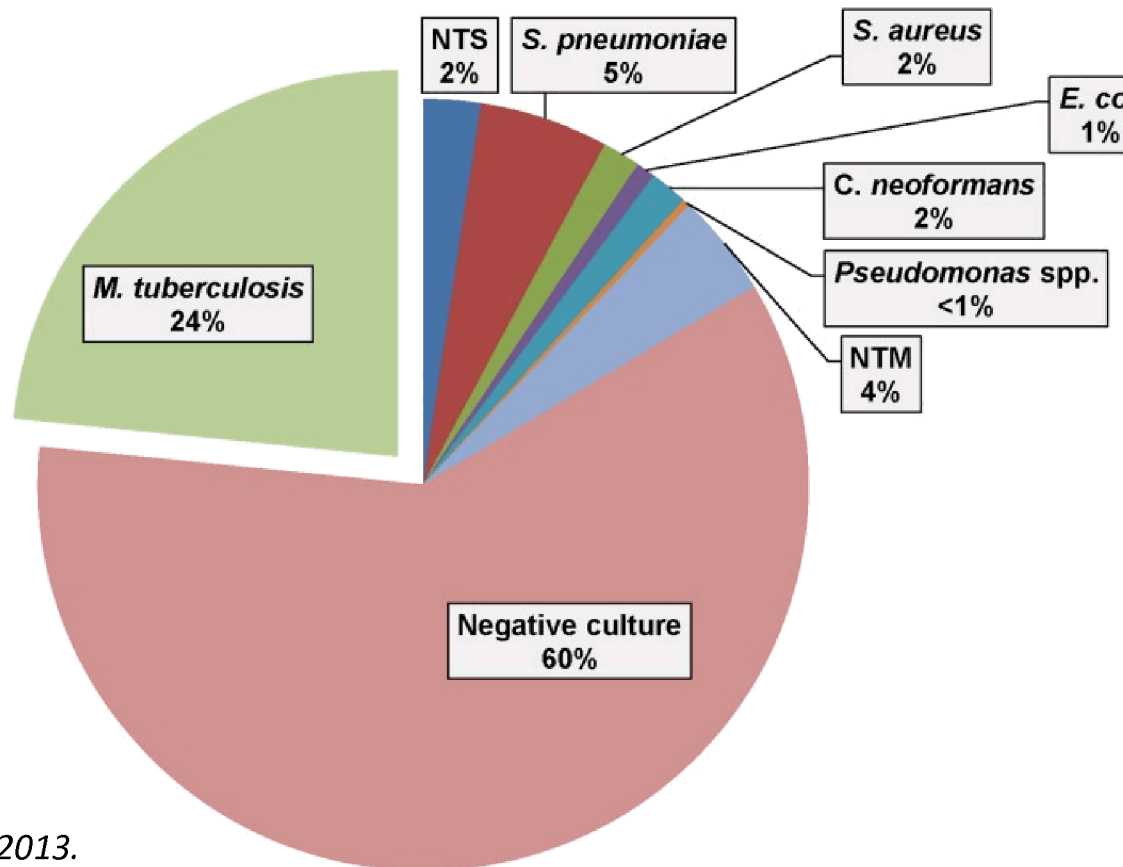
Африка, Юго-Восточная Азия

(заболеваемость ТБ более 60 на 100 тыс.)

• 90/10%

Обзор литературы. В странах Африки и Юго-Восточной Азии наиболее частой причиной инвазивной инфекции среди ЛЖВ является МБТ (от 24-52%)

Распространенность МТВ в культуре крови по сравнению с другими причинами бактериемии среди ВИЧ-инфицированных пациентов (n = 368) у тяжелых больных двух госпиталей в Уганде.



Обзор литературы.

Наиболее вероятно выявить МБТ из крови у ЛЖВ при наличии следующих признаков:

- выраженная иммуносупрессия (CD4 в диапазоне 17-80 клеток/мкл);
- фебрильная лихорадка;
- тяжелая анемия;
- паратрахеальная лимфаденопатия, милиарная диссеминация;

Наличие МБТ-бактериемии сопряжено с высоким (до 60%) уровнем летальности

Выявление МБТ в крови

В настоящее время для выделения микобактерий из кровотока используется несколько анализаторов:

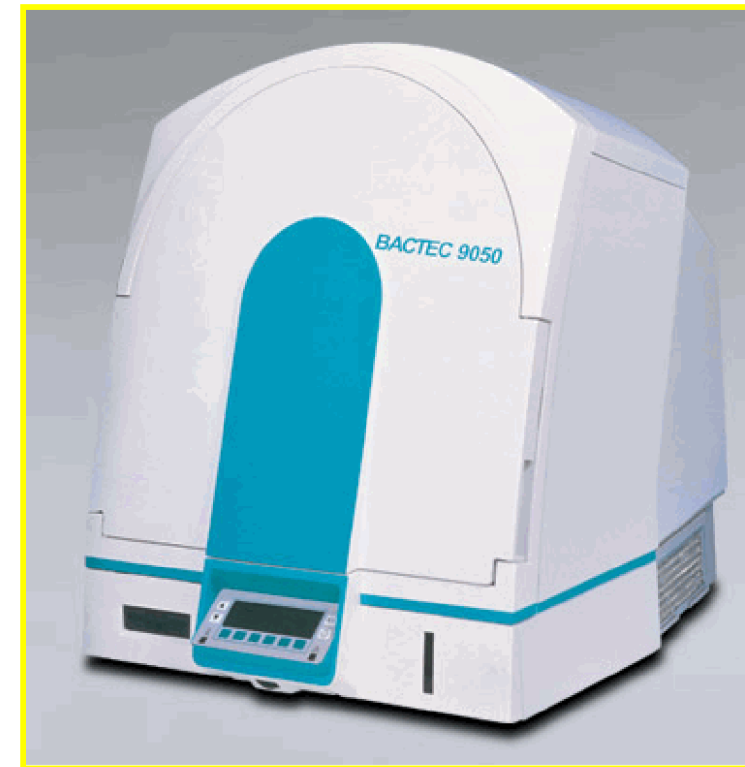
• BACTEC 13A (Becton Dickinson, Sparks, Md.),

• BACTEC Myco/FLytic (Becton Dickinson),

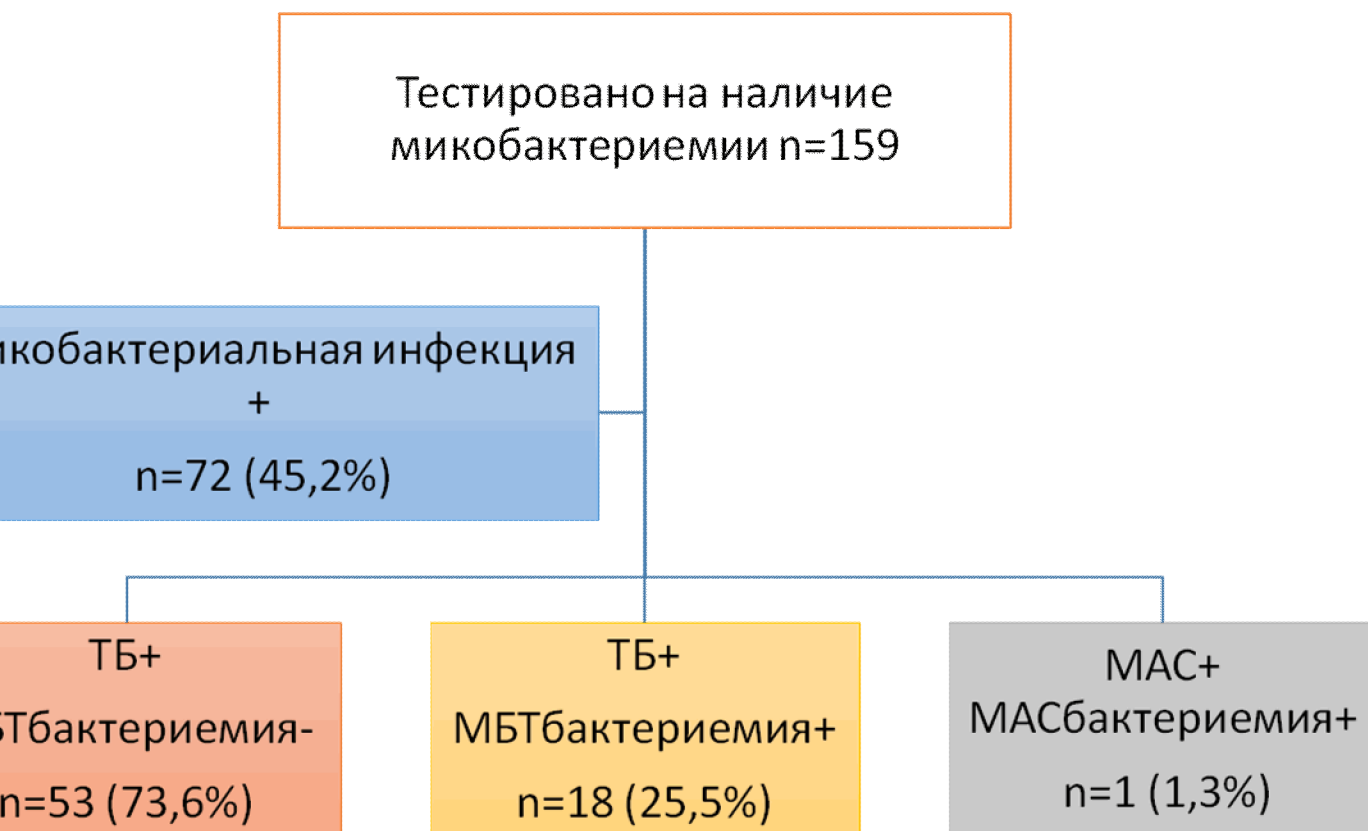
• BacT/AlertMB (bioMérieux, Durham, N.C.) ,

• ISOLATOR 10 (Wampole Laboratories, Cranbury, N.J.)

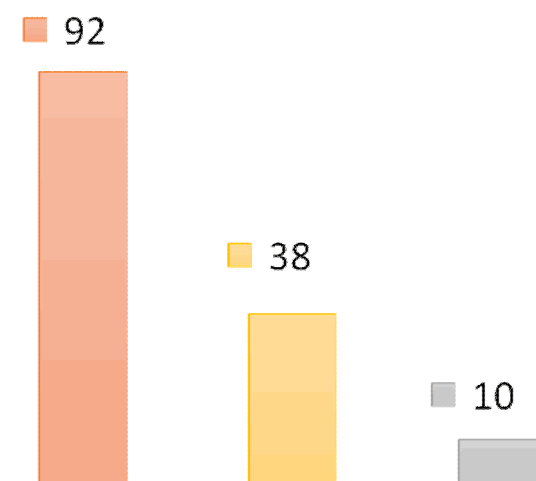
В нашем исследовании использовался Бактериологический анализатор BD BACTEC 9050



Результаты исследования:



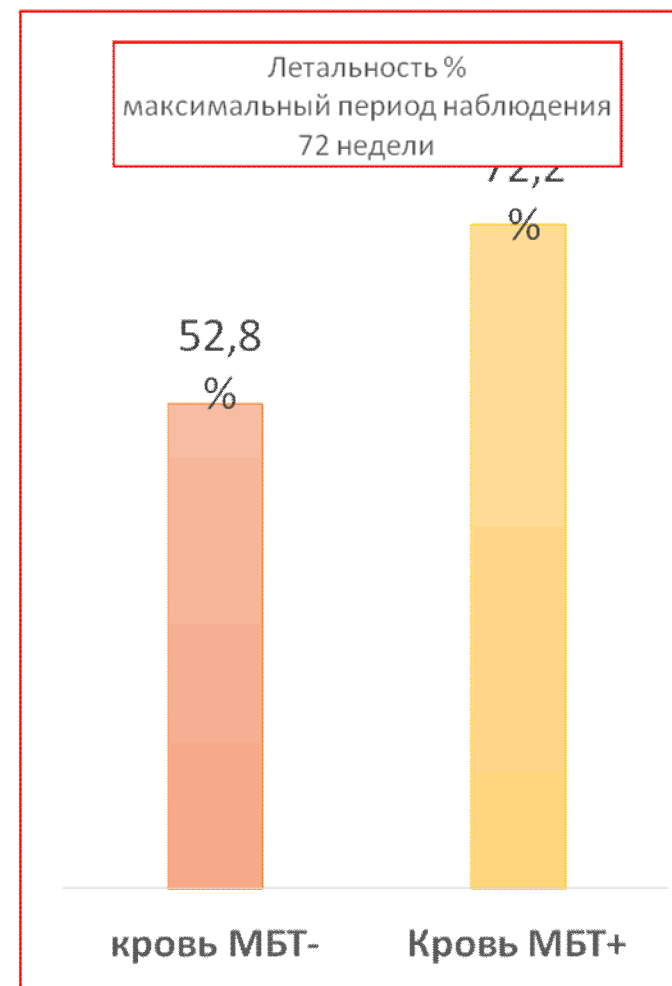
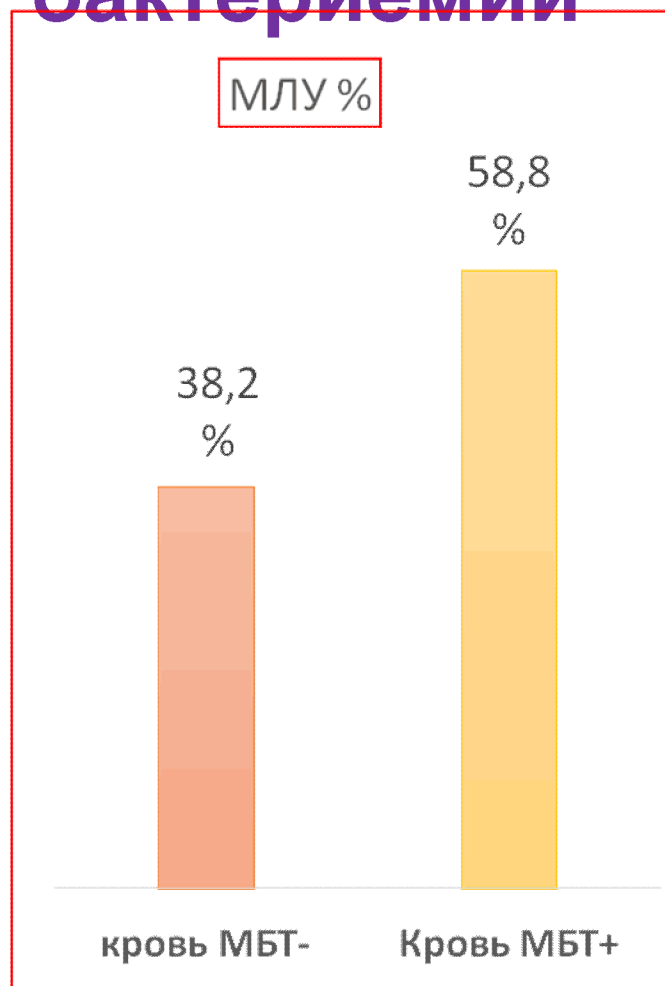
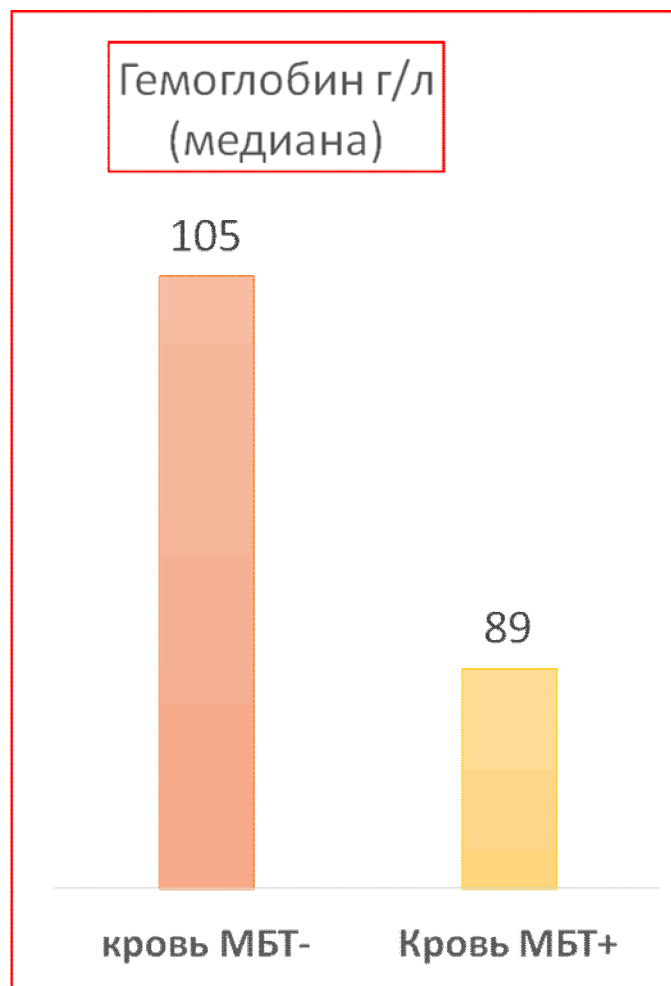
Медиана CD4-клеток в группах сравнения



Обнаружение МБТ из мокроты у больных с МБТ-бактериемией (n=18)

- Пол. ММ – у 4 человек
 - Пол МГМ – у 8 человек
 - Пол. посев на среду ВАСТЕС 960 – у 15 человек
 - МБТ+ в крови, как единственный источник выявления возбудителя – у 3 человек (16,7%)
- У 8 (44,4%) пациентов возбудитель удалось выявить в течение суток

Основные отличия в группах сравнения больных ВИЧ-и/ТБ при наличии и отсутствии МБТ-бактериемии



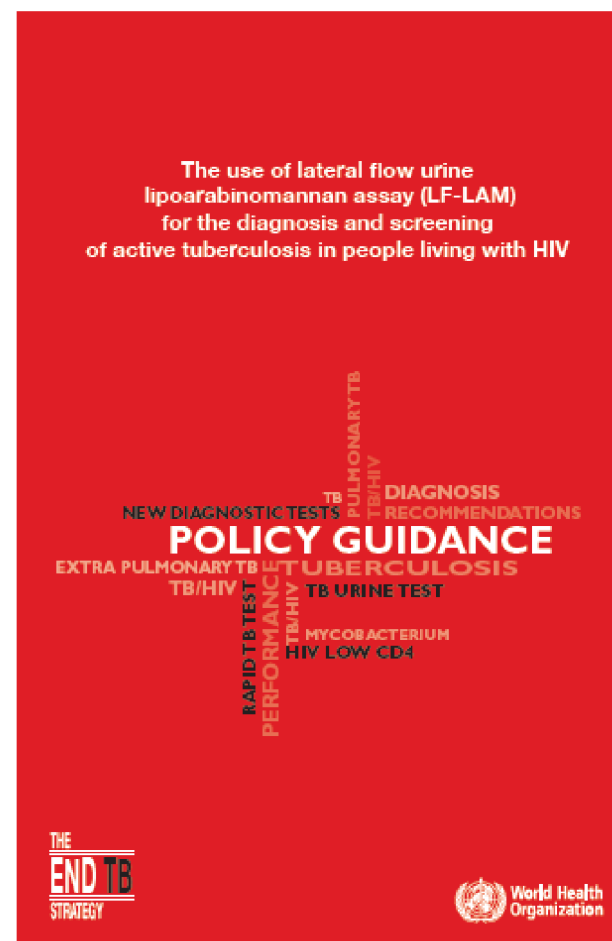
Наиболее оправдано исследовать кровь для выявления МБТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с подозрением на туберкулез при комбинации следующих, так называемых, «предтестовых маркеров»:

- иммуносуперссия с количеством CD4 менее 100 клеток/мкл;
- анемия средней степени тяжести и тяжелая;
- тяжелое состояние больного;
- слабый кашлевой рефлекс (невозможность собрать мокроту).

Новое руководство по выявлению МБТ-антигенурии в моче для выявления активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с тяжелым иммунодефицитом (ВОЗ, 2015)

Тест LF-LAM (определение АГ ЛАМ в моче) рекомендовано использовать при подозрении на ТБ у ЛЖВ:

1. детей и взрослых с иммунодефицитом (при CD4 менее 100 клеток/мкл для взрослых);
2. У ЛЖВ в тяжелом состоянии в отсутствии сведений о CD4;
3. Тест не рекомендован для скрининга у ЛЖВ
4. Тест не рекомендован у ВИЧ-негативных пациентов



Правила диагностики ТБ у больных ВИЧ-инфекцией

- Соблюдение правил сбора мокроты, техники приготовления мазка и посева.
- Исследование различного (любого возможного) диагностического материала для выявления МБТ.
- Обязательное включение в минимум диагностического обследования молекулярно-генетических методов детекции МБТ из мокроты и другого диагностического материала (*РОФ, ВОЗ*).
- Учитывая высокую вероятность бактериемии, бактериологическое исследование венозной крови на все банальные инфекции желательно проводить всем пациентам (*DHHS*), а на МБТ лицам с CD4 менее 100 клеток/мкл.
- При исходном количестве CD4+лимфоцитов менее 100 клеток/мкл при возможности рекомендовано определение LAM-антигена (после регистрации в РФ) и антигенурии *S. Pneumoniae*, особенно у больных с отсутствием мокроты и слабым кашлевым рефлексом (*DHHS, ВОЗ*).
- При исследовании операционно-биопсийного материала проведение поэтапной комплексной морфологической диагностики с выявлением возбудителя в тканях.
- При веских подозрениях на ТБ в отсутствии достоверных критериев заболевания у тяжелых больных ВИЧ-инфекцией оправдано назначение пробной ПТТ (*ВОЗ 2007; РОФ, 2014*)

Выражаю благодарность за сотрудничество!

Сармометову Е.В.

Миковой О.Е.

Сергевнину В.И.

Варецкой Т.А.

Оборину Д.А.

Мясниковой О.И.

Смирновой Л.Н.

Шмагину Д.В.

Комбинированная противотуберкулезная и антиретровирусная терапия: правила назначения, межлекарственные взаимодействия

Цели лечения ко-инфекции (ВИЧ/ТБ)

Излечение ТБ

- Эффективное лечение ТБ

Контроль над заболеванием

- Эффективная АРВТ

Незаразный больной

- Прекращение бацилловыделения
- Неопределяемая ВН

Снижение смертности и заболеваемости

Клинические цели

Эпидемиологическая
цель

Демографическая
цель

Режимы химиотерапии

Приказ МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и ТОД»

| | Режим | Фазы курса химиотерапии | |
|-------------------|---------|---|---|
| | | Интенсивная | Фаза продолжения |
| Чувствительный | I / III | 2-3 H R/Rb Z E[S] | 4 H R / 4H R E 5 H R E 12 H R/Rb/ 12 H R/Rb E [Z] 6 H R/Rb E [Z] |
| Полрезистентный | II | 3 Km /Am [Cm] R/Rb Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto] | 6 R Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto] 9 R Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto] |
| МЛУ ТБ с ЛЧ к Ofx | IV | 8 Cm Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [Km/Am] [E][Mfx Sfx][Bq] | 12-18 Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [E] [Mfx Sfx] |
| МЛУ ТБ с ЛУ к Ofx | V | 8 Cm Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS Bq Lzd [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp] | 12-18 Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS [Lzd] [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp] |

Сроки начала АРВТ

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

| CD4, кл./мкл | Начало АРВТ |
|--------------|--|
| Менее 50 | Как можно быстрее (через 2-3 недели начала ПТТ) |
| Более 50 | Как можно быстрее, однако можно подождать завершения интенсивной фазы терапии ТБ (2-3 месяца), особенно когда имеют место проблемы с лекарственным взаимодействием, приверженностью лечению и токсичностью препаратов. |

Основная рекомендация, качество научных данных низкое для больных с CD₄ более 350 кл./мкл низкое

Рекомендации Российского научного общества инфекционистов, 2015

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

Безопасность комбинированной ПТТ и АРВТ

Рифампицинсодержащий режим 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 Этравирин или Ралтегавира, Долутегавира** целесообразно заменить R на Rb (300-450 мг в сутки)
, целесообразно заменить R на Rb (300-450 мг в сутки)
- При использовании в схеме АРВТ **энфувиртида** используются стандартные дозы рифампицина и рифабутина

Что назначить если в схеме противотуберкулезной терапии необходимо оставить рифампицин?

например для парентерального введения или нет возможности его замены на рифабутин

ИП ВИЧ и Этравирин совместно с рифампицином использовать не рекомендуется

Рилпивири не рекомендуется использовать совместно с рифампицином и рифабутином

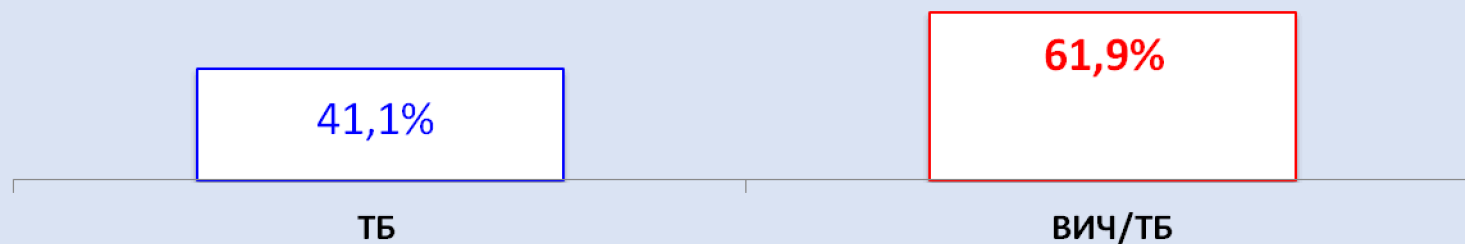
Увеличивают дозу **Эфавиренза** с 600 до 800 мг/сутки при массе тела более 60 кг

Увеличивают дозу **Исентресса (Ралтегравира), Долутегравира** в два раза (не зависимо от массы тела)

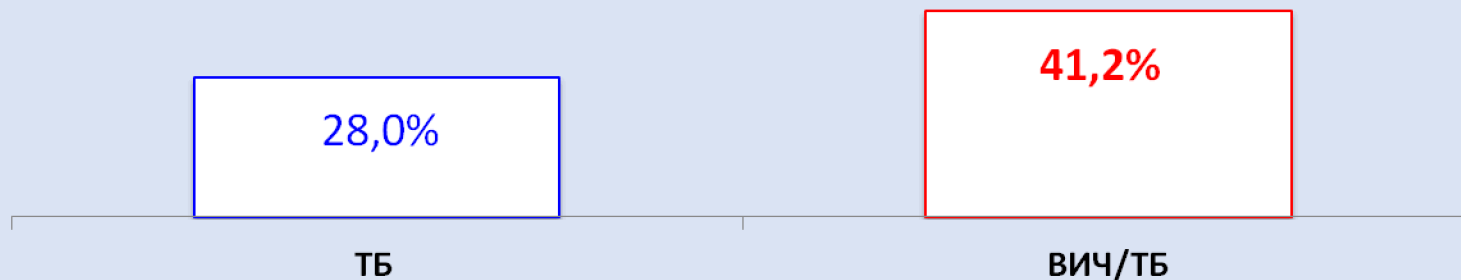
Первичная МЛУ МБТ у больных ТБ в зависимости от ВИЧ-статуса

(сплошная выборка больных в регионе за период)

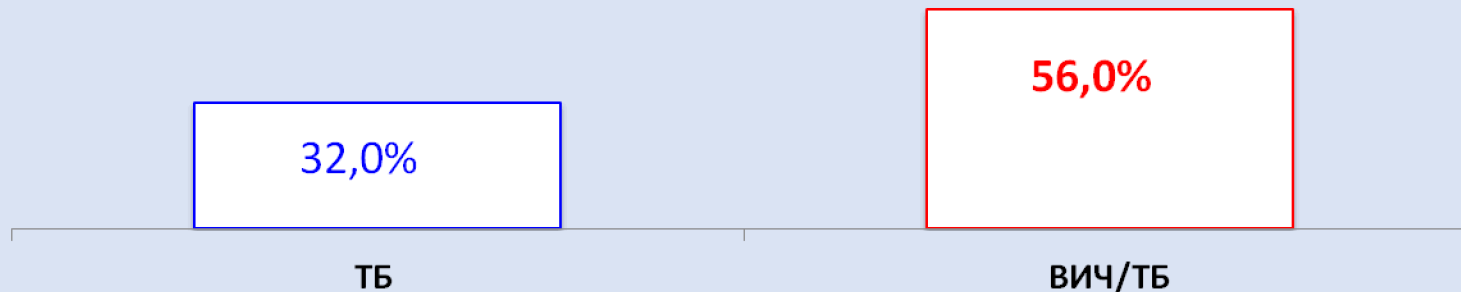
Пермский край (2014-2015 гг., Зимина В.Н., Микова О.Е.)



Кемеровская область (2009-2013 гг., Пьянзова Т.В.)



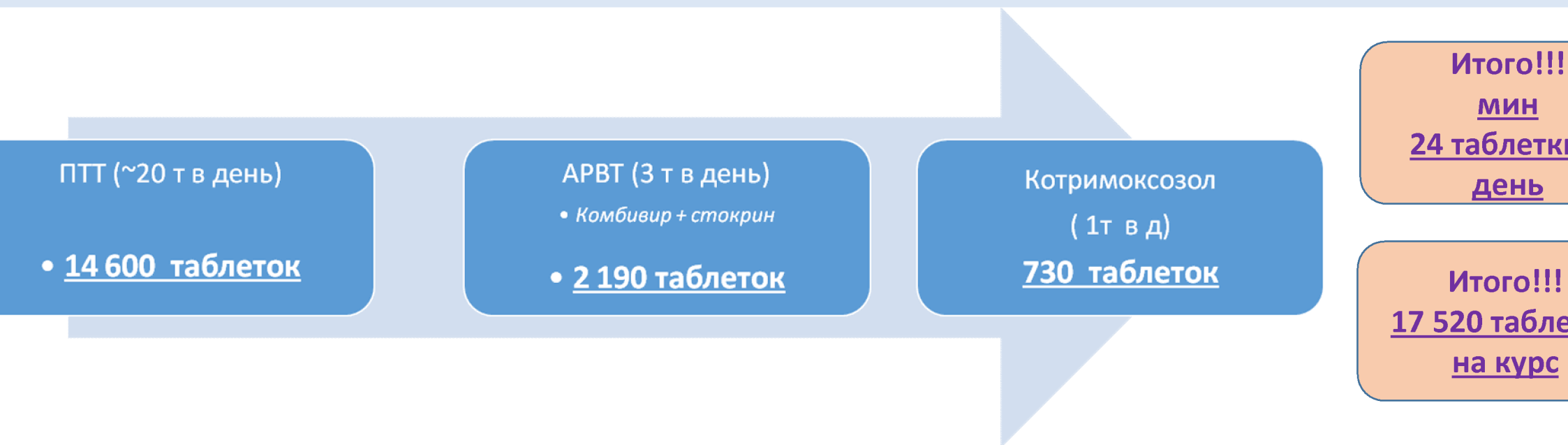
г. Новокузнецк (2013 г., Викторова И.Б., Тавровская В.И.)



Используйте обычные дозы, но с осторожностью, поскольку мало данных о взаимодействиях препаратов резерва и АРВТ
(EACS, 2015)

ПТП резервного ряда и АРВТ

Максимальная лекарственная нагрузка (в таблетированных формах) для пациентов с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и/ТБ) за период курсового лечения МЛУ/ШЛУ туберкулезом



Прием от 10 до 15 антибактериальных препаратов одновременно

6-7 ПТП

3 АРВТ

Ко-тримоксазол (профилактика ПЦП, токсоплазмоза) (при CD4<200)

Флуконазол (70-80%)

Ганцикловир/валганцикловир/ацикловир и др. по показаниям

+

Симптоматическая терапия

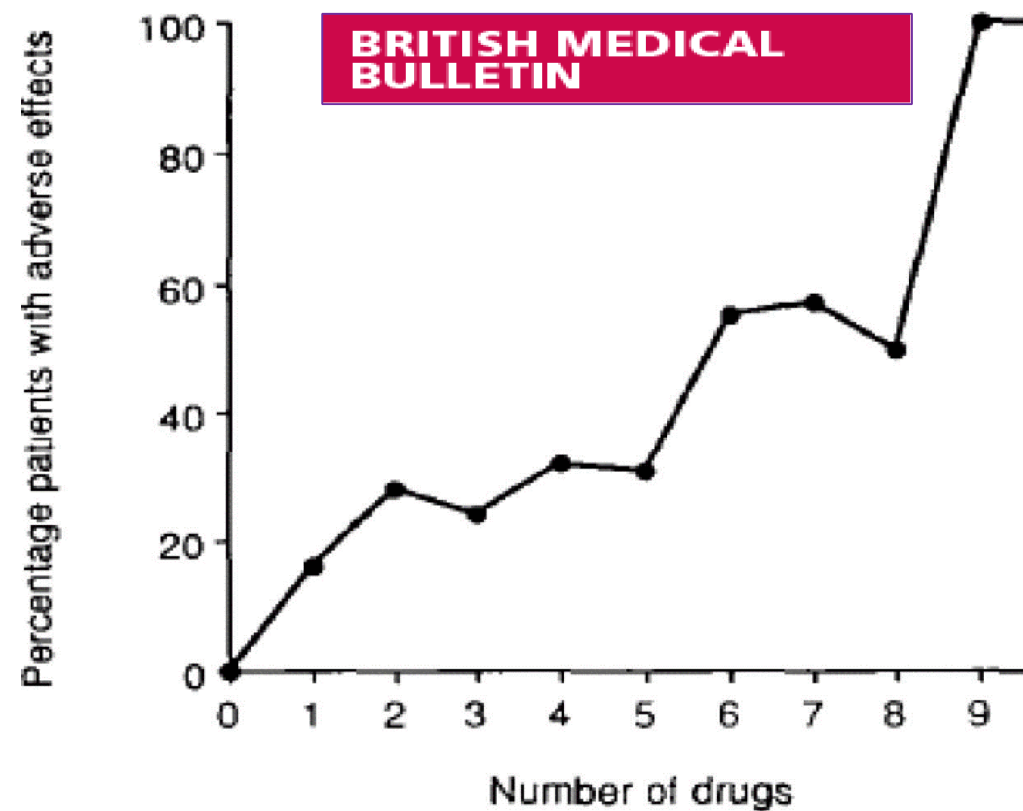
О проблеме лекарственных взаимодействий в целом

От 17-23% назначаемых лекарственных комбинаций являются опасными;

основные механизмы взаимодействий лекарственных препаратов связаны с изменением их фармакокинетики и фармакодинамики;

Наиболее существенными являются изменения фармакокинетики при метаболизме препаратов с участием цитохромов P450.

Зависимость между количеством лекарств и развитием нежелательных побочных реакций



Все ПТП имеют ограничения по безопасности и переносимости

| | |
|--------------------------------|--|
| Судороги | Cs, H, Fq, Lzd |
| Периферическая нейропатия | Cs, H, S, Km, Am, Cm, Eto/Pto, Fq, Lzd |
| Снижение слуха | S, Km, Am, Cm, Clr |
| Психоз | Cs, H, Fq, Eto/Pto, |
| Депрессия | Cs, H, Eto/Pto, Fq |
| Гипотиреоз | PAS, Eto/Pto |
| Тошнота и рвота | R, PAS, Eto/Pto, H, E, Z, Bq |
| О. гастрит | Eto/Pto, PAS |
| Диарея | PAS |
| Дисбактериоз | Fq |
| Гепатит | Z, H, R, Eto/Pto, PAS, E, Fq, Bq |
| Нефротоксичность | S, Km, Am, Cm |
| Нарушения состава электролитов | Cm, Km, Am, S |
| Нарушение функции зрения | E, Lzd |
| Артралгия | Z, Fq, Bq |

Все АРВП имеют ограничения по безопасности и переносимости

ННИОТ

- ЦНС (EFV)
- гепатотоксичность
- изменение уровня липидов
- изменение уровня липидов
- РГЧ

ИП

- ЖКТ
- гепатотоксичность
- повышение уровня глюкозы
- удлинение интервала QT

НИОТ

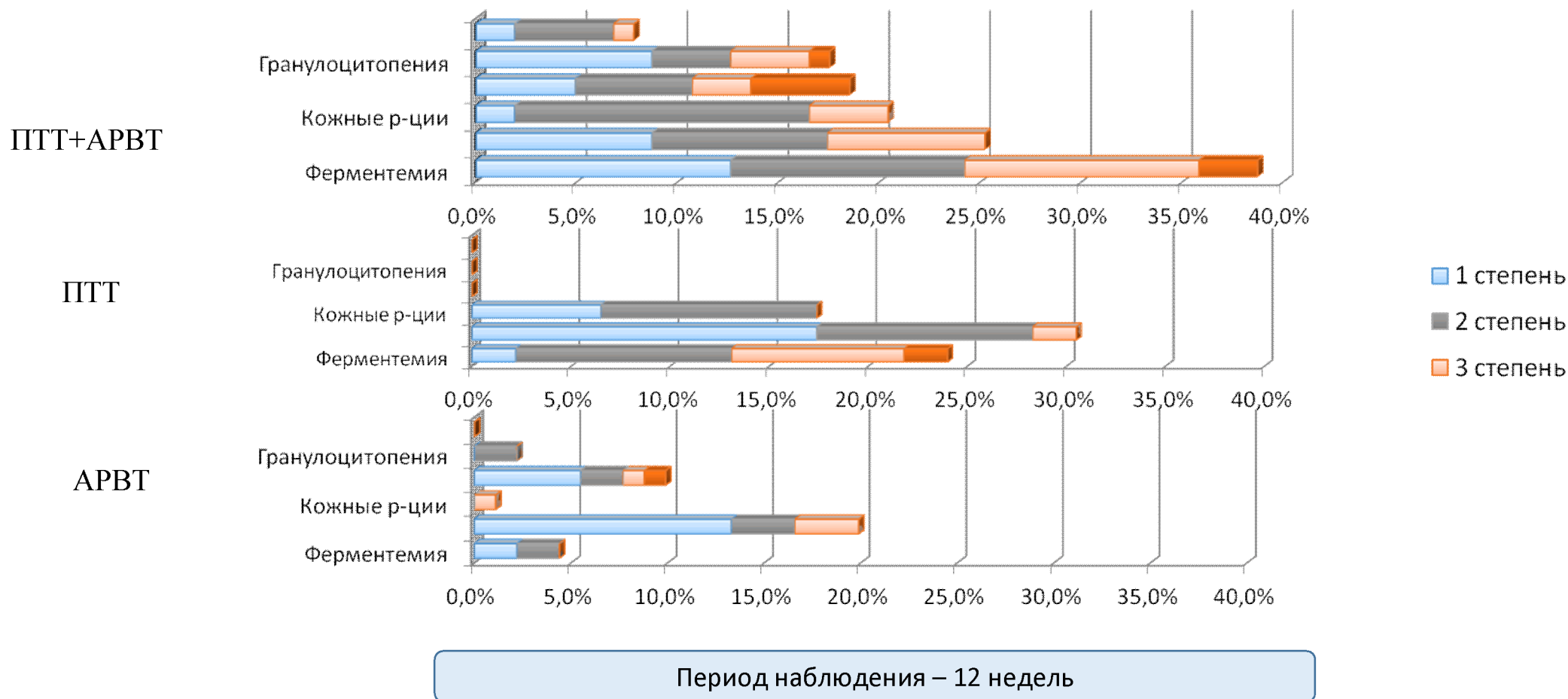
- метаболический синдром
- миелотоксичность (AZT)
- кости (TDF)
- почки (TDF)

- ЖКТ
- нейропатия, миопатия (d4T)
- РГЧ

Основные НЯ, возникающие при применении ПТТ и АРВТ

| Нежелательное явление | Противотуберкулезные препараты, способные вызвать реакции | Антиретровирусные препараты, способные вызвать реакцию |
|---|---|---|
| Аллергические | пиразинамид>рифампицин>изониазид>протионамид | НИИОТ >ИП/r>ралтегравир>НИОТ |
| Железодефицитная анемия | ПАСК (редко) | зидовудин>фосфазид |
| Нейтрофильная гранулоцитопения | фторхинолоны>изониазид>ПАСК>рифампицин (редко) | зидовудин>ставудин (часто) |
| Печеночная дисфункция | аминогликозиды>капреомицин | индинавир>тенофовир>атазанавир |
| Почечная дисфункция | аминогликозиды>капреомицин | - |
| Тромбоцитопения | ПАСК>протионамид>изониазид=рифампицин = пиразинамид | НИОТ (зидовудин, ставудин, диданозин>фосфазид). |
| Удлинение QTc | ПАСК>рифампицин>фторхинолоны | ИП/ритонавир (лопинвир/ритонавир> саквинавир/ритонавир, фосампренвир/ритонавир>> дарунавир/ритонавир>атазанавир/ ритонавир> атаканавир) |
| Желтуха | изониазид>фторхинолоны.>аминогликозиды | ставудин>диданозин |
| Снижение костной массы | протионамид, ПАСК>протионамид+ПАСК | ставудин |
| Снижение костной массы (удлинение интервала QT) | Фторхинолоны, бедаквилин | ИП/ритонавир |
| Аллергические реакции | цикloserин>изониазид>фторхинолоны | эфавиренз |
| Снижение костной массы | любой препарат, но чаще: аминогликозиды>рифампицин | Абакавир (реакция гиперчувствительности), НИОТ (невирапин>эфавиренз>этравирин) |

Безопасность и переносимость комбинированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии



Гипотиреоз



| Побочное явление | Противотуберкулезные препараты, способные вызвать реакции | Антиретровирусные препараты, способные вызвать реакции |
|------------------|---|--|
| Гипотиреоз | протионамид, ПАСК >протионамид+ПАСК | ставудин |

Развивается в среднем через 3-12 мес. терапии.

Лабораторные критерии: высокие показатели ТТГ и низкие свободного тироксина

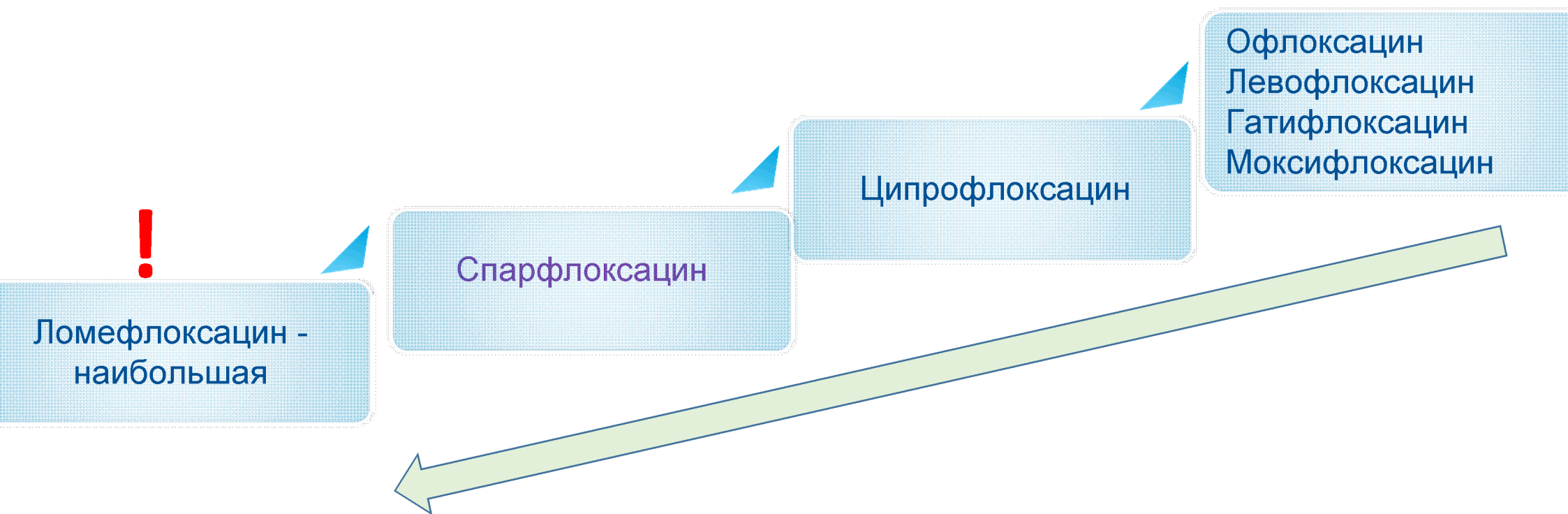
Мониторинг уровня тиреотропного гормона каждые 6 месяцев при назначении протионамида и/или ПАСК +/- ставудина.

Коррекция по рекомендации эндокринолога.



Микседема у больного с МЛУ-Т.
12 мес терапии, включающей Рто-

Вероятность потенциальной фототоксичности фторхинолонов



Soni, 2012 - Fluoroquinolones: chemistry & action – a review. Indo global journal of pharmaceutical sciences, 2012; 2(1): 43-53

Liu, 2010 - Safety profile of the fluoroquinolones. Focus on levofloxacin. Drug saf 2010; 33 (5): 353-369

Профилактика фотосенсибилизации:

Разъяснительная работа с пациентами
по предупреждению фототоксичности:

в солнечные дни (даже зимой) применять крем с фактором защиты SPF 30-50

избегать воздействия солнечных лучей

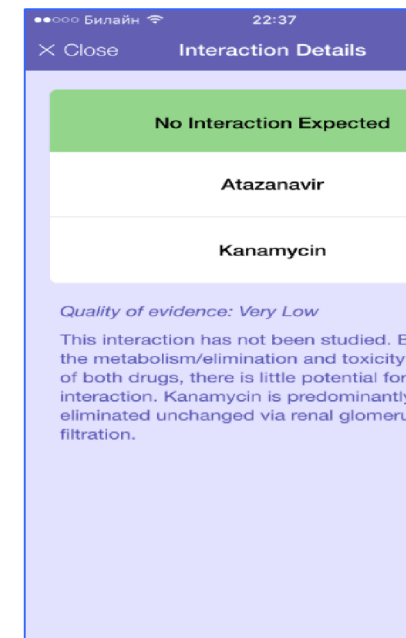
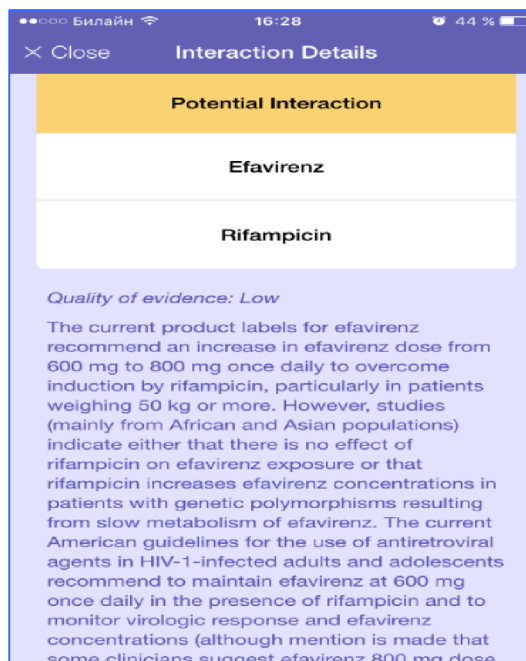
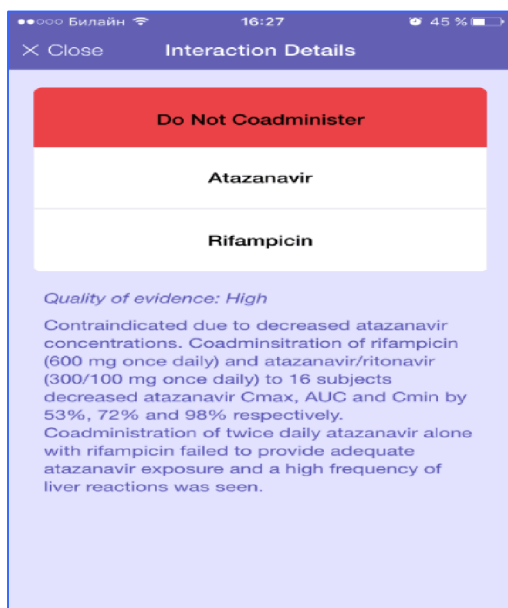
рекомендовать летом носить одежду с длинным рукавом, широкополые шляпы, бейсболки
с козырьком

Наиболее предпочтительная схема АРВТ для больного туберкулезом (особенно с МЛУ-ТБ)

1. Выбрать наиболее безопасную нуклеозидную основу (предпочтительнее абакавир/тенофовир+ламивудин), при назначении тенофовира с инъекционными ПТП тщательный контроль за функцией почек);
2. В качестве третьего препарата лучше всего подходит ингибитор интегразы **(Ралтегравир или Долутегравир)**

Приложение для Android и iOS «Liverpool HIV iChart»

помощник в вопросе лекарственных взаимодействий АРВП с другими препаратами



Благодарю за внимание!