

**ВЫЯВЛЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА
У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

Методические рекомендации № 23

Москва – 2019

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист-физиолог Департамента
здравоохранения города Москвы

_____ М.В. Сеницын

« _____ » _____ 2019 г.

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
по проблемам диагностики и лечения
ВИЧ-инфекции Департамента
здравоохранения города Москвы

_____ А.И. Мазус

« _____ » _____ 2019 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 6

« _____ » _____ 2019 г.

**ВЫЯВЛЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА
У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

Методические рекомендации № 23

Москва – 2019

УДК [616-084+614.446.3]:[578.828-76+616.24-002.5]

ББК

Учреждения-разработчики:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ);

Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы (МГЦ СПИД ДЗМ).

Составители:

Богородская Е.М. – заместитель руководителя Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО РМАНПО, доктор медицинских наук;

Мазус А.И. – руководитель МГЦ СПИД ДЗМ, главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук;

Синицын М.В. – и.о. директора ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, Главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы, кандидат медицинских наук;

Аюшеева Л.Б. – заместитель главного врача по медицинской части (для работы с пациентами сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией) ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, кандидат медицинских наук;

Белиловский Е.М. – заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, кандидат биологических наук;

Борисов С.Е. – заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, профессор кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО РМАНПО, доктор медицинских наук, профессор;

Борисова М.И. – врач-фтизиатр клиники № 2 ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, доцент кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО РМАНПО, кандидат медицинских наук;

Галстян А.С. – врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения клиники № 1 ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ;

Голохвастова Е.Л. – заведующая поликлиническим отделением МГЦ СПИД ДЗМ, кандидат медицинских наук;

Колпакова Л.В. – заведующая филиалом по САО ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ;

Краснова С.В. – главный врач ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук;

Кривцова О.В. – заместитель директора по экономическим вопросам ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ;

Сельцовский П.П. – главный научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБОУ ДПО РМАНПО, доктор медицинских наук, профессор;

Слогоцкая Л.В. – заведующая научно-клиническим отделом ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, профессор кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО РМАНПО, доктор медицинских наук;

Цыганова Е.В. – заведующая научно-клиническим отделом МГЦ СПИД ДЗМ, врач-инфекционист МГЦ СПИД ДЗМ, кандидат медицинских наук.

Рецензенты:

Пунга В.В. – главный научный сотрудник ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», доктор медицинских наук, профессор.

Литвинов В.И. – научный руководитель ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Предназначено:

Для врачей-фтизиатров, врачей-инфекционистов, врачей общей лечебной сети.

В методических рекомендациях определен порядок выявления, диагностики и лечения больных ВИЧ-инфекцией, у которых выявлена латентная туберкулезная инфекция, а также случаев заболевания локальными формами туберкулеза и определение тактики дальнейших действий для врачей инфекционистов и фтизиатров. Определены методы взаимодействия двух служб – фтизиатрической и Центра СПИД с целью выявления туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией, профилактики заболевания.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

ISBN

© Коллектив авторов, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	6
ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	7
ВВЕДЕНИЕ	9
1. ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ТЕСТЫ, ДИАГНОСТИРУЮЩИЕ ЭТО СОСТОЯНИЕ	13
2. ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ АКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ С ЛАТЕНТНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕВЕНТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ	16
3. ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ	18
4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВМЕСТНОЙ РАБОТЫ ГБУЗ МНПЦ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЗМ И МГЦ СПИД ДЗМ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ	19
5. ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ И ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ	28
6. АЛГОРИТМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ СЕТИ И СЛУЖБЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА И ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ, ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ	29
6.1. Инструкция по организации раннего выявления и диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией 18 лет и старше, состоящих на диспансерном учете в МГЦ СПИД ДЗМ	29
6.2. Инструкция по проведению химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией	32
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	36
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	38

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

- Федеральный закон от 30.03.1995 № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)»;
- Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 27.11.2015 № 1009 «Об организации профилактики, выявления, диагностики и лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы»;
- Клинические рекомендации по диагностике латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактике заболевания в группах риска у взрослых / под ред. Е.М. Богородской, Л.В. Слоговой – М.: РООИ «Здоровье человека», 2017. – 88 с;
- Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 № 855 «О внесении изменения в приложение №4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».
- Приказ Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания».

ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВОЗ	<i>Всемирная организация здравоохранения</i>
ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ	<i>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»</i>
МГЦ СПИД ДЗМ	<i>Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы</i>
ВИЧ	<i>Вирус иммунодефицита человека</i>
ТБ	<i>Туберкулез</i>
НТМБ	<i>Нетуберкулезные микобактерии</i>
МБТ	<i>Микробактерии туберкулеза</i>
КУМ	<i>Кислотоустойчивые микобактерии</i>
ЛУ	<i>Лекарственная устойчивость</i>
ЛЧ	<i>Лекарственная чувствительность</i>
МЛУ	<i>Множественная лекарственная устойчивость</i>
ШЛУ	<i>Широкая лекарственная устойчивость</i>
ПТП	<i>Противотуберкулезные препараты</i>
АБП	<i>Антибактериальные препараты</i>
КПРВ ТБ	<i>Кабинет профилактики и раннего выявления туберкулеза, входящий в состав ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ</i>
АРТ	<i>Антиретровирусная терапия</i>
АТР	<i>Аллерген туберкулезный рекомбинантный</i>
IGRA	<i>Interferon-Gamma Release Assays – лабораторные тесты, исследующие высвобождение интерферона-γ Т-лимфоцитами крови пациента в ответ на стимуляцию их специфическими для <i>Mycobacterium tuberculosis</i> белками (CFP-10 – ESAT-6)</i>
Н	<i>Изониазид</i>
R	<i>Рифампицин</i>
Z	<i>Пиразинамид</i>
E	<i>Этамбутол</i>
S	<i>Стрептомицин</i>
Pfb	<i>Рифабутин</i>
ЛТИ	<i>Латентная туберкулезная инфекция – состояние, при котором имеется стойкий иммунный ответ на инфицирование микобактериями туберкулеза (положительные иммунологические тесты) при отсутствии локальных форм (клинических проявлений) заболевания.</i>

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и влияние на нее распространения ВИЧ-инфекции в городе Москве и в мире

В последние годы город Москва является одним из наиболее эпидемически безопасных по туберкулезу субъектов Российской Федерации. Согласно данным Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ, в 2017 г. город Москва с населением более 12 млн. жителей имел пятый ранг по эпидемиологическому благополучию по туберкулезу среди субъектов страны [Нечаева О.Б., 2017]. В городе отмечаются наименьшие в РФ значения заболеваемости постоянного населения, распространенности туберкулеза с бактериовыделением и с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Основные эпидемиологические показатели по туберкулезу в г. Москве существенно ниже, чем в целом по России [Богородская Е.М., 2018].

Ввиду относительно низкого значения показателя заболеваемости основным направлением мероприятий по выявлению туберкулеза должна стать целенаправленная работа в группах риска – выявление лиц с латентными формами туберкулезной инфекции и проведение химиопрофилактики. Такое направление уже стало приоритетным в системе контроля распространения туберкулеза в развитых странах с низкими показателями заболеваемости (например, в США) [CDC, 2015].

Согласно Глобальному отчету UNAIDS (2018) в 2017 г. общемировое число ВИЧ-инфицированных, составляло 36,9 [31,1-43,9] млн. человек. В 2017 г. число новых случаев заражения ВИЧ составило 1,8 [1,4-2,4] млн. Туберкулез является основной причиной смертности среди больных ВИЧ-инфекцией, на него приходится около одной трети случаев смерти, связанных со СПИДом. В 2016 году туберкулезом заболело 10,4 миллиона человек, в том числе 1,2 миллиона ВИЧ-инфицированных. Больные ВИЧ-инфекцией, не имеющие симптомов туберкулеза, нуждаются в профилактической терапии заболевания. Это уменьшает риск развития туберкулеза и сокращает смертность от

туберкулеза/ВИЧ примерно на 40%. По оценочным данным, 49% инфицированных ВИЧ и туберкулезом, не знают о своей коинфекции и поэтому не получают лечения.

Риск развития активного туберкулезного процесса у этих лиц почти в 29 раз выше, чем у лиц, не имеющих ВИЧ-инфекции [WHO, 2014]. Если у инфицированных лиц риск развития заболевания составляет 10% в течение жизни, то у ВИЧ-инфицированных – 5-15% в год [Ридер Г., 2001].

Было установлено, что большая часть смертей, вызванных туберкулезом у пациентов с ВИЧ/СПИДом, может быть предотвращена, если существует точный диагноз и лечение [Taylor Z., 2005].

Одновременное инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) способствует распространению глобальной эпидемии туберкулеза. В некоторых странах Африки доля ВИЧ-инфицированных среди больных туберкулезом превышает 50% [WHO, 2014]. Это оказывает разрушительное влияние на благосостояние регионов.

В Москве число больных сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез, начиная с 2013 года, снижалось (*рис. 1 и 2*). Кроме того, начиная с 2014 г. впервые за много лет было отмечено снижение доли больных сочетанной инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом: с 20,3% в 2014 г. до 18,6% в 2015 г., стабилизируясь на этих цифрах до 2017 г. (*рис. 3*). Это означает, что, начиная с 2015 г., темп снижения больных ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез превысил темп уменьшения числа регистрируемых впервые выявленных больных туберкулезом. В РФ значение этого показателя в 2017 г. было равно 20,9%, причем его величина неуклонно росла, как минимум, с 2009г. (6,5%) [Синицын М.В. и др., 2018].

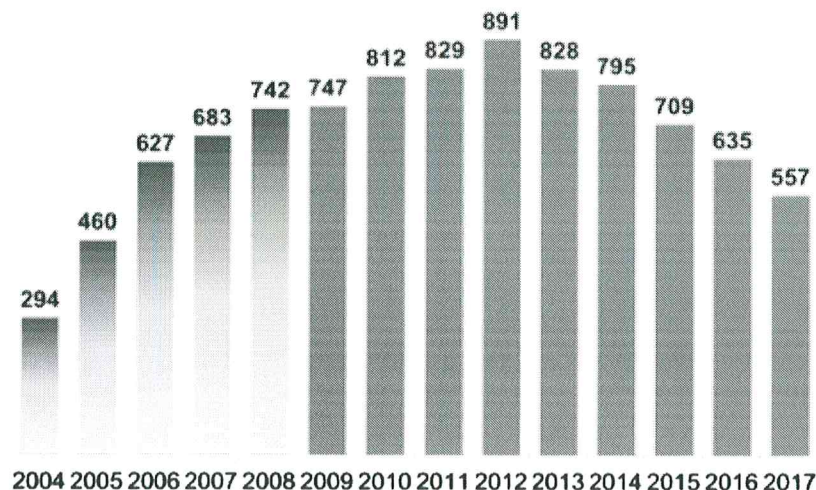


Рис. 1. Больные туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, состоящие на учете в противотуберкулезных учреждениях и под наблюдением в МГЦ СПИД ДЗМ, г. Москва, 2004-2017 гг.

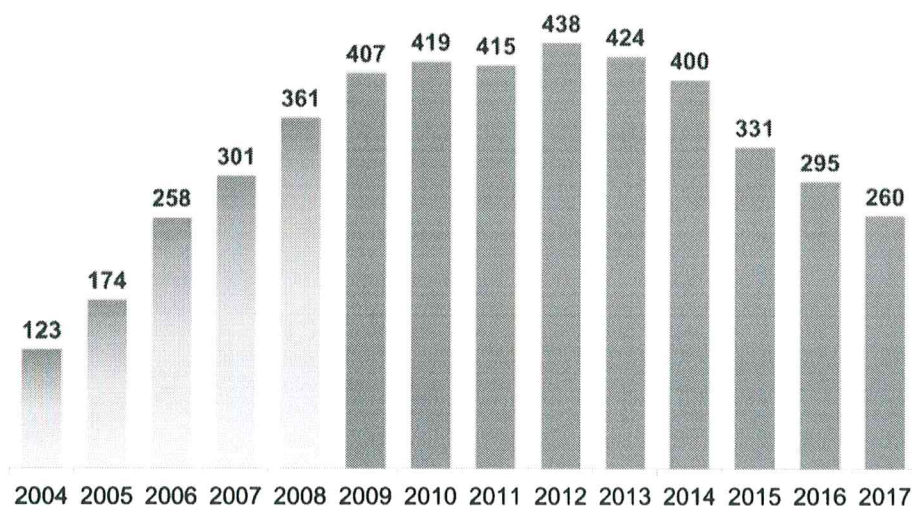


Рис. 2. "Число впервые выявленных больных туберкулезом среди постоянных жителей, у которых имелась ВИЧ-инфекция (включая умерших от ВИЧ-инфекции, диагноз туберкулеза у которых установлен посмертно) г. Москва, 2004- 2017 гг."

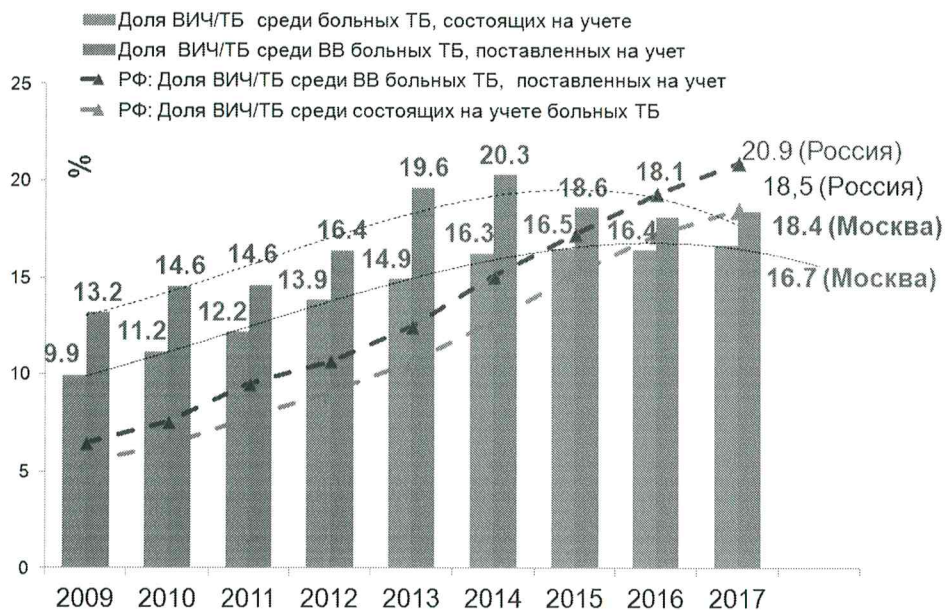


Рис. 3. Доля больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/туберкулез) среди всех больных туберкулезом, состоящих на учете в г. Москве и в РФ, 2009-2017 гг. Черным пунктиром показана полиномиальная аппроксимация данных по г. Москве

Необходимо отметить предсказуемо высокий уровень заболеваемости туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией, хотя она и снижается (рис. 4), но превышает заболеваемость туберкулезом постоянного населения почти в 70 раз [Синицын М.В. и др., 2018].

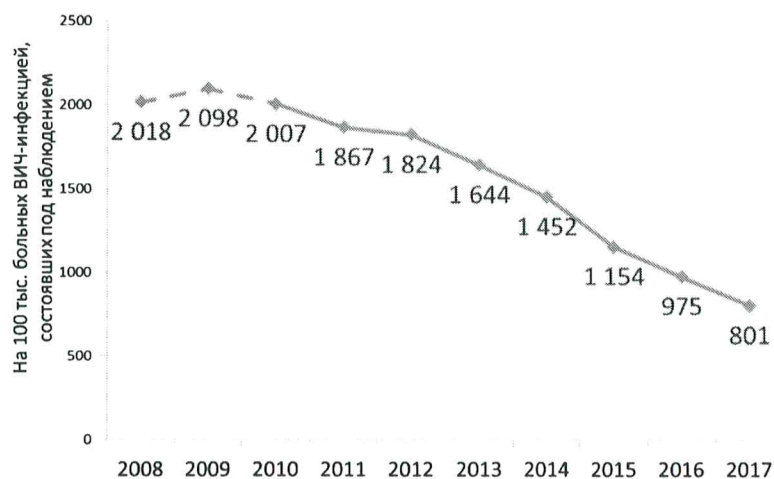


Рис. 4. Заболеваемость туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией, состоявших под наблюдением (на 100 тыс. состоявших под наблюдением больных), г. Москва.

Пунктиром отмечены значения показателя, числитель которого рассчитан по данным формы № 61, сплошной линией – по данным формы №33.

Также отмечается снижение числа больных ВИЧ/ТБ за счет высокого процента излечения. Так, в III группу было переведено 42,8% от числа пациентов, состоявших на учете на начало 2017 года (рис. 5).



Рис. 5. Изменение числа больных сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез среди постоянного населения, состоящих на учете на конец года в округах города Москвы, 2016-2017 гг.

1. ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ТЕСТЫ, ДИАГНОСТИРУЮЩИЕ ЭТО СОСТОЯНИЕ

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – это состояние, при котором имеется стойкий иммунный ответ на инфицирование микобактериями туберкулеза (положительные иммунологические тесты) при отсутствии локальных форм (клинических проявлений) заболевания.

Тестами, определяющими это состояние, являются:

Проба Манту (иммунный ответ с формированием специфической аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа на

туберкулин PPD – ответная реакция на содержащиеся в нем как антигены *Mycobacterium tuberculosis*, так и на антигены вакцинного штамма *Mycobacterium bovis BCG* и подавляющего числа нетуберкулезных микобактерий). Именно поэтому проба отличается низкой специфичностью – наличием большого числа ложноположительных реакций [Menzies R. et al., 1994; Horowitz H. et al., 1995].

Чувствительность и специфичность туберкулиновой пробы зависит от того, какая граница положительного результата выбрана. По данным немецких исследователей, при папуле > 5мм специфичность пробы Манту с 2 ТЕ PPD RT23 составляет 64.5% [Diel R. et al., 2009] и даже при таком низком пороге остаются не выявленными инфицированные лица. При ВИЧ-инфекции принято считать границей положительного результата пробы Манту 5 мм из-за высокого риска развития заболевания и слабого иммунного ответа [Raby E., 2008; Aabye M., 2009; Aichelburg M., 2009].

Выявление инфекции, основанное на туберкулиновой пробе (с 2 ТЕ PPD-L), имеет низкую эффективность при нарушении клеточного иммунитета. Ее целесообразно проводить в случае, если число CD4⁺ Т-лимфоцитов выше 200 в 1 мкл. Диагностическая ценность кожной туберкулиновой пробы при ВИЧ-инфекции снижена за счет анергии – наличие ВИЧ-инфекции почти в 10 раз увеличивает вероятность развития этой реакции. [Алексеева Л.П., 2008; Vukmanovic-Stejić M. et al., 2006].

Тесты с высокоспецифичными для *M. tuberculosis* белками ESAT-6 и CFP-10. В 1998 г. была завершена расшифровка генома *M. tuberculosis* [Cole S. et al., 1998]. Секвенирование цельного генома *M. tuberculosis* оказало непосредственное влияние на понимание биологии данного возбудителя. Сравнительные исследования геномов *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis BCG* [Mahairas G. et al., 1996; Behr M. et al., 1999; Covert B. et al., 2001] привели к идентификации зоны RD1, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующей во всех штаммах вакцины *M. bovis BCG* и большинстве микобактерий внешней среды. Два антигена,

пригодных для использования в диагностических целях (ESAT-6 и CFP-10), кодируются именно в зоне RD1. Они позволяют дифференцировать инфекцию и вакцинацию *BCG* [Harboe M. et al., 1996; Brodin P. et al., 2005].

Применение лабораторных тестов IGRA, использующих специфичные антигены *M. tuberculosis* для диагностики туберкулезной инфекции. В последние 15 лет были разработаны и во многих странах разрешены к коммерческому применению два варианта теста для диагностики латентной туберкулезной инфекции, основанные на применении Т-клеток и их продукции интерферона- γ (IGRA – Interferon–Gamma Release Assays). Один из них QuantiFERON (QFT), его поздняя версия – QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) (Cellestis, Victoria, Australia). Другой тест, T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, United Kingdom), использует технику Elispot для измерения количества мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих интерферона- γ (IFN- γ).

Поскольку ESAT-6, CFP-10 экспрессируются при размножении микобактерий, иммунный ответ на эти антигены коррелирует с прогрессированием инфекции [Andersen P. et al., 1995; Doherty T. et al., 2002; Lienhardt C. et al., 2010].

Тесты IGRA обладают высокой чувствительностью и специфичностью [Arend S. et al., 2007; Mack U. et al., 2009].

Как и кожные пробы, тесты IGRA основываются на функционировании клеточного иммунитета и, следовательно, имеют более высокую частоту отрицательных результатов у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммуносупрессией. [Ванеева Т.В. и др., 2017; Raby E., 2008; Aabye M., 2009; Aichelburg M., 2009; Hoff S. et al., 2016].

Лабораторные тесты IGRA, несмотря на их высокую специфичность, имеют и ряд недостатков – они дорогостоящие и трудоемкие, поскольку для их проведения требуется лабораторное оснащение и квалифицированный персонал. Вместе с тем, такой тест должен быть недорогим, хорошо воспроизводимым и легко оцениваемым, пригодным для широкомасштабного применения, а также

не должен требовать создания лабораторной инфраструктуры и длительного обучения персонала.

Кожные тесты с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) основаны на формировании специфической аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа на введение специфических антигенов: рекомбинантного белка (CFP-10–ESAT-6). В России был разработан **препарат аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест)**, который представляет собой комплекс рекомбинантных белков CFP-10–ESAT-6, продуцируемых *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT [Киселев В.И. и др., 2008]. Он предназначен для внутрикожного применения, техника не отличается от пробы Манту, доза 0,2 мкг в 0,1 мл.

Первые же данные проведенных клинических исследований [Литвинов В.И. и др., 2009; Слогодкая Л.В. и др., 2010] показали высокую, почти 100%, *специфичность* и высокую *чувствительность*.

В Дании проводятся клинические испытания кожного теста с аналогичным препаратом, который назван C-tb. Сравнение теста с IGRA (QFT-GIT) показало совпадение в 82% случаев у пациентов, больных туберкулезом. [Aggerbeck H. et al., 2013]. У больных ВИЧ-инфекцией чувствительность теста резко снижается при количестве CD4⁺ менее 100 [Hoff S. et al., 2016].

У больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией частота положительных реакций на российский тест с АТР значительно снижается при количестве клеток CD4⁺ менее 200 [Слогодкая Л.В. и др., 2011; Синицын М.В. и др., 2017], что ограничивает применение этого теста в группе больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом.

2. ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ АКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ С ЛАТЕНТНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕВЕНТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Систематизированный обзор и мета-анализ М. Rangaka и соавт. (2012) показал, что заболеваемость туберкулезом за среднее время наблюдения 4 года (2-6 лет) IGRA-позитивных была 4-48 случаев на 1000 человеко-лет, а IGRA-

негативных пациентов – 2-24. По данным одних и тех же исследований среди IGRA-положительных заболевших было в 2 раз больше, чем среди IGRA-негативных. Это свидетельствует о положительном прогностическом значении этих тестов. По результатам многочисленных исследований, которые сравнивали прогностическое значение развития туберкулеза при положительной реакции туберкулиновой пробы Манту и тестов IGRA, установлено, что высокие показатели продукции ИФН- γ в тестах IGRA коррелировали с повышенным риском развития туберкулеза [Higuchi K. et al., 2008; Metcalfe J. et al., 2011].

Положительные тесты IGRA имеют большее положительное прогностическое значение вероятности развития заболевания, чем туберкулиновая проба [Kik S. et al., 2010; Diel R. et al., 2011].

Установлено, что отрицательные результаты тестов IGRA имеют низкую вероятность развития туберкулеза при этих результатах. Значимое количество работ свидетельствует о том, что тесты IGRA имеют большее значение, чем туберкулиновая проба, для оценки прогноза развития туберкулеза у пациентов с ЛТИ в сочетании с ВИЧ-инфекцией [Rangaka N. et al., 2011; Garcia-Elorriaga G. et al., 2013].

Мета-анализ результатов обследования **ВИЧ-инфицированных** (38 исследований) показал, что прогностическое значение для развития туберкулеза составило 8,3% при положительном QFT-GIT и 10,0% для T-SPOT.TB. Положительные тесты являются основанием для определения числа лиц, которым показана превентивная противотуберкулезная химиотерапия [Aichelburg M. et al., 2009, 2012; Santin M. et al., 2011, 2012].

В 2017 г. в г. Москве 204 пациентам одновременно с кожной пробой с АТР был поставлен также и лабораторный тест T-SPOT.TB. Сравнение результатов показало, что в 69,6% случаев с различным уровнем CD4⁺ Т-лимфоцитов положительный результат T-SPOT.TB совпадал с положительным результатом кожной пробы с АТР, а для пациентов с числом CD4⁺ Т-лимфоцитов больше 350 в 1 мкл – в 78,9%. Поэтому, учитывая простоту и

доступность теста с АТР, его использование для скрининга является оправданным [Синицын М.В. и др., 2017].

3. ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией затруднена. У этих пациентов отсутствует типичная клиническая и рентгенологическая картина заболевания, значительные отличия отмечаются при выраженной иммуносупрессии. Наличие других вторичных заболеваний (саркома Капоши, цитомегаловирусная инфекция, пневмоцистная пневмония) еще больше затрудняют диагностику туберкулеза [Синицын М.В. и др., 2017; Daley С., 1995; Whalen С. et al., 1997; Aderaye G. et al., 2004].

Проблема усугубляется наличием заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями, наиболее частыми возбудителями которых являются *M. avium complex (MAC)*, особенно у пациентов с числом CD4⁺ Т-лимфоцитов менее 50 в 1 мкл [Литвинов В.И. и др., 2008; Tanaka D. et al., 2001].

При выраженном снижении иммунитета (CD4⁺ Т-лимфоцитов менее 100 кл/мкл) чаще наблюдается бактериемия. Микобактерии туберкулеза свободно циркулируют с током крови, вызывая поражение различных систем и органов [Mtei L. et al., 2005]. Существующая микобактериемия может использоваться для диагностики туберкулеза [Crump J. et.al., 2003].

Отсутствует типичная структура гранулемы при гистологическом исследовании [Di Perri G. et al., 1996].

Не только ВИЧ-инфекция способствует развитию туберкулеза, но и туберкулез приводит к усиленной репликации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [Goletti D. et al., 1996; Nakata K. et al., 1997].

4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВМЕСТНОЙ РАБОТЫ ГБУЗ МНПЦ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЗМ И МГЦ СПИД ДЗМ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Организация выявления и профилактики туберкулеза среди

больных ВИЧ-инфекцией в Москве. Координационное взаимодействие между ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ и МГЦ СПИД ДЗМ

Сложная эпидемическая ситуация по туберкулезу, сочетанному с ВИЧ-инфекцией, которая сложилась в городе Москве в начале 2000-х годов, потребовала совершенствования противотуберкулезных мероприятий, проводимых у больных ВИЧ-инфекцией. В первую очередь, работа была направлена на улучшение выявления и профилактику туберкулеза, т.к. в эти годы практически полностью отсутствовала система скринингового обследования больных ВИЧ-инфекцией в МГЦ СПИД ДЗМ [Богородская Е.М. и др., 2017, Сеницын М.В. и др., 2017, 2018].

В результате совместных действий ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ и МГЦ СПИД была разработана стратегия профилактики и раннего выявления туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией, выпущен приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 27.11.2015 № 1009 «Об организации профилактики, выявления, диагностики и лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы», который регламентирует вопросы по организации специализированной противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в столице.

Начиная с 2014 года в городе Москве на базе МГЦ СПИД ДЗМ был организован кабинет профилактики и раннего выявления туберкулеза (далее – КПРВ ТБ), входящий в состав ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ. Кроме контроля за скрининговым обследованием и консультативной помощи, фтизиатром КПРВ ТБ для выявления латентной туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией назначался тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Сотрудниками КПРВ ТБ был определен маршрут дальнейшего обследования пациентов с применением дополнительных методов (компьютерная томография, лабораторные исследования).

В каждом филиале ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ были открыты кабинеты противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией.

Врачи-инфекционисты МГЦ СПИД ДЗМ при постановке на диспансерный учет в обязательном порядке направляют больных ВИЧ-инфекцией на флюорографическое обследование, а затем на осмотр, консультацию и постановку кожной пробы с АТР в КПРВ ТБ. Кожную пробу с АТР выполняют всем больным ВИЧ-инфекцией вне зависимости от наличия данных об уровне иммуносупрессии.

На внеочередной осмотр к врачу-фтизиатру в КПРВ ТБ врачи-инфекционисты МГЦ СПИД ДЗМ направляют больных ВИЧ-инфекцией при появлении характерных для туберкулеза жалоб (лихорадка, кашель, потливость, потеря массы тела), выявлении патологических изменений на флюорограмме, наличии контакта с больным туберкулезом, проведении дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями.

Для принятия соответствующего решения врач-фтизиатр получает медицинское заключение от инфекциониста, где указывается клиническая стадия ВИЧ-инфекции, результаты иммунного статуса (уровень CD4⁺лимфоцитов), последнего флюорографического обследования, а также схема антиретровирусной терапии (АРТ) и ее переносимость.

В зависимости от показаний, при проведении дифференциальной диагностики врач-фтизиатр назначает проведение обследования: рентгенографию, компьютерную томографию, тест с АТР (при необходимости – лабораторные тесты IGRA), исследование мокроты на МБТ с применением бактериологических и молекулярно-генетических методов (проводится в Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ). Используются инвазивные методы исследования (бронхоскопия, торакоскопия, лапароскопия, биопсия лимфатических узлов) с целью лабораторной или морфологической верификации заболевания. При невозможности проведения диагностических мероприятий амбулаторно врач-фтизиатр направляет больного ВИЧ-инфекцией на стационарное обследование в инфекционную больницу с целью проведения диагностики туберкулеза. Госпитализация больного ВИЧ-инфекцией в

противотуберкулезное учреждение проводится только после окончательного установления диагноза туберкулеза.

В случае получения в процессе обследования положительного или сомнительного результата кожной пробы с АТР дальнейшая тактика определяется «Алгоритмом обследования и ведения больных ВИЧ-инфекцией с положительным и сомнительным результатом кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным» (рис. 6).

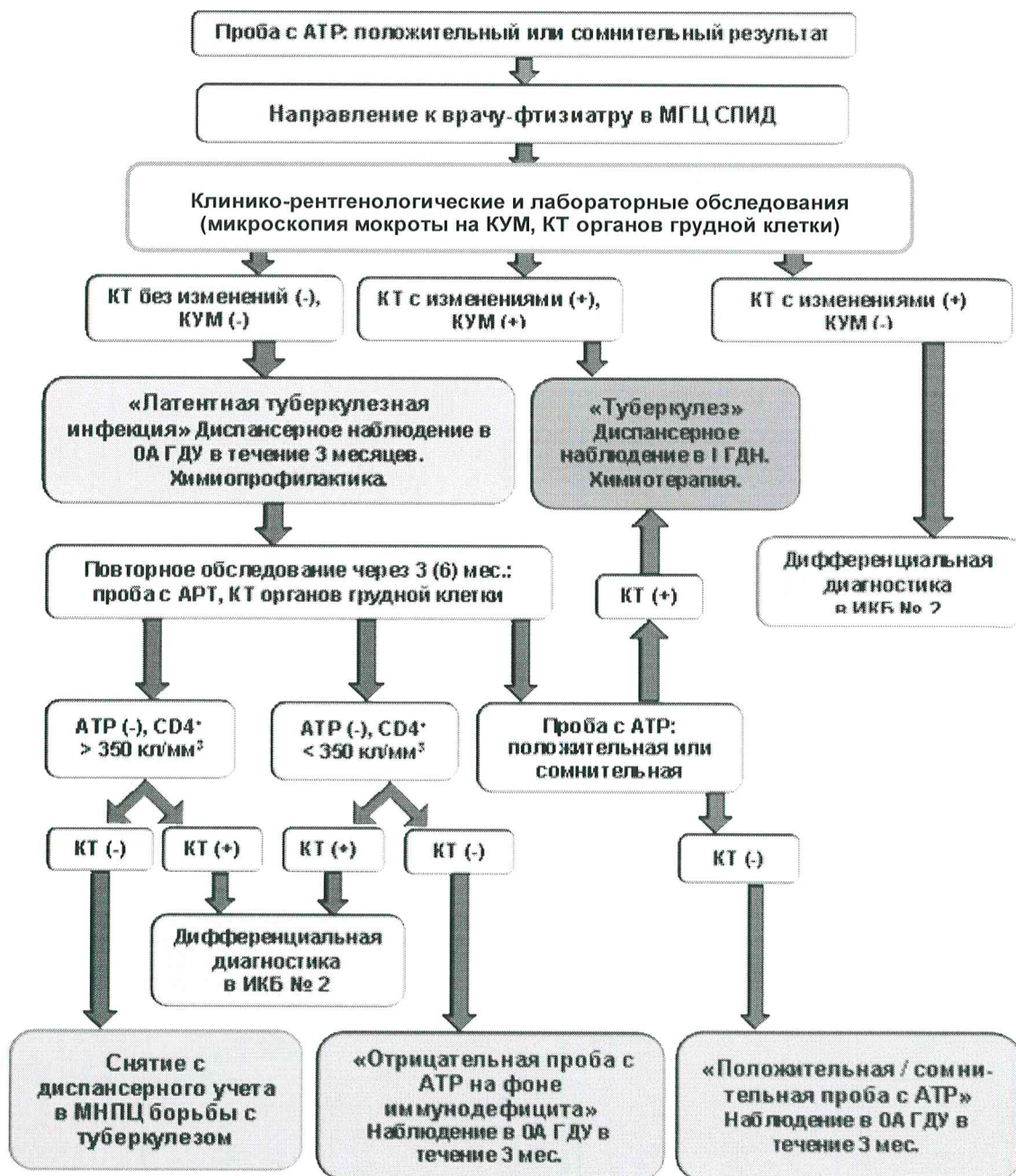


Рис. 6. Алгоритм обследования и ведения больных ВИЧ-инфекцией с положительным и сомнительным результатом кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

При положительных и сомнительных результатах теста всем больным ВИЧ-инфекцией проводится скрининг клинических симптомов, исследование мокроты на КУМ, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Выявление на КТ изменений, характерных для туберкулеза, является одним из оснований постановки диагноза, особенно в сочетании с бактериовыделением. Больные сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез далее направляются на лечение в противотуберкулезные медицинские организации города.

При отрицательных результатах исследования мокроты и отсутствии изменений на КТ у больных ВИЧ-инфекцией при наличии положительного теста с АТР состояние трактуется как ЛТИ и назначается превентивная химиотерапия (химиопрофилактика) (рис. б).

Больным ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4⁺ Т-лимфоцитов менее 100 кл/мкл перед назначением химиопрофилактики вместо флюорографии выполняется компьютерная томография.

Химиопрофилактика (превентивная химиотерапия) туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

В качестве показаний к проведению химиопрофилактики туберкулеза больным ВИЧ-инфекцией учитываются следующие обстоятельства:

1. Выявленная ЛТИ, что определяется на основе положительных результатов внутрикожной пробы с АТР или тестов IGRA.
2. Уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов ниже 350 кл/мкл.
3. Контакт больного ВИЧ-инфекцией с больным туберкулезом (подтвержденный контакт или предполагаемый, например, при нахождении пациента в учреждениях пенитенциарной системы в течение последних двух лет).
4. Перенесенный ранее туберкулез с остаточными изменениями или без них, в том числе спонтанно излеченный.

После окончания курса химиопрофилактики выполняется повторное обследование и продолжается диспансерное наблюдение.

Эффективность химиопрофилактики

До 2014 г. в г. Москве насчитывалось ограниченное число случаев проведения химиопрофилактики туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией. Начиная с 2014 г. (и прежде всего, в результате работы КПрВ ТБ) химиопрофилактику (ХП) стали широко внедрять в качестве важного элемента профилактической работы с больными ВИЧ-инфекцией. В итоге с 2014 по 2017 гг. охват пациентов ХП значительно вырос (рис. 7).

Для оценки эпидемиологической эффективности ХП изучены результаты химиопрофилактики, проведенной в течение двух лет – с 2015 по 2016 гг., у 2 954 больных ВИЧ-инфекцией. В рассматриваемые два года ХП проведена у 66,7% (1 757 чел.) из тех, кому она была назначена. 90,9% (2 395 чел.) больных ВИЧ-инфекцией, которым назначали химиопрофилактику туберкулеза, имели уровень CD4⁺ лимфоцитов менее 350 кл/мм³.

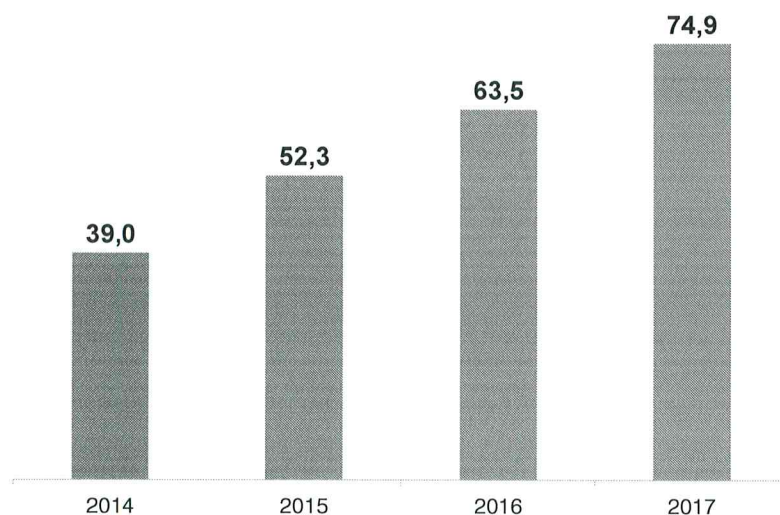


Рис. 7. Охват химиопрофилактикой (в %) больных ВИЧ-инфекцией, имевших показания к ее проведению, кабинет профилактики и раннего выявления туберкулеза, г. Москва.

Заболеваемость туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией, прошедших ХП, составила 227,7 (95% ДИ 62 – 582) на 100 тыс. больных ВИЧ-инфекцией. Это более чем в четыре раза ниже, чем показатель заболеваемости туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией в г. Москве, равный 975,2 на 100 тыс. При этом следует учесть, что ХП проводят у больных с повышенным риском заболевания

туберкулезом по сравнению с остальными больными ВИЧ-инфекцией [Богородская Е.М. и др., 2018].

В результате работы кабинета достоверно изменилась структура клинических форм **выявляемого туберкулеза** среди больных ВИЧ-инфекцией – доля осложненных форм туберкулеза органов дыхания среди впервые выявленных больных уменьшилась в два раза. Если среди больных, выявленных «активно» вне кабинета, диссеминированный туберкулез встречался в 44,0% случаев, то у выявленных в результате осмотра в КПРВ ТБ – только 22,7%. Этот показатель наиболее удобен для оценки эффективности раннего выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, у которых данные о бактериовыделении и распаде легочной ткани не столь информативны, как у пациентов с отрицательным ВИЧ-статусом. Выявление больных очаговым туберкулезом вне кабинета и в КПРВ соответственно 12,05 и 21,2% (рис. 8).

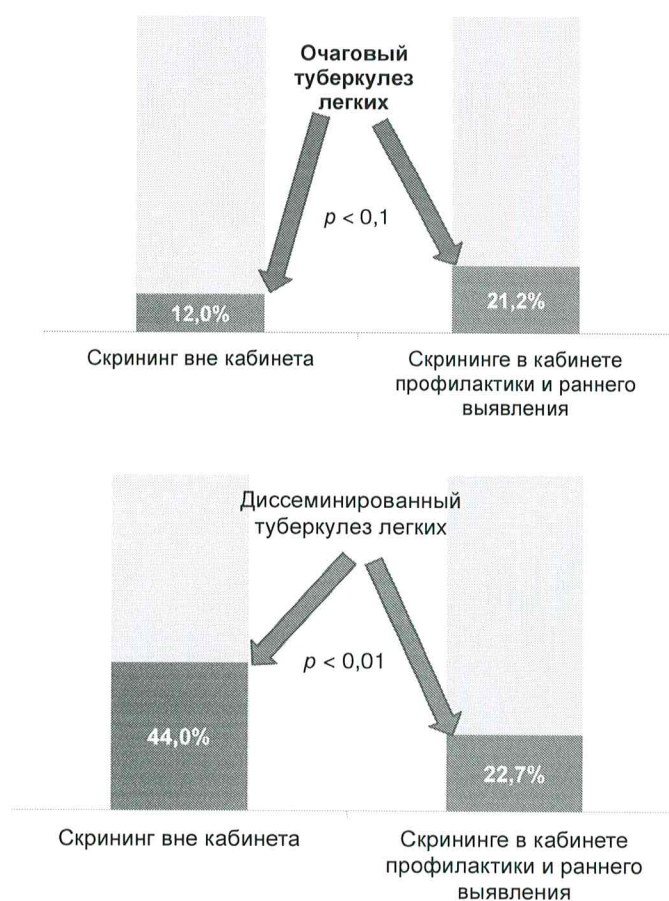


Рис. 8. Доля различных клинических форм у впервые выявленных активно больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, 2016–2017 гг., г. Москва

Контроль распространения латентной туберкулезной инфекции среди больных ВИЧ-инфекцией

Распространенность ЛТИ оценивали по данным скринингового обследования больных ВИЧ-инфекцией в КПРВ ТБ в 2016–2017 гг. За этот период в кабинете обследовано 12 490 больных ВИЧ-инфекцией, из которых у 470 были выявлены туберкулёзные изменения в легких, и они были исключены из расчетов. Таким образом, число пациентов, данные которых использовали для оценки распространения ЛТИ, составило 12 020 чел.

Для выявления ЛТИ использовали пробу с АТР. Кроме иммунологического тестирования с целью исключения активного туберкулеза всем пациентам выполняли цифровое флюорографическое обследование, а лицам с положительным результатом теста – компьютерную томографию органов грудной клетки.

Среди 9 783 больных ВИЧ-инфекцией, у которых был получен результат пробы с АТР, распространение ЛТИ в 2016–2017 гг. (определяемое положительным результатом пробы с АТР) составило 4,5% (95%ДИ 4,1-4,9%). Доля сомнительных результатов пробы составила 1,0% (95%ДИ 0,8-1,2%). Доля ЛТИ среди пациентов, посетивших КПРВ ТБ в 2016 г., была больше, чем у посетивших его в 2017 г.: 4,8% и 4,0% соответственно ($p = 0,060$).

Полученные данные о распространении ЛТИ среди больных ВИЧ-инфекцией с различным уровнем $CD4^+$ лимфоцитов свидетельствуют о возможности применения пробы с АТР у ВИЧ-инфицированных пациентов даже при выраженной иммуносупрессии (рис. 9). Так, у 656 пациентов с уровнем $CD4^+$ лимфоцитов ниже 100 кл/мм^3 было отмечено 10 положительных и семь сомнительных результатов.

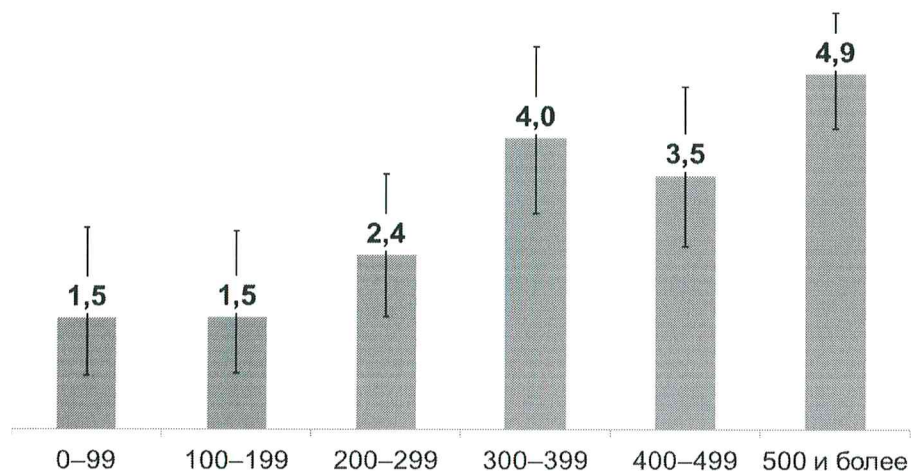


Рис. 9. Доля положительных результатов пробы с АТР (в %) в зависимости от уровня иммуносупрессии, выраженной значениями CD4⁺ лимфоцитов (кл/мм³); пациенты, прошедшие через кабинет профилактики и раннего выявления туберкулеза (n = 7674), 2016–2017 гг., г. Москва.

Пробу с АТР успешно используют в КПрВ ТБ как для выявления группы риска по туберкулезу среди больных ВИЧ-инфекцией (т.е. имеющих ЛТИ), так и в рамках диагностического алгоритма при выявлении заболевания. Из 89 диагностированных в 2016-2017 гг. больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез сведения о результате пробы с АТР до выявления имели 77 пациентов и положительный результат был отмечен у 53,3% (95%ДИ 41,5-64,7%) и сомнительный – у 9,1% (95%ДИ 3,7-17,8%). При этом результат флюорографического обследования был известен у 73 пациентов и изменения, характерные для туберкулеза, из них имели 42,5% (95%ДИ 31,0-54,6%) и у 9,6% (95%ДИ 3,9-18,8%) выявлены изменения, не характерные для туберкулеза. Таким образом, доля положительных результатов пробы с АТР, предшествующих выявлению заболевания, была несколько выше, чем доля лиц с характерными для туберкулеза изменениями на флюорографии.

Анализ полученных данных показал, что организация КПрВ ТБ ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ на территории МГЦ СПИД ДЗМ в 2014 г. позволила получить значительный эпидемиологический эффект – доля

осложненных форм туберкулеза органов дыхания среди впервые выявленных больных уменьшилась в два раза. Трехлетний опыт проведения массовой химиопрофилактики у пациентов с ВИЧ-инфекцией показал значительное снижение заболеваемости туберкулезом

Важным звеном работы по раннему выявлению и профилактике туберкулеза является скрининг ЛТИ посредством пробы с АТР. Это позволяет оценить распространение ЛТИ среди различных групп больных ВИЧ-инфекцией, уточнить группы риска по туберкулезу, в т.ч. тех, кто должен подлежать химиопрофилактике.

Сравнительно невысокий процент больных ВИЧ-инфекцией с ЛТИ в г. Москве может быть обусловлен низкой распространенностью туберкулезной инфекции в столице. Диагностическая ценность пробы с АТР, как и других иммунологических тестов, может значительно отличаться в зависимости от уровня иммуносупрессии, однако с определенными ограничениями проба с АТР позволяет проводить скрининг и среди лиц с CD4⁺ менее 300 кл/мм³. При этом необходимо отметить и удобство ее использования при массовых осмотрах, и доступную стоимость.

АТР может иметь достоверно более высокую диагностическую ценность, чем флюорография. Таким образом, иммунологическое тестирование позволяет повысить эффективность раннего выявления туберкулеза и осуществлять текущий контроль принадлежности пациента к группам риска по туберкулезу.

5. ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ И ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Проведенное в Москве исследование экономической эффективности продемонстрировало существенную выгоду проведения профилактики туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией в сравнении с затратами на лечение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Высокая стоимость лечения

больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез зависит, прежде всего, не от затрат на терапию и профилактику оппортунистических инфекций, а связана с химиотерапией туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ.

Экономические расчеты показали, что средние затраты на лечение одного больного сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией (фаза интенсивной химиотерапии стационарно и фаза продолжения амбулаторно) составили 1 342 391,77 руб. Скрининг туберкулеза и латентной инфекции у одного больного ВИЧ-инфекцией стоил 2 363,26 рубля, средняя стоимость курса химиопрофилактики – 8 374,36 рублей.

Проведение скрининга на туберкулез, диагностики латентной инфекции и химиопрофилактики в 3,2 раза дешевле, чем лечение больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом при отсутствии мероприятий по его предотвращению, минимальная экономия бюджета составит 46 031 342, 76 руб. (18,6%) в год [Синицын М.В. и др., 2018].

6. АЛГОРИТМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГБУЗ МНПЦ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЗМ И МГЦ СПИД ДЗМ С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Учитывая высокую эффективность разработанных методов выявления туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции, профилактики заболевания у больных ВИЧ-инфекцией, подтвержденную четырехлетним наблюдением, предлагается следующий алгоритм действий.

6.1. Инструкция по организации раннего выявления и диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с 18 лет и старше, состоящих на диспансерном учете в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИД ДЗМ

6.1.1. Обследование с целью раннего выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией проводится в поликлиническом отделении МГЦ СПИД ДЗМ, а

также в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (по факту обращения за медицинской помощью).

6.1.2. Врач-инфекционист МГЦ СПИД ДЗМ после проведения диспансерного обследования направляет пациента на консультацию к врачу-фтизиатру кабинета профилактики и раннего выявления туберкулеза ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ. В медицинском заключении указывается: клиническая стадия ВИЧ-инфекции, результаты иммунного статуса (уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов), вирусная нагрузка (РНК ВИЧ), антиретровирусная терапия (дата назначения, лекарственные препараты, дозы), биохимические анализы крови (АЛТ, АСТ, билирубин), результаты флюорографического обследования.

6.1.3. Врач-инфекционист МГЦ СПИД ДЗМ или врач любой специальности медицинской организации по месту жительства пациента (по факту обращения за медицинской помощью) направляет больного ВИЧ-инфекцией на скрининговое флюорографическое обследование (1 раз в 6 мес.) и осмотр врача-фтизиатра (не реже 1 раза в 6 месяцев). Скрининговые осмотры врача-фтизиатра проводятся при первичной постановке больного ВИЧ-инфекцией на диспансерный учет в МГЦ СПИД ДЗМ и далее 1 раз в 6 месяцев.

6.1.4. Врач-фтизиатр при скрининговом осмотре: проводит сбор жалоб, анамнестических и эпидемиологических данных, оценку объективного статуса пациента, назначает диагностические тесты с целью раннего выявления туберкулеза (кожная проба с АТР, при необходимости – лабораторные тесты IGRA, исследование мокроты на МБТ и др.). В случае положительного (сомнительного) результата кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, дальнейшая тактика определяется Алгоритмом обследования и ведения больных ВИЧ-инфекцией с положительным и сомнительным результатом кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (см. Алгоритм – рис. 6).

6.1.5. Врач-инфекционист МГЦ СПИД ДЗМ или врач-специалист

медицинской организации по месту жительства пациента (по факту обращения за медицинской помощью) направляет больного ВИЧ-инфекцией на внеочередной осмотр к врачу фтизиатру ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ при появлении характерных для туберкулеза жалоб (лихорадка, кашель, потливость, потеря массы тела), выявлении патологических изменений на флюорограмме, имевшем место контакте с больным туберкулезом, проведении дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями. А также внеочередной осмотр врача-фтизиатра кабинета раннего выявления и профилактики туберкулеза при МГЦ СПИД ДЗМ проводится: при назначении или возобновлении антиретровирусной терапии, при планируемом лечении вирусного гепатита С, при плановой госпитализации в инфекционную больницу или стационары общей лечебной сети, при постановке на учет у врача-гинеколога по поводу беременности или проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), обследовании окружения новорожденных.

6.1.6. Врач-фтизиатр при внеочередном осмотре больного ВИЧ-инфекцией назначает проведение следующих обследований:

- рентгенографию органов грудной клетки в прямой и левой боковой проекциях; компьютерная томография проводится при наличии характерных для туберкулеза жалоб и отсутствии изменений на рентгенограммах у больных ВИЧ-инфекцией при уровне CD4⁺ лимфоцитов менее 200 кл/мкл или при положительной кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным;

- исследование на МБТ мокроты или другого отделяемого (при подозрении на внелегочный туберкулез) с применением бактериологических и молекулярно-генетических методов;

- инвазивные исследования (бронхоскопию, торакоскопию, лапароскопию, биопсию лимфатического узла) в случаях проведения дифференциальной диагностики, с целью морфологической верификации заболевания;

- при необходимости – кожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, лабораторные тесты IGRA.

6.1.7. При невозможности проведения диагностических мероприятий амбулаторно, врач-фтизиатр направляет больного ВИЧ-инфекцией на стационарное обследование с целью проведения диагностики туберкулеза в боксовое отделение ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы».

6.1.8. Врач-фтизиатр направляет на госпитализацию больного ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезное учреждение после установления диагноза туберкулеза.

6.1.9. Врач-фтизиатр после проведения консультации обязан оформить медицинское заключение и передать его врачу-инфекционисту поликлинического отделения МГЦ СПИД ДЗМ.

6.1.10. При отсутствии данных о наличии активного туберкулеза врач-фтизиатр определяет показания к проведению химиопрофилактики.

6.2. Инструкция по проведению химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

6.2.1. Химиопрофилактика (превентивная терапия) назначается пациентам с ЛТИ для предотвращения возникновения локальных форм туберкулеза или рецидива заболевания. ЛТИ выявляется с помощью внутрикожных проб с туберкулином или АТР, лабораторных тестов IGRA, однако, при снижении CD4⁺ Т-лимфоцитов ниже 350 кл/мкл диагностическая ценность указанных тестов падает, что затрудняет выявление ЛТИ. В связи с этим организация химиопрофилактики у больных ВИЧ-инфекцией требует отдельного регламента.

6.2.2. Химиопрофилактика туберкулеза проводится больным ВИЧ-инфекцией только после исключения активного туберкулеза.

6.2.3. Решение о назначении химиопрофилактики туберкулеза больному ВИЧ-инфекцией принимает врач-фтизиатр с учетом анамнестических, эпидемиологических данных, результатов обследования, сопутствующих заболеваний, состояния пациента и наличия противопоказаний.

6.2.4. В случае получения противотуберкулезных лекарственных

препаратов в амбулаторных условиях для проведения химиопрофилактики туберкулеза, по решению врачебной комиссии ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, больной ВИЧ-инфекцией должен быть поставлен в этой организации на диспансерный учет в «0» группу диспансерного учета как инфицированный микобактериями туберкулёза (см. п. 6.3.).

6.2.5. При наличии постоянного контакта с больным туберкулезом химиопрофилактику проводят в течение всего периода контакта.

6.2.6. После окончания профилактического курса дальнейшая тактика определяется совместно врачом-фтизиатром и врачом-инфекционистом. Повторные курсы проводятся, если уровень CD4⁺ лимфоцитов остается ниже 350 кл/мкл, но не ранее чем через три месяца после окончания предыдущего курса.

6.2.7. Химиопрофилактика считается эффективной, если в течение последующих двух лет больной ВИЧ-инфекцией не заболел туберкулезом.

6.2.8. Показания для проведения химиопрофилактики:

- Контакт больного ВИЧ-инфекцией с больным туберкулезом (вне зависимости от результатов внутрикожной пробы с АТР, лабораторных тестов IGRA).
- Уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов ниже 350 кл/мкл.
- Перенесенный ранее туберкулез с остаточными изменениями или без них, в том числе спонтанно излеченный.
- Прием иммуносупрессивных препаратов, применение лучевой терапии, другие вмешательства, потенцирующие иммунодефицит.
- Развитие вторичных заболеваний.
- Положительная внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным или лабораторные тесты IGRA.

6.2.9. Схемы химиопрофилактики противотуберкулезными лекарственными препаратами (см. Примечание)

- Изониазид 5 мг/кг в сутки 6 мес.

- Изониазид 10 мг/кг в сутки + (пиразинамид 25 мг/кг в сутки или этамбутол 20 мг/кг в сутки) 3 мес.
- Изониазид 5 мг/кг в сутки + (рифампицин 10 мг/кг в сутки или рифабутин 5 мг/кг в сутки) 3 мес.
- Изониазид 10 мг/кг + рифапентин 10 мг/кг три раза в неделю в течение 3 мес.

Примечание: при наличии достоверных данных о контакте с больным, выделяющим микобактерии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ МБТ) или о ранее перенесенном туберкулезе, вызванном МЛУ МБТ, химиопрофилактика может проводиться препаратами, к которым сохранена чувствительность МБТ (не менее чем двумя) в течение 3 мес. Допускается проведение химиопрофилактики другими противотуберкулезными препаратами при наличии противопоказаний к назначению, индивидуальной непереносимости, аллергических и других нежелательных реакций на лекарства. Рекомендуется использовать схемы и формы выпуска лекарственных препаратов, наиболее удобные для приема пациентами с формированием максимальной приверженности к проведению химиопрофилактики. Для предотвращения нежелательных реакций при наличии показаний назначаются пиридоксина гидрохлорид и гепатопротекторы.

6.3. Нормативно-правовое обеспечение применения химиопрофилактики и превентивного лечения у больных ВИЧ-инфекцией в России

Для того, чтобы на законных основаниях ВИЧ-инфицированный пациент мог бесплатно получать противотуберкулезные препараты, он по решению врачебной комиссии противотуберкулезного учреждения должен быть поставлен на диспансерный учет в связи с риском заболевания туберкулезом или как пациент, нуждающийся в определении активности туберкулезного процесса. В противном случае нет никаких оснований выдавать ему бесплатно лекарственные средства и пациент с ВИЧ-инфекцией должен будет приобретать противотуберкулезные лекарственные препараты в аптеке. При этом перспективы соблюдения режима превентивного лечения становятся весьма сомнительными в связи с особенностью указанного контингента. Основанием для бесплатного лекарственного обеспечения является Федеральный закон от 18.06.2001 № 77-ФЗ (редакция от 02.05.2015) «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации», где в Главе V «Социальная поддержка лиц, находящихся под диспансерным

наблюдением в связи с туберкулезом, больных туберкулезом, медицинских работников и иных работников, участвующих в оказании противотуберкулезной помощи» (в редакции Федерального закона от 22.08.2004 № 122-ФЗ), пункт 4, указано, что лица, находящиеся под диспансерным наблюдением в связи с туберкулезом, и больные туберкулезом бесплатно обеспечиваются лекарственными препаратами для медицинского применения.

В современной нормативной базе по диспансерному наблюдению в противотуберкулезных учреждениях нет группы «ВИЧ-инфицированные лица». Единственным выходом из сложившейся ситуации является применение «Порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом» (в редакции Постановления Правительства РФ от 30.12.2005 № 847), утвержденного Постановлением Правительства РФ от 25.12.2001 № 892 «О реализации федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации». В этом Порядке есть пункт: «лица с неуточненной активностью процесса». Учитывая, что не ясно, имеется ли у ВИЧ-инфицированного лица ЛТИ или активный туберкулез на фоне иммунодефицита, можно трактовать необходимость диспансерного наблюдения именно таким образом и брать лиц с ВИЧ-инфекцией на диспансерный учет и проводить им химиопрофилактику.

Приложение к приказу Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 № 855 может обосновать наблюдение в противотуберкулезном диспансере и организацию химиопрофилактики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц. В этом документе указано следующее: во-первых, проба с препаратом АТР может быть отрицательной у больных туберкулезом с «выраженными иммунопатологическими нарушениями», обусловленными тяжелым течением туберкулезного процесса, у лиц на ранних стадиях инфицирования МБТ, на ранних стадиях туберкулезного процесса, у лиц, имеющих сопутствующие заболевания, сопровождающиеся иммунодефицитным состоянием. Во-вторых, лица старше 18 лет, у которых впервые установлена сомнительная или

положительная проба с препаратом АТР, подлежат полному клинико-рентгенологическому обследованию в противотуберкулезном диспансере. По итогам обследования при отсутствии у указанной группы лиц признаков локального туберкулеза им показано наблюдение у фтизиатра по «0» группе диспансерного учета с проведением лечебно-профилактических мероприятий (по показаниям).

В соответствии с Федеральным законом № 38-ФЗ от 30.03.1995 «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» службы по профилактике, лечению и помощи при ВИЧ-инфекции (Центры-СПИД) несут ответственность за проведение профилактики вторичных заболеваний, в том числе и туберкулеза. Однако реальная эффективная работа по профилактике и раннему выявлению туберкулеза возможна только при интеграции противотуберкулезной службы и Центра СПИД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование, проведенное ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ совместно с МГЦ СПИД ДЗМ, демонстрирует эффективность противотуберкулезных мероприятий среди больных ВИЧ-инфекцией. Применение нового алгоритма обследования больных ВИЧ-инфекцией привело к росту доли пациентов, выявленных «активно». Это обусловило увеличение частоты выявления ограниченных форм туберкулеза среди впервые выявленных случаев заболевания. Среди больных туберкулезом органов дыхания, выявленных профилактически фтизиатрами в МГЦ СПИД ДЗМ, отмечена более высокая, по сравнению с другими пациентами, доля очаговых форм и меньшая доля диссеминированных форм. Широкий охват больных ВИЧ-инфекцией химиопрофилактикой позволил снизить число заболевших туберкулезом в этой группе риска.

Определена распространенность ЛТИ среди больных ВИЧ-инфекцией методом постановки кожного теста с АТР. Мероприятия по предотвращению распространения туберкулеза в группе риска, представленной больными ВИЧ-

инфекцией, проведенные в городе Москве, имели существенный эпидемиологический эффект.

Эффективная работа по профилактике и раннему выявлению туберкулеза возможна только при интеграции противотуберкулезной службы и Центра СПИД. Прием и обследование больных ВИЧ-инфекцией в одном учреждении инфекционистом и фтизиатром позволяет одновременно проводить антиретровирусную терапию и химиопрофилактику туберкулеза, своевременно отслеживать развитие нежелательных реакций, а также в полной мере проводить мероприятия по раннему выявлению туберкулеза.

Проведение скрининга на туберкулез, диагностики латентной инфекции и химиопрофилактики в 3,2 раза дешевле, чем лечение больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом при отсутствии мероприятий по его предотвращению, минимальная экономия бюджета составит 18,6% в год.

Разработанный алгоритм и его доказанная эффективность (эпидемиологическая и экономическая) диктуют настоятельную необходимость его широкого внедрения и дальнейшего совершенствования по мере изменения эпидемиологической ситуации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Алексеева Л.П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 44 с.
2. Богородская Е.М. Организация противотуберкулезной работы в городе Москве // Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналит. обзор стат. показателей по туберкулезу, 2017 г. / под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2018. – С. 17-29.
3. Богородская Е.М., Мазус А.И., Сеницын М.В. и др. Эпидемиологическая эффективность организации профилактики и раннего выявления туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 2. – С. 4-15.
4. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
5. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. –

М.: МНПЦБТ, 2008. – 256 с.

6. Литвинов В.И., Слогоцкая Л.В., Сельцовский П.П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции // Рос. мед. журн. – 2009. – № 1. - С. 52-56.

7. Нечаева О.Б. Мониторинг туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // Мед. алфавит. Эпидемиология и гигиена. – 2017. – Т. 3. – № 30. – С. 24 – 33.

8. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания».

9. Приказ Минздравсоцразвития России № 855 от 29.10.2009 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».

10. Приказ Минздрава России № 109 от 21.03.03 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

11. Ридер Г. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом: пер. с англ. – М.: Изд-во «Весь мир», 2001. - 192 с.

12. Сеницын М.В., Белиловский Е.М., Котова Е.А. Распространение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в городе Москве // Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналит. обзор стат. показателей по туберкулезу, 2016 г. / под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2017. – Гл. 6. – С. 148-171.

13. Сеницын М.В., Белиловский Е.М., Аюшеева Л.Б. и др. Распространение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в городе Москве // Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналит. обзор стат. показателей по туберкулезу, 2017 г. / под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – Гл. 6. – М.: МНПЦБТ, 2018.– С. 141-164.

14. Сеницын М.В., Кривцова О.В., Белиловский Е.М. и др. Экономическая эффективность диагностики латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 3. – С. 4-13.

15. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Сельцовский П.П. и др. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДИАСКИНТЕСТ®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией // Пульмонология. – 2011. – № 1. – С. 60-64.

16. Слогоцкая Л.В., Иванова Д.А., Кочетков Я.А. и др. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10–ESAT-6 и лабораторного теста QuantiFERON-GIT // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 27-33.

17. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В. и др. Чувствительность нового

кожного теста «Диаскинтест®» при туберкулезной инфекции у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С. 10-15.

18. Aabye M.G., Ravn P., PrayGod G. et al. The impact of HIV infection and CD4 cell count on the performance of an interferon gamma release assay in patients with pulmonary tuberculosis // PLoSOne. – 2009. – Vol. 4. – e4220.

19. Aderaye G., Bruchfeld J., Assefa G. et al. The relationship between disease pattern and disease burden by chest radiography, *M. tuberculosis* load, and HIV status in patients with pulmonary tuberculosis in Addis Ababa // Infection. – 2004. – Vol. 32. – P. 333-338.

20. Aggerbeck H., Giemza R., Joshi P. et al. Randomized clinical trial investigating the specificity of a novel skin test (C-Tb) for diagnosis of *M. tuberculosis* infection // PLoSOne. – 2013. – Vol. 8. – e64215 (doi:10.1371/journal.pone.0064215).

21. Aichelburg M., Rieger A., Breitenecker F. et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals // Clin. infect. Dis. – 2009. – Vol. 48. – P. 954-962.

22. Aichelburg M., Tittes J., Breitenecker F. et al. Prognostic value of indeterminate IFN- γ release assay results in HIV-1 infection // J. clin. Microbiol. – 2012. – Vol. 50, № 8. – P. 2767-2769.

23. Andersen P., Andersen A., Sorensen A., Nagai S. Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice // J. Immunol. – 1995. – Vol. 154, № 7. – P. 3359-3372.

24. Arend S., Thijsen S., Leyten E. et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175, № 6. – P. 618-627.

25. Behr M., Wilson M., Gill W. et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray // Science. – 1999. – Vol. 284. – P. 1520-1523.

26. Brodin P., de Jonde M., Majlessi L. et al. Functional analysis of early secreted antigenic target-6, the dominant T-cell antigen of *Mycobacterium tuberculosis*, reveals key residues involved in secretion, complex formation, and immunogenicity // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280. – P. 953-959.

27. CDC. National TB program objectives and performance targets 2015 / US Department of Health and Human Services, CDC. – 2009. (Available at <http://www.cdc.gov/tb/programs/evaluation/indicators/default.htm>. Accessed March 10, 2010).

28. Covert B., Spencer J., Orme I., Belisle J. The application of proteomics in defining the T-cell antigens of *Mycobacterium tuberculosis* // Proteomics. – 2001. – Vol. 1. – P. 574-586.

29. Crump J., Tanner D., Mirrett S. et al. Controlled comparison of BACTEC 13 A, MYCO/F LYTIC, BacT/ALERT MB, and ISOLATOR 10 systems for detection of mycobacteremia // *J. clin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1987-1990.
30. Daley C. The typically “atypical” radiographic presentation of tuberculosis in advanced HIV disease // *Tuberc. Lung Dis.* – 1995. – Vol. 76. – P. 475-476.
31. Di Perri G., Cazzadori A., Vento S. et al. Comparative histopathological study of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus infected and non-infected patients // *Tuberc. Lung Dis.* – 1996. – Vol. 77. – P. 244-249.
32. Diel R., Goletti D., Ferrara G. et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37, № 1. – P. 88-99.
33. Diel R., Hauer B., Loddenkemper R. et al. Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases // *Pneumologie.* – 2009. – Vol. 63. – P. 329-334.
34. Doherty T., Demissie A., Olobo J. et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients // *J. clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 704-706.
35. Garcia-Elorriaga G., Martinez-Velazquez M., Gaona-Flores V. et al. Interferon γ in patients with HIV/AIDS and suspicion or latent tuberculosis infection // *Asian Pac. J. Trop. Med.* – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 135-138.
36. Goletti D., Weissman D., Jackson R. et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation // *J. Immunol.* – 1996. – Vol. 157. – P. 1271-1278.
37. Harboe M., Oettinger T., Wiker H. et al. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG // *Infect. Immun.* – 1996. – Vol. 64. – P. 16-22.
38. Higuchi K., Harada N., Fukazawa K. et al. Relationship between whole-blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2008. – Vol. 88, № 3. – P. 244-248.
39. Hoff S.T., Peter J.G., Theron G. et al. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47. – P. 919-928.
40. Horowitz H., Luciano B., Kadel J., Wormser G. Tuberculin skin test conversion in hospital employees vaccinated with bacilli Calmette-Guerin: recent *Mycobacterium tuberculosis* infection or booster effect? // *Am. J. Infect. Control.* – 1995. – Vol. 23, № 3. – P. 181-187.
41. Kik S., Franken W., Mensen M. et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 35. – P. 1346-1353.

42. Leung C., Yam W., Yew W. et al. T-Spot TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease // *Amer. J. Resp. crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 834-840.
43. Lienhardt C., Fielding K., Hane A. et al. Evaluation of the prognostic value of IFN- γ release assay and tuberculin skin test in household contacts of infectious tuberculosis cases in Senegal // *PLoSOne.* – 2010. – Vol. 5, № 5. – e10508. (doi:10.1371/journal.pone.0010508).
44. Mack U., Migliori G.B., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 956-973.
45. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis* // *J. Bacteriol.* – 1996. – Vol. 178. – P. 1274-1282.
46. Menzies R., Vissandjee B., Rocher I., St Germain Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal // *Ann. intern. Med.* – 1994. – Vol. 120, № 3. – P. 190-198.
47. Metcalfe J., Everett C., Steingart K. et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204. – P. S1120-S1129. (doi:10.1093/infdis/jir410).
48. Mtei L., Matee M., Herfort O. et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania // *Clin. infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40. – P. 1500-1507.
49. Nakata K., Rom W., Honda Y. et al. *Mycobacterium tuberculosis* enhances human immunodeficiency virus-1 replication in the lung // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 155. – P. 996-1003.
50. Raby E., Moyo M., Devendra A. et al. The effects of HIV on the sensitivity of a whole blood IFN-gamma release assay in Zambian adults with active tuberculosis // *PLoSOne.* – 2008. – Vol. 3. – e2489.
51. Rangaka M., Boulle A., van Cutsem G. et al. Isoniazid preventive therapy plus combined antiretroviral therapy to prevent tuberculosis in HIV-infected persons (ART-IPT Study): a pragmatic randomized trial // <http://www.thelancet.com/protocol-reviews/09PRT-2885>. (accessed Aug 10, 2011).
52. Santin M., Casas S., Saumoy M. et al. Detection of latent tuberculosis by the tuberculin skin test and whole-blood interferon- γ release assay, and the development of active tuberculosis in HIV-seropositive persons // *Diagn. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 69, № 1. – P. 59-65.

53. Santin M., Munoz L., Rigau D. Interferon- γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 3. – e32482.
54. Tanaka D., Niwatsukino H., Oyama T. et al. Progressing features of atypical mycobacterial infection in the lung on conventional and high resolution CT (HRCT) images // Radiat Med. - 2001. – v. 19. – p. 237-245.
55. Taylor Z., Nolan C.M., Blumberg H.M. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America // MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control. – 2005. – Vol. 54, RR-12. – P. 1–81.
56. Vukmanovic-Stejic M., Reed J., Lacy K. et al. Mantoux Test as a model for a secondary immune response in humans // Immunol. Lett. – 2006. – Vol. 107, № 2. – P. 93-101.
57. Whalen C., Horsburgh C., Hom D. et al. Site of disease and opportunistic infection predict survival in HIV-associated tuberculosis // AIDS 1997. – Vol. 11. – P. 455-460.
58. World Health Organization, Geneva: Global tuberculosis control: WHO report 2014 / World Health Organization. – 2014.

ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА № 1

Заседания Ученого совета ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

от 11.04.2019

Присутствовало 18 из 24 членов Ученого совета

Председатель: В.И. Литвинов

Ученый секретарь: Д.А. Иванова

ПОВЕСТКА ДНЯ:

Утверждение методических рекомендаций «Выявление и профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией»

СЛУШАЛИ: доклад заведующей научно-клиническим отделом, профессора, доктора медицинских наук Л.В. Слогодской о методических рекомендациях «Выявление и профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией» (авторы Богородская Е.М., Мазус А.И., Сеницын М.В., Аюшеева Л.Б., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Борисова М.И., Галстян А.С., Голохвастова Е. Л., Колпакова Л.В., Краснова С.В., Кривцова О.В., Сельцовский П.П., Слогодская Л.В., Цыганова Е.В.), полученных рецензиях.

ПОСТАНОВИЛИ: утвердить методические рекомендации «Выявление и профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией», с последующим представлением на рассмотрение Экспертного Совета по науке Департамента здравоохранения города Москвы (единогласно).

Председатель

Ученый секретарь



В.И. Литвинов

Д. А. Иванова

РЕЦЕНЗИЯ

на методические рекомендации «Выявление и профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией»

Учреждения-разработчики: ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ); Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы (МГЦ СПИД ДЗМ).

Актуальность проблемы не вызывает сомнений. Согласно Глобальному отчету UNAIDS (2018), туберкулез является основной причиной смерти среди людей, живущих с ВИЧ, на него приходится около одной трети случаев смерти, связанных со СПИД. Примерно 50% людей, больных ВИЧ-инфекцией, одновременно болеют туберкулезом, но не знают о своей коинфекции и поэтому не получают лечения.

Больные ВИЧ-инфекцией, инфицированные туберкулезом, нуждаются в профилактической терапии заболевания. Это уменьшает риск развития туберкулеза и сокращает смертность от туберкулеза/ВИЧ примерно на 40%. По данным ВОЗ, риск развития активного туберкулезного процесса у больных ВИЧ-инфекцией почти в 30 раз выше, чем у лиц, не имеющих ВИЧ-инфекции. Если у инфицированных лиц риск развития заболевания составляет 10% в течение жизни, то у ВИЧ-инфицированных – 5-15% в год.

Одновременное инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) способствует распространению глобальной эпидемии туберкулеза. В некоторых странах Африки доля ВИЧ-инфицированных среди больных туберкулезом превышает 50% [ВОЗ, 2014]. Это оказывает разрушительное влияние на благосостояние регионов.

В тех странах, включая Россию, где происходит снижение заболеваемости туберкулезом, растет доля среди заболевших - лиц, имеющих сочетанную ВИЧ-инфекцию. Лечение таких пациентов сопряжено с большими трудностями, связанными как с состоянием их иммунной системы, так и с необходимостью одновременного назначения

антиретровирусной терапии. Лечение таких больных требует больших финансовых затрат, что ложится тяжелым бременем на здравоохранение.

В методических рекомендациях дана краткая характеристика эпидемиологии ВИЧ и туберкулёза в мире и в России, отдельно приведены данные по городу Москве.

Обобщены последние данные международной литературы, касающиеся методов диагностики латентной туберкулёзной инфекции, сравнительной характеристики иммунологических тестов для выявления туберкулёзной инфекции, включая пациентов, больных ВИЧ-инфекцией, схемы превентивной химиотерапии и прогностические характеристики каждого из тестов.

В методических рекомендациях на огромном опыте противотуберкулёзной работы среди больных ВИЧ-инфекцией в масштабах такого огромного мегаполиса как Москва показана эффективность целостной системы, которая включает профилактику, раннее выявление диагностики, превентивное лечение пациентов, инфицированных микобактериями туберкулёза. Дана оценка проводимых мероприятий - как по результатам эпидемиологической обстановки в городе, так и экономической эффективности проводимых мероприятий.

Впервые в мире доказана эффективность скринингового обследования на туберкулёз больных ВИЧ-инфекцией с помощью кожного теста с препаратом, содержащим специфичные для микобактерий туберкулёза белки – аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (Диаскинтест). Это позволяет выявлять как латентную инфекцию, так и заболевание на ранних стадиях. Доказано, что проведение на этой основе этого теста превентивной химиотерапии позволило значительно снизить заболеваемость туберкулёзом у этого контингента и предотвратить заболевание у лиц, закончивших курс профилактического лечения. Выявление заболевания на ранней стадии позволило добиться лучших результатов химиотерапии.

Определена распространенность латентной туберкулезной инфекции среди больных ВИЧ-инфекцией, отработаны наименее токсичные и эффективные схемы превентивной химиотерапии.

Повышена эффективность диагностики туберкулеза всех локализаций за счет разработки алгоритма обследования пациентов.

Определена роль ВИЧ-инфекции в эпидемическом процессе в условиях относительно благоприятной обстановки по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в мегаполисе. Научно обосновано принятие организационных решений, направленных на предотвращение распространения сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции в крупном мегаполисе.

Разработана методика расчета экономической эффективности раннего выявления и химиопрофилактики туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией, что позволяет рекомендовать в дальнейшем эти методы в других субъектах Российской Федерации.

Показана высокая эффективность совместной работы противотуберкулезной службы города и Городского Центра СПИД.

Таким образом, представленные методические рекомендации основаны на большом научном и многолетнем практическом опыте в огромном мегаполисе, что позволяет рекомендовать эти рекомендации не только для Москвы, но и в целом для России

Рецензент:

главный научный сотрудник
ФГБНУ «Центральный
научно-исследовательский институт туберкулеза»,
доктор медицинских наук, профессор



Пунга В.В.

Подпись В.В. Пунги заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «Центральный
научно-исследовательский институт туберкулеза»,
кандидат психологических наук



Золотова Н.В.

РЕЦЕНЗИЯ

НА МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ВЫЯВЛЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ- ИНФЕКЦИЕЙ»

Учреждения-разработчики: ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ); Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы (МГЦ СПИД ДЗМ).

Актуальность проблемы не вызывает сомнений. Продолжающееся распространение ВИЧ-инфекции определяет рост за последнее десятилетие ее влияния на основные показатели по туберкулезу, в том числе и эффективность лечения. В стратегии ВОЗ «END TB» подчеркнута роль коинфекции как одной из важнейших задач, требующих решения для победы над туберкулёзом. Рост заболеваемости туберкулезом, связанный с ВИЧ/СПИДом, в большинстве стран достиг пика.

Невозможно решить задачу борьбы с туберкулёзом без профилактики заболевания путем выявления латентной туберкулёзной инфекции и проведения химиопрофилактики. ВИЧ-инфекция существенно уменьшает количество CD4⁺ Т-клеток и, следовательно, является фактором риска прогрессирования латентной туберкулёзной инфекции до активного заболевания. Тем не менее, некоторые исследования показывают, что риск активного заболевания усиливается уже на ранней стадии ВИЧ-инфекции - когда число CD4⁺ Т-клеток нормальное, что указывает на то, что другие, независимые от Т-клеток иммунные ответы также нарушены.

Основным подходом к предотвращению развития туберкулеза среди людей с высоким риском, особенно с ВИЧ-инфекцией, является скрининг туберкулёзной инфекции с помощью иммунологических тестов, эффективность которых и прогностическая ценность нигде в мире не решена. Не решены вопросы приверженности пациентов к химиотерапии, в

том числе и из-за нежелательных побочных реакций при проведении превентивной терапии.

В представленных методических рекомендациях приведены данные международной литературы, касающиеся методов диагностики латентной туберкулёзной инфекции, характеристики иммунологических тестов для выявления туберкулёзной инфекции, включая пациентов, больных ВИЧ-инфекцией, схемы превентивной химиотерапии и прогностические характеристики каждого из тестов.

В методических рекомендациях на основе результатов противотуберкулёзной работы среди больных ВИЧ-инфекцией в масштабах многомиллионного города показана эффективность целостной системы, которая включает профилактику, раннее выявление, диагностику, превентивное лечение пациентов, инфицированных микобактериями туберкулёза. Дана оценка проводимых мероприятий - как по результатам эпидемиологической обстановки в городе, так и экономической эффективности проводимых мероприятий. Доказана эффективность скринингового обследования на туберкулёз больных ВИЧ-инфекцией с помощью кожного теста с препаратом аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (Диаскинтест). Это позволяет выявлять как латентную инфекцию, так и заболевание на ранних стадиях. Доказано, что проведение на этой основе этого теста превентивной химиотерапии позволило значительно снизить заболеваемость туберкулёзом у этого контингента. Определена распространенность латентной туберкулёзной инфекции среди больных ВИЧ-инфекцией, отработаны схемы превентивной химиотерапии.

Приведен расчет экономической эффективности раннего выявления и превентивной химиотерапии туберкулёзной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией. Показана высокая эффективность совместной работы противотуберкулёзной службы города и Городского Центра СПИД.

Таким образом, представленные методические рекомендации основаны на большом научном и многолетнем практическом опыте, что позволяет рекомендовать их не только для Москвы, но и для других регионов России

Рецензент:

Научный руководитель

ГБУЗ « МНПЦ борьбы с туберкулёзом ДЗМ»

Академик РАН, доктор мед. наук, профессор

Литвинов В.И.

Подпись В.И. Литвинова заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ « МНПЦ
борьбы с туберкулёзом ДЗМ», доктор мед. наук

Иванова Д.А.

