



**Организация медицинской помощи  
больным с ко-инфекцией ВИЧ + туберкулез в ГУФСИН России по Пермскому краю**

**начальник филиала "ЦМСР" ФКУЗ МСЧ-59 ФСИН России  
Е.Б. Мышкина**

**г.Пермь, 29.11.2018**

Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Уайтхауз Стейшн, Нью-Джерси, США).

MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.

В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.

Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.

This information is provided as a service to the medical profession and represents the opinions of the speaker, not necessarily those of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, or its affiliates.

Merck & Co. does not recommend off-label use of its' products

Due to individual countries' regulatory requirements, approved indications and uses of products may vary.

Before prescribing any products, please consult the local Prescribing Information available from the manufacturer(s).

Full Prescribing Information is available on request.



Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: \_\_\_\_\_ (перечислить). Данная презентация поддерживается компанией MSD.

By means of this, the speaker confirms that he (she) receives honoraria for consulting services (educational services, scientific articles, participation in Advisory Boards, clinical trials, other) from the companies as follows \_\_\_\_\_ (list). Current presentation is supported by MSD.

# ВИЧ-инфекция и туберкулёз в РФ и в мире

- Зарегистрировано в 2014 году:
  - в мире около **9,6 млн случаев ТБ**, в том числе:
    - 12% с ко-инфекцией ВИЧ
  - ТБ – наиболее частая причина смерти людей живущих с ВИЧ (57,4%)

# Впервые выявленные случаи туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в РФ, 1999-2016 гг.

(включая ФСИН с 2007 г.)

В 2016 г. выявлено 10730 случаев больных ВИЧ/ТБ, включая ФСИН

В 2016 г. на учете состояли 43 804 больных ВИЧ/ТБ, включая ФСИН, 17,2% от общего количества больных туберкулезом

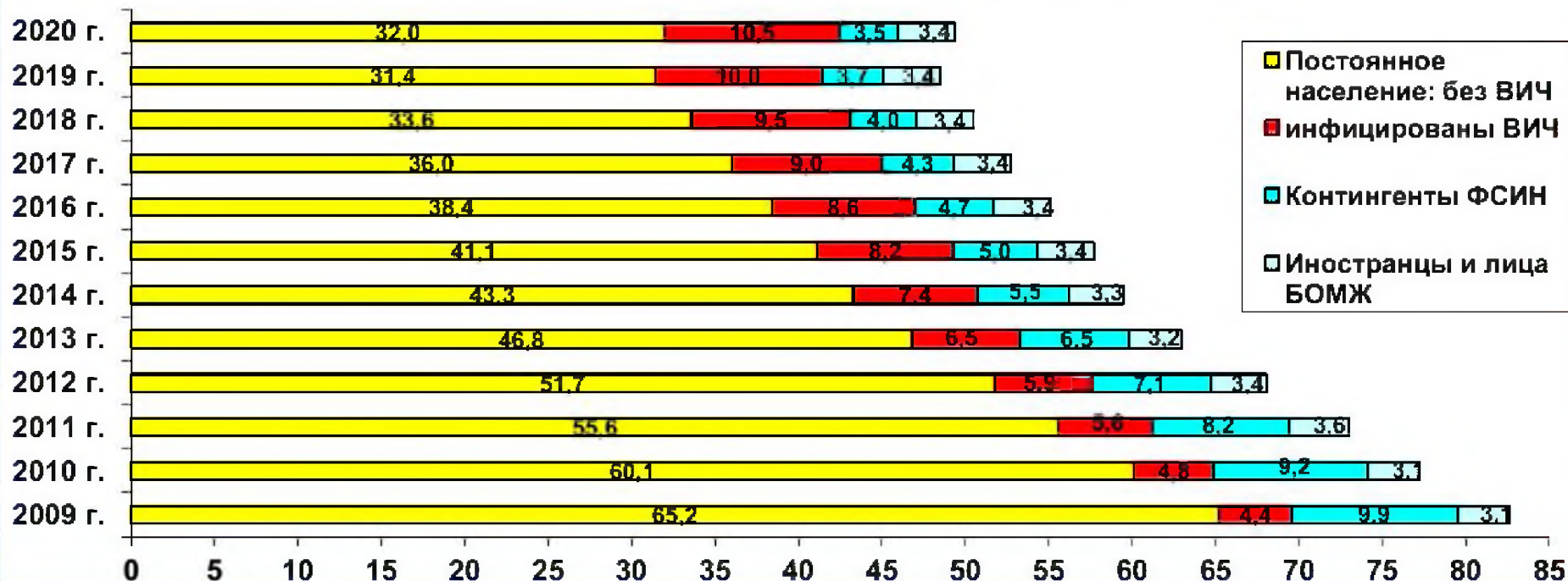


Умерло из выявленных в 2016 г. 2642 пациента (24,6%),



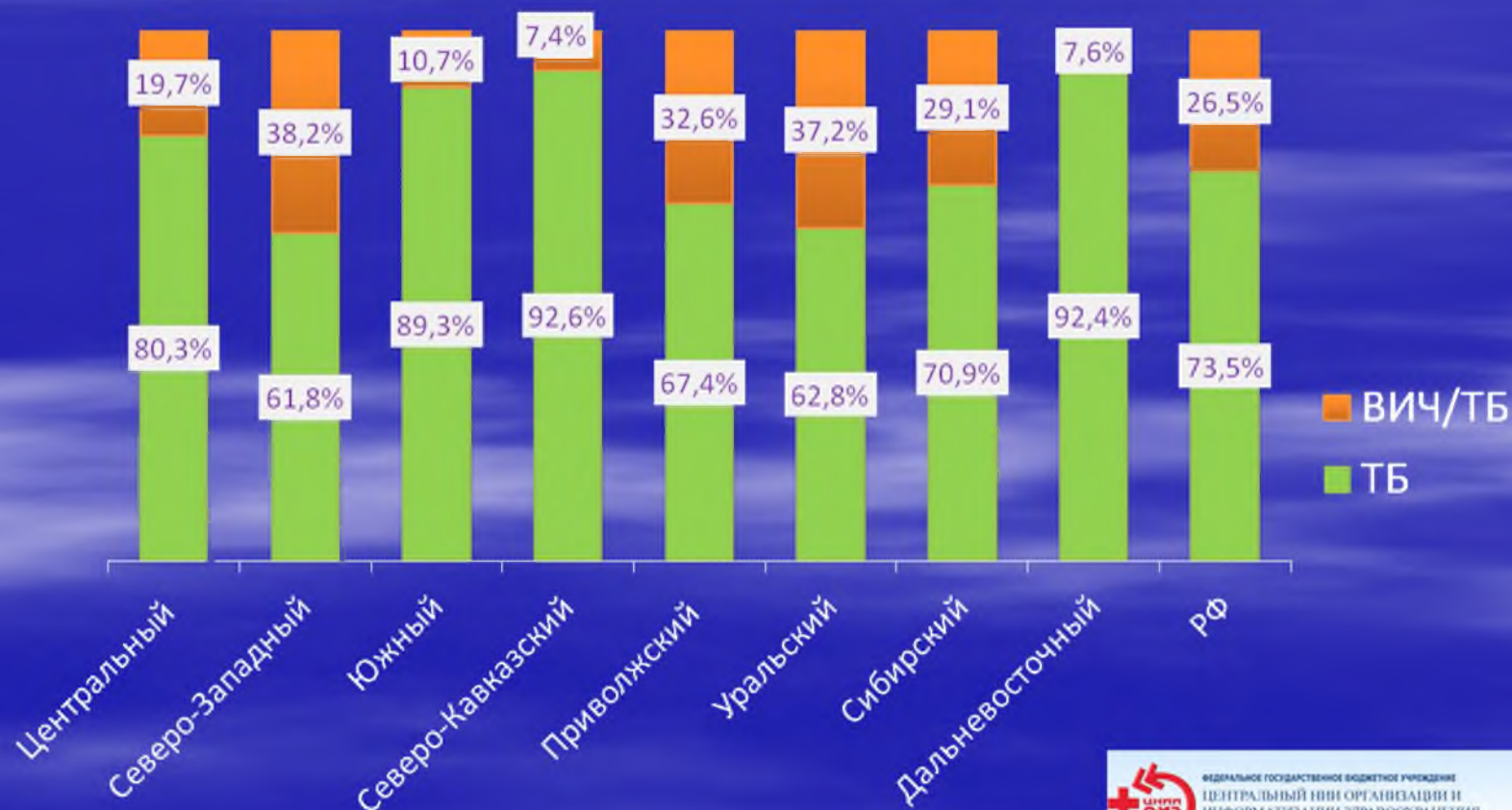
## Прогноз общей заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации к 2020 году (на 100000 населения)

### Прогноз общей заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации к 2020 году (на 100000 населения)

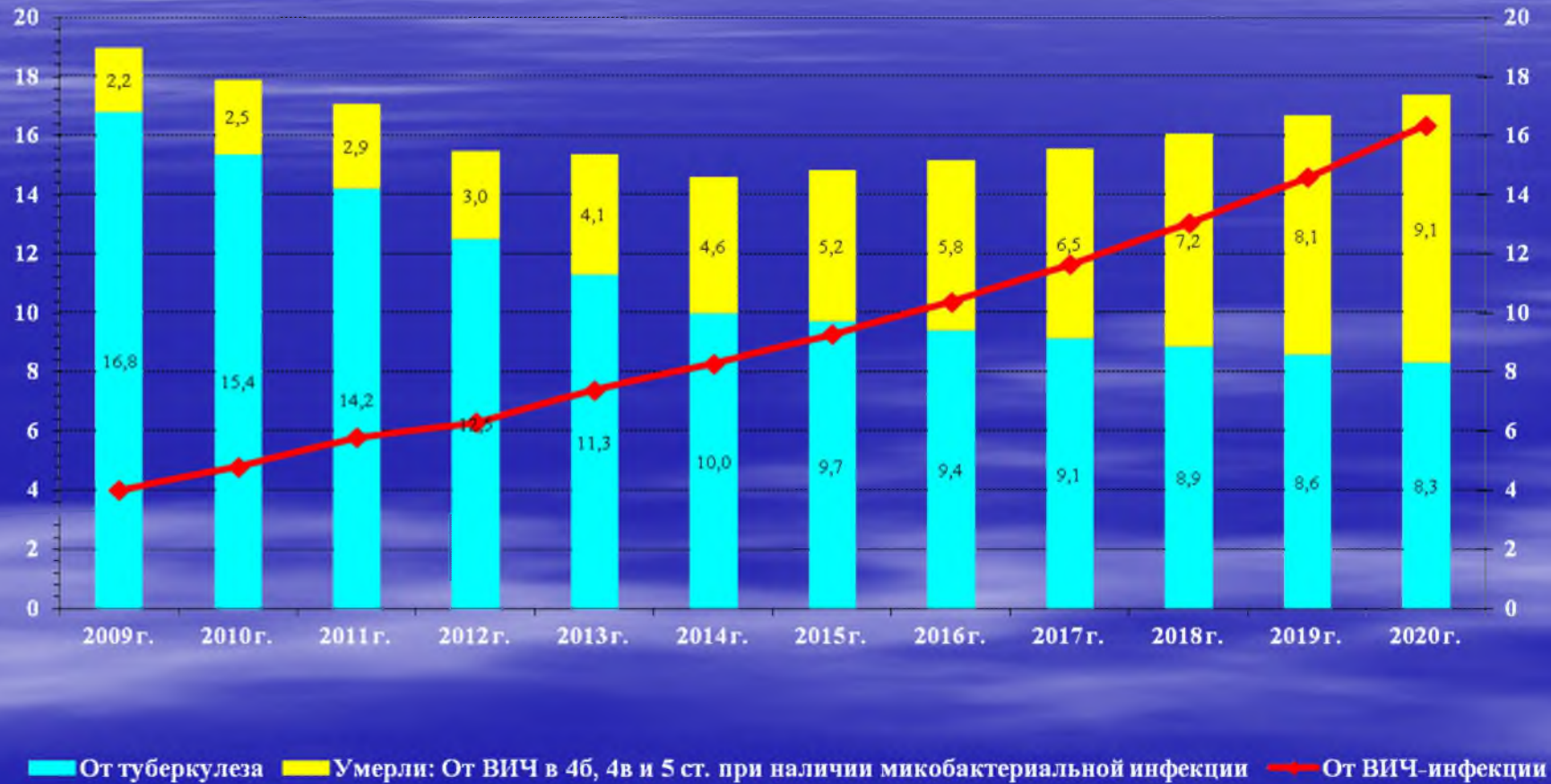


## Соотношение больных, умерших от ТБ (А 15-19) и от ВИЧ-инфекции с проявлениями микобактериальной инфекции, в федеральных округах РФ в 2016 году

Всего умерли с Ds: B20.0:  
в 2014 г. – 6894 человек  
в 2015 г. – 7411 человек  
в 2016 г. – 8217 человек



# Прогноз смертности от туберкулеза, ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфекции (на 100000 населения)





# Учреждения ГУФСИН Росси по Пермскому краю



# Структура ФКУЗ МСЧ-59 ФСИН России

## Аппарат управления

ЦГСЭН

ВВК

17

медицинских  
частей

6 больниц

ЦМСР, Больница  
№4 (для личного  
состава)

3 многопрофильных больницы

3 туберкулезных  
больницы

# Иммунологическая лаборатория





лаборатория

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ



# Виды иссл

- ИФА на ВИЧ,
- анализ крови на ВГВ,
- анализ крови на ВГС,

лаборатория филиала  
«Больница №1»

# исследований

## Иммунологическая лаборатория филиала «Больница №2»

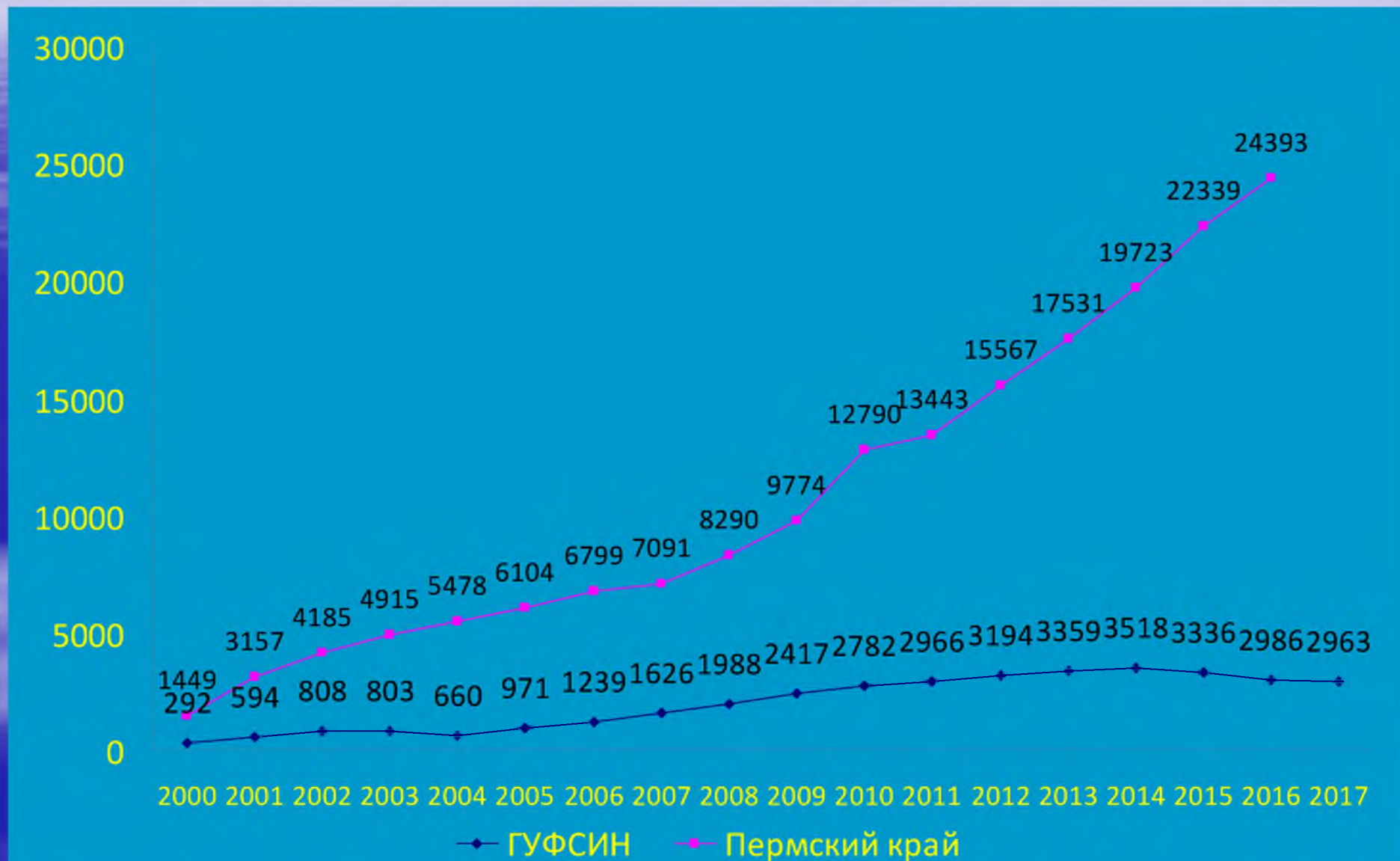
- ИФА на ВИЧ,
- анализ крови на ВГВ,
- анализ крови на ВГС
- ПЦР на ВИЧ,
- иммунограмма,
- анализ крови на сифилис
- анализ крови на  
оппортунистические  
заболевания

## Диагностика туберкулеза

- 2 бактериологические лаборатории на базе филиалов «Больница №2» и «Больница №3»;
- 2 клинко-диагностические лаборатории на базе филиалов «Туберкулезная больница №1» и «Туберкулезная больница №2».



## Количество осужденных больных ВИЧ-инфекцией (в сравнении с общим кол-вом ВИЧ-пациентов в Пермском крае)



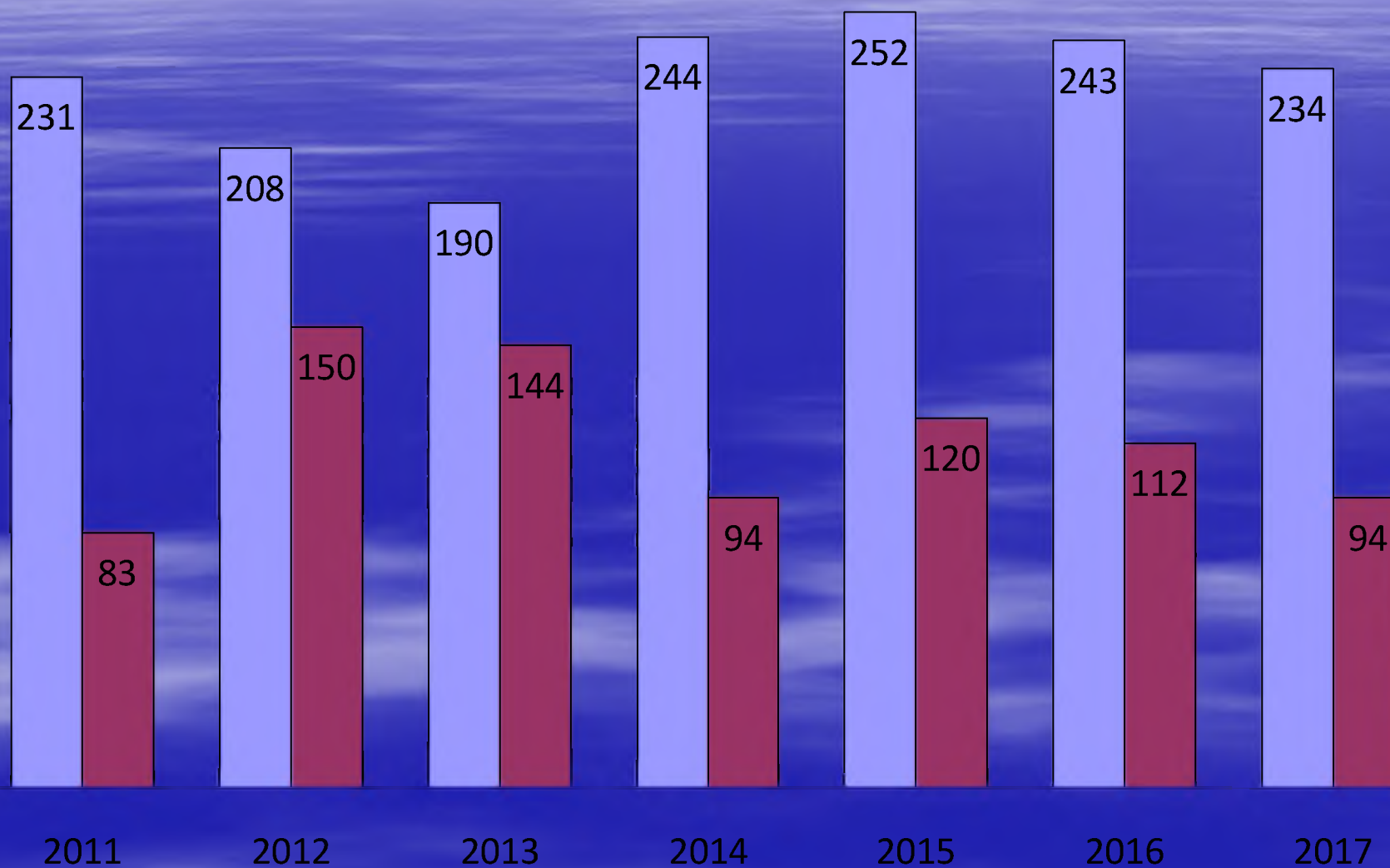
# Ситуация в ГУФС

Показатели
Количество больных ВИЧ-инфекцией/% от общего числа спецконтингента
Количество больных туберкулезом/% от общего числа спецконтингента
Количество получающих АРВТ/охват
Численность больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом - % от количества больных ВИЧ  - % от количества больных туберкулезом

# ИН России по Пермскому краю.

2015г.	2016г.	2017г.
3336/13,2%	2986/13,5%	2963/14,6%
651/2,6%	575/2,6%	543/2,7%
403/12,1%	767/25,7%	1188/40,1%
252	243	234
7,6%	8,1%	7,9%
38,7%	42,3%	44,8%

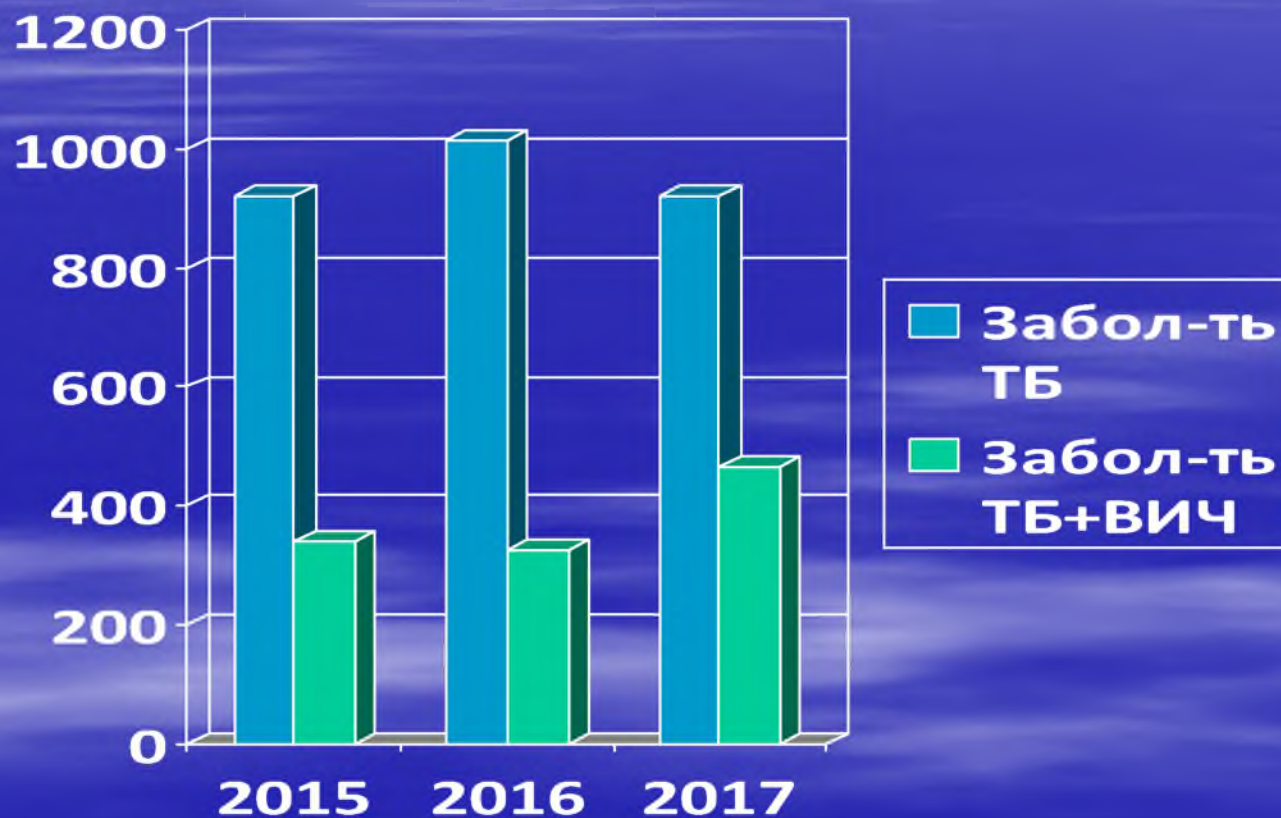
## Количество больных ВИЧ+Твс



□ Количество больных ВИЧ+Твс

■ ВИЧ+Твс впервые выявленные

# Заболеваемость ТБ и ТБ/ВИЧ в ГУФСИН России по Пермскому краю за 2014-2016г.г. (на 100 тыс.)



## Смертность в ГУФСИН России по Пермскому краю.

	2015г.	2016г.	2017г.
Общее кол-во умерших	<b>120</b>	<b>112</b>	<b>109</b>
в том числе ВИЧ-инфицированные	<b>51</b>	<b>53</b>	<b>29</b>
в том числе имеющих сочетанную патологию ВИЧ+туберкулез	<b>24</b> (из них у 23 генерализованный туберкулез, 1 от декомпенсированого цирроза печени)	<b>29</b> (из них у 26 генерализованный туберкулез, 2 от декомпенсированого цирроза печени, 1 внешние причины)	<b>9</b> (у всех генерализованный туберкулез)

# Обстоятельства выявления туберкулеза (n=94)

Обстоятельства	CD4 менее 200 кл/мкл (29 человек)	CD4 более 350 кл/мкл (65 человек)
При обращении	14 (48,3%)	4 (6,9%)
При клиническом минимуме	6 (20,6%)	19 (28,5%)
При профилактическом осмотре	9 (31,1%)	42 (64,6%)

# ФОРМЫ ВЫЯВЛЕННОГО

## Форма туберкулеза

Инфильтративный

ВГЛУ

Очаговый

Диссеминированный

Генерализованный

Экссудативный плеврит

## Форма туберкулеза

БК +

Распад

Деструкция

МЛУ/ШЛУ



# туберкулеза (n=94)

	Количество пациентов
	34
	22
	16
	10
	9
	3

	Количество пациентов
	36 (38,2%)
	9 (9,6%)
	7 (7,4%)
	24 (25,5%)

# Туберкулез на ранних стадиях ВИЧ-инфекции

- Преобладает легочный туберкулез
- Формы ТБ не отличаются от таковых у больных без ВИЧ
- Высокая частота хронизации туберкулеза
- Высокая частота деструктивных изменений
- Реакции продуктивного типа
- Апико-каудальное распространение воспаления

Вовлечение внутригрудных лимфатических узлов

## Общие вопросы диагностики туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции

- Острое начало
- Остро прогрессирующий характер ТБ
- Высокая частота генерализации
- Преобладает клиника интоксикации

# Клиническая симптоматика

- Лихорадка
- Профузные ночные поты
- Снижение веса (до 15-25 кг за месяц)
- Нарастающая кахексия
- Быстро нарастающая адинамия

## Гемограмма при туберкулезе у больных ВИЧ-инфекцией

- Снижение гемоглобина, эритроцитов
- Лейкоцитоз (1/5 случаев)
- Палочкоядерный нейтрофильный сдвиг
- Лимфопения (ВИЧ-ассоциированная)
- Моноцитоз (2/3 случаев)
- Повышение СОЭ

# Диагностика туберкулеза.

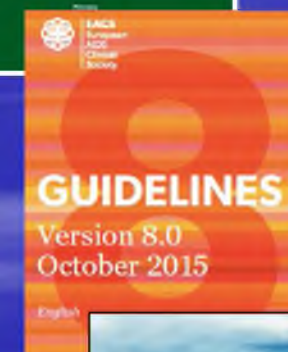
- 1. Выявление возбудителя (скопия, посев, выявление ДНК МБТ методом ПЦР).
- 2. Определение лекарственной чувствительности возбудителя.
- 3. Лучевое рентгенологическое обследование.
- 4. Морфологическая верификация туберкулёзного воспаления.
- 5. Иммунодиагностика (туберкулинодиагностика, Диаскинтест).
- 6. Пробная противотуберкулёзная тест-терапия.
- 7. Компьютерная томография.

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

	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]
Полирезистентный	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 CmLfx 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]

# Длительность терапии ЛЧ ТБ у пациентов с ВИЧ

	EACS, 2015	DHHS, 2014	РОФ, 2014- 2015
Легочный ТБ	6-8 мес.	6-9 мес.	9 мес.
Внелегочный ТБ	6-9 мес.	6-9 мес.	
Диссеминированный ТБ	9 мес.	9 мес.	12 мес.
Костно-суставной ТБ	9 мес.	9 мес.	12 мес.
ТБ ЦНС	12 мес.	9-12 мес.	12 мес.





## Когда начинать АРВТ у пациентов с ТБ?

- **Риски при раннем назначении АРВТ**
  - Взаимное усиление токсических явлений, например гепатотоксичности, периферической нейропатии
  - Синдром восстановления иммунитета
- **Риски при позднем назначении АРВТ**
  - Риск присоединений новых оппортунистических инфекций

## Сроки начала АРВТ

Российское научное общество инфекционистов, РОФ, 2015 г.

CD4-лимфоциты, кл./мкл	Начало АРВТ
<100	После того как ПТТ будет хорошо переноситься, как можно раньше (в течение 2-3 недель) присоединяют АРВТ
100–500	В течение 2 месяцев (возможно после окончания интенсивной фазы ПТТ ). При снижении количества CD4-лимфоцитов <100 кл/мкл АРВТ назначают незамедлительно
>500	Если на фоне ПТТ количество CD4-клеток становится <500 кл/мкл, то терапию присоединяют немедленно. <b>Присоединить АРВТ после ОКЛ вне зависимости от количества CD4-клеток</b>

Не стоит отказывать в назначении АРВТ больному ко-инфекцией без иммунодефицита, выразившему готовность к терапии

# Потенциальные взаимодействия антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов

	Рифабутин	Рифампицин	Рифапентин
Атазанавир	Желтый	Красный	Желтый
Дарунавир	Желтый	Красный	Желтый
Лопинавир	Желтый	Красный	Желтый
Эфавиренз	Желтый	Желтый	Желтый
Этравирин	Желтый	Красный	Красный
Невирапин	Желтый	Красный	Желтый
Рилпивирин	Красный	Красный	Красный
Ралтегравир	Зеленый	Желтый	Зеленый
Долутегравир	Зеленый	Желтый	Желтый

# Предпочтительная схема АРВТ для лечения больных ВИЧ-инфекцией, страдающих туберкулезом

**Эфавиренз**

+

**нуклеозидная основа:**  
зидовудин (или тенофовир или абакавир) + ламивудин  
или тенофовир/эмтрицитабин

## Альтернативные схемы АРВТ для лечения больных ВИЧ-инфекцией, страдающих туберкулезом

- **3 НИОТ** (зидовудин + ламивудин + абакавир)

только при уровне РНК ВИЧ < 100 000 копий/мл

- **2 НИОТ** (зидовудин + ламивудин в стандартных дозах) +

**невирапин**

возможно усиление гепатотоксичности ПТТ

невирапин следует назначать женщинам при количестве лимфоцитов

CD4+ < 250 кл/мкл и мужчинам < 400 кл/мкл

- Тенофовир (зидовудин) + ламивудин + **ралтегравир** или

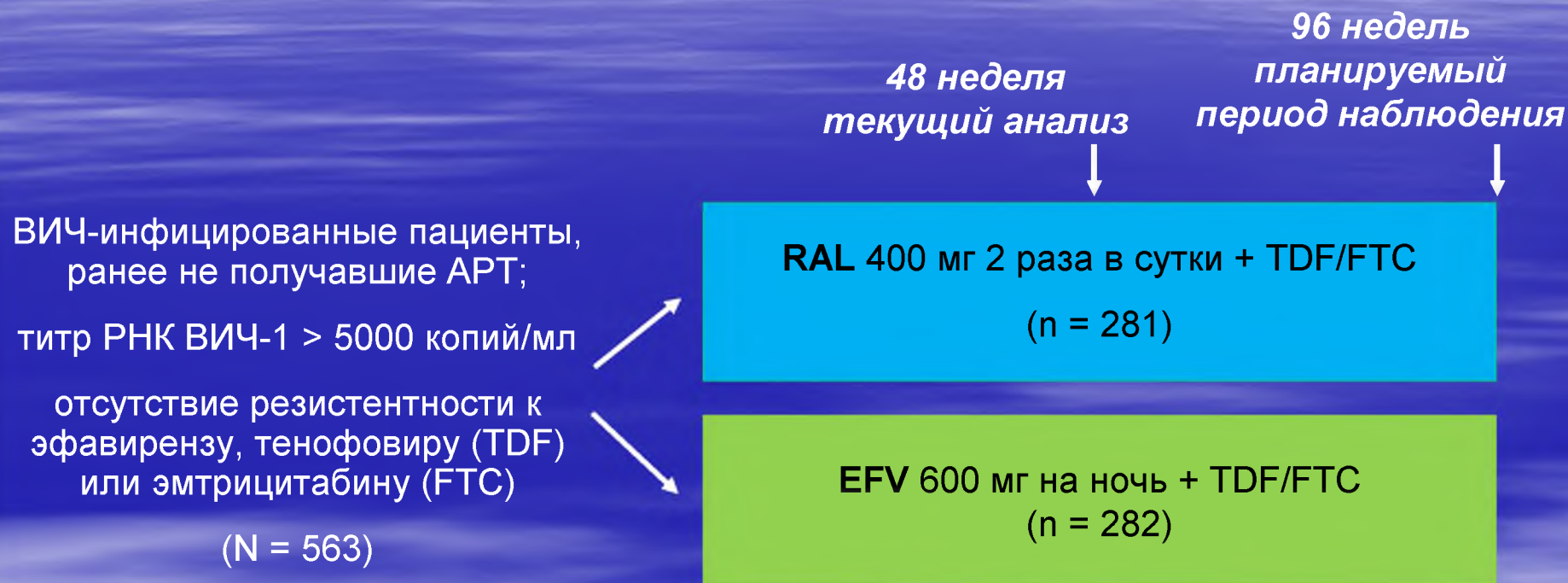
**долутегравир**

- **2 НИОТ** (зидовудин + ламивудин) + **энфувиртид** или **маравирок**

# Ралтегравир у больных ко-инфекцией ВИЧ/ТБ

- эффективность при низком уровне CD4+ клеток
- эффективность при высокой вирусной нагрузке
- благоприятный профиль безопасности

# Исследование STARTMRK: ралтегравир (RAL) в сравнении с эфавирензом (EFV) у пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии



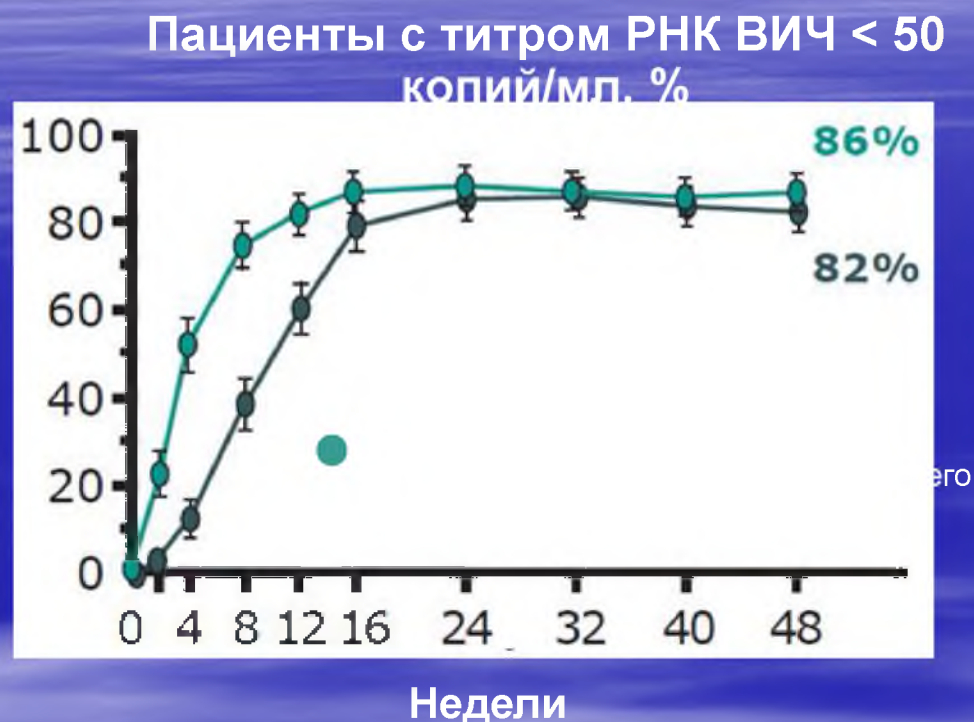
- Первичная конечная точка: титр РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл на 48 неделе.
- Вторичные конечные точки: количество CD4+ клеток, безопасность и переносимость.
- 53 % пациентов исходно имели титр РНК ВИЧ-1 > 10<sup>5</sup> копий/мл; 47 % - количество CD4+ клеток < 200 клеток/мм<sup>3</sup>.

# STARTMRK: исходные характеристики пациентов

	RAL*	EFV*
<b>Количество пациентов</b>	<b>N = 281</b>	<b>N = 282</b>
Возраст (средний)	38 лет	37 лет
Мужчины	81%	82%
<b>Титр РНК ВИЧ-1 &gt;10<sup>5</sup> копий/мл</b>	55%	51%
Среднее количество CD4 (клеток/мкл)	212	204
CD4 ≤200 клеток/мкл	47%	48%
CD4 ≤50 клеток/мкл	10%	11%



## STARTMRK: вирусологическая и иммунологическая эффективность к 48 неделе терапии



- Достоверно короче время достижения вирусологического ответа при терапии RAL по сравнению с EFV ( $P < 0,001$ )
  - Достоверно большее повышение количества CD4+ клеток при терапии RAL по сравнению с EFV + 189 в сравнении с + 163 кл/мм<sup>3</sup>;  $\Delta$  26 кл/мм<sup>3</sup> к 48 неделе
- его
- более низкая частота:**

У RAL по сравнению с EFV наблюдалась

- всех нежелательных явлений
- серьёзных нежелательных явлений
- НЯ со стороны ЦНС

## ACTG 5257: исходные характеристики пациентов

	ATV/r*	RAL*	DRV/r*
<b>Количество пациентов</b>	<b>N=605</b>	<b>N=603</b>	<b>N=601</b>
Возраст (средний)	37 лет	36 лет	37 лет
Мужчины	76%	75%	76%
<b>Титр РНК ВИЧ-1 &gt;10<sup>5</sup> копий/мл</b>	32%	32%	28%
Среднее количество CD4 (клеток/мкл)	309	304	310
CD4 ≤200 клеток/мкл	29%	31%	29%
CD4 ≤50 клеток/мкл	12%	13%	12%

## Связанная с токсичностью, отмена АРТ, назначенной при рандомизации\*

	ATV/r (N=805)	RAL (N=603)	DRV/r (N=601)
<b>Все случаи исключения в связи с токсичностью</b>	<b>95 (16%)</b>	<b>8 (1%)</b>	<b>32 (5%)</b>
Желудочно-кишечная токсичность	25	2	14
Желтуха/Гипербилирубинемия	47	0	0
Другая печеночная токсичность	4	1	5
Токсичность со стороны кожи	7	2	5
Метаболическая токсичность	6	0	2
Почечная токсичность (все случаи нефролитолиза)	4	0	0
Отклонения БАК/ОАК (кроме ФПП)	0	0	2
Другая токсичность	2	3	4

\*Допускалось изменение терапии в связи с непереносимой токсичностью

# ГУФСИН России по Пермскому краю (по состоянию на конец 2016г.)

- АРВТ получают 179 пациентов, страдающих сочетанной патологией ВИЧ+ТБ;
- 76,4% от общего количества больных сочетанной патологией.
- ННИОТ (эфавиренз, невирапин, этраверин) – 56,9%
- ИП (атазановир, дарунавир, фосампренавир, калетра) – 19,3%
- ИИ (ралтегравир) – 23,8%

## Ралтегравир получают 43 пациента, имеющих сочетанную патологию.

- Ралтегравир назначен:
- - пациентам в первой линии имеющим тяжелую сочетанную патологию (цирроз печени, сахарный диабет, тяжелая патология сердечно-сосудистой системы) – 13 чел.
- - пациентам, у которых развились нежелательные явления от приема препаратов группы ННИОТ, ИП – 24 чел.
- - пациентам, у которых ранее была зарегистрирована вирусологическая неэффективность от приема препаратов группы ННИОТ, ИП – 6 чел.

## Динамика показателей вирусной нагрузки и СД4 у пациентов, принимающих ралтегравир.

Пациент	Наличие сопутствующей патологии	Схема АРВТ	Показатели ВН и СД4 до лечения	Показатели ВН и СД4 на фоне лечения (через 6 мес.)
Н., 1984г.р.	Туберкулез + ВГС	Ламивудин, тенофовир, ралтегравир	СД4-22кл., ПЦР ВИЧ-1 >10млн коп/мл	СД4-233кл., ПЦР ВИЧ-1- <500коп/мл
Т., 1981г.р.	Туберкулез + ВГС	Ламивудин, тенофовир, ралтегравир	СД <sub>4</sub> -24 кл., ПЦР ВИЧ-1- 260573 коп/мл	СД <sub>4</sub> -175кл., ПЦР ВИЧ-1- <500коп/мл
М., 1984г.р.	Туберкулез + ВГС	Ламивудин, абакавир, ралтегравир	СД <sub>4</sub> -91кл., ПЦР ВИЧ-1- 1364630 коп/мл	СД <sub>4</sub> -544кл., ПЦР ВИЧ-1- <500коп/мл

- 67% пациентов, принимающих ралтегравир достигли показателей вирусной нагрузки <500коп/мл в течение 6 мес., у остальных пациентов отмечена стойкая тенденция к снижению данного показателя.
- У 100% пациентов отмечается увеличение СД4 на 30% и более от исходного уровня в течение 6 мес. приема терапии.
- Переносимость ралтегравира хорошая, нежелательных явлений при приеме данного препарата у пациентов зарегистрировано не было.

*Благодарю за внимание!*

