

РОЛЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

З.М. Загдын¹, И.Л. Сивачева², Е.А. Зверкова², М.В. Бельтюков¹, Е.Г. Соколович¹

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

²Псковский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Псков, Россия

Antiretroviral role in tuberculosis prevention among people living with Human Immunodeficiency Virus (retrospective cohort clinical study)

Z.M. Zagdyn¹, I.L. Sivacheva², E.A. Zverkova², M.V. Beltyukov², E.G. Sokolovich¹

¹Saint-Petersburg Science Research Institute of Phthiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

²Pskov Regional AIDS Center, Pskov, Russia

Резюме

Антиретровирусная терапия является одной из наиболее эффективных стратегий в профилактике туберкулеза среди людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Она существенно уменьшает риск заболевания туберкулезом независимо от степени иммуносупрессии, результатов туберкулиновых проб и уровня распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза в территории. Результаты настоящего ретроспективного когортного исследования, проведенного в Центре по профилактике ВИЧ/СПИДа Псковской области с 2007 по 2016 г., убедительно подтвердили важность роли АРВТ в предупреждении развития туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Из 814 включенных в исследование лиц 590 получали АРВТ, 305 – не получали её. В сравниваемых группах туберкулезом чаще заболели пациенты без антиретровирусной терапии, RR 0,37 (95 % ДИ 0,20–0,49), они чаще умирали от туберкулеза, RR 0,20 (95 % ДИ 0,065–0,4), у них чаще развивались другие оппортунистические и вторичные заболевания, RR 0,53 (95 % ДИ 0,35–0,75). Среди пациентов, получавших АРВТ, туберкулез и другие вторичные и оппортунистические заболевания чаще встречались у лиц с уровнем CD4 < 350 кл/мл, RR соответственно 0,59 (95 % ДИ 0,25–0,75) и 0,19 (95 % ДИ 0,11–0,59). Кроме того, все умершие от туберкулеза в этой группе имели низкий иммунный статус. Среди пациентов с CD4 > 350 кл/мл случаев летального исхода от туберкулеза выявлено не было, RR 0,23 (95 % ДИ 0,0–2,0).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВИЧ/туберкулез, АРВТ, профилактика туберкулеза среди ВИЧ-положительных людей.

Введение

Антиретровирусная терапия (АРВТ) играет важнейшую роль в противодействии распространению эпидемии ВИЧ-инфекции, снижая риск

Abstract

Antiretroviral therapy is one of the most effective strategies for preventing tuberculosis among people living with HIV. It significantly reduces the risk of tuberculosis, regardless of immunosuppression level, results of tuberculin tests and prevalence of drug-resistant tuberculosis in the region. The results of the retrospective cohort study conducted at the Pskov Regional AIDS Center from 2007–2016 convincingly confirmed the importance of the ART in preventing the TB development in patients with HIV. Of the 814 subjects included in the study, 590 – received ART, 305 – did not receive it. In compared groups TB was more likely developed in patients without antiretroviral therapy, RR 0,37 (95 % CI 0,20–0,49), they were more likely to die of tuberculosis, RR 0,20 (95 % CI 0,065–0,4), and among them more likely occurred other opportunistic diseases, RR 0,53 (95 % CI 0,35–0,75). Among those receiving ARVT, tuberculosis and other opportunistic diseases developed more often in individuals with CD4 < 350 cells/ml, RR, respectively, 0,59 (95 % CI 0,25–0,75) and 0,19 (95 % CI 0,11–0,59). Also in the group among those who died of tuberculosis all had low immune status. In patients with CD4 > 350 cells/ml, there were no lethal outcomes of tuberculosis, RR 0.23 (95 % CI 0.0–2.0).

Key words: HIV-infection, HIV/TB, ARVT.

передачи ВИЧ, предупреждая развитие ВИЧ-ассоциированных заболеваний, в том числе и туберкулеза (ТБ), тем самым предотвращая множество преждевременных смертей. АРВТ существен-

но уменьшает риск заболевания туберкулезом независимо от выраженности иммунодефицита или уровня CD4 клеток, результатов туберкулиновых проб и степени распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза в регионе [1]. В систематическом метаанализе по результатам 11 исследований, выполненных в различных странах мира, выявлена сильная зависимость между АРВТ и снижением показателя заболеваемости туберкулезом среди пациентов с различным количеством CD4 клеток. На фоне приема АРВТ заболеваемость туберкулезом пациентов с ВИЧ-инфекцией снизилась на 65% [2]. В исследовании группы TEMPRANO отмечено значительное снижение смертности от туберкулеза и от других ВИЧ-ассоциированных заболеваний при раннем начале АРВТ, также установлено, что ранее начало АРВТ и химиопрофилактика изониазидом независимо друг от друга, в сравнении с поздним назначением АРВТ и отсутствием применения изониазида, приводят к снижению частоты тяжелых ВИЧ-ассоциированных заболеваний, в том числе и туберкулеза [3]. Группа исследователей START подтвердили преимущество раннего начала АРВТ в снижении риска заболевания туберкулезом среди ВИЧ-позитивных пациентов [4]. Опираясь на результаты крупных рандомизированных исследований и систематических метаанализов, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) пришла к заключению о необходимости назначения АРВТ всем пациентам независимо от клинической стадии ВИЧ-инфекции и уровня CD4 клеток. При этом первоочередному предписанию терапии подлежат лица с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции (3 и 4 по классификации ВОЗ) и с уровнем CD4 лимфоцитов <350 кл/мл [5]. Эта стратегия направлена на достижение цели ЮНЭЙДС «90-90-90», предполагающей, что к 2020 г. будут тестированы на ВИЧ 90% инфицированных ВИЧ, из которых 90% будут охвачены АРВТ, и неопределяемый уровень вирусной нагрузки среди получающих терапию составит тоже 90%. Такая стратегия, проводимая в глобальном масштабе, поможет остановке эпидемии ВИЧ-инфекции [6]. В России широкое применение АРВТ, которое в той или иной степени прерывает естественное течение эпидемического процесса по ВИЧ-инфекции, начато с 2007 г., и основным показателем для её старта до 2014 г. являлся уровень CD4 клеток <200 кл/мл [7]. В связи с неуклонным прогрессированием эпидемического процесса по ВИЧ-инфекции в стране [8, 9] с 2014 г. было предложено назначение антиретровирусных препаратов при уровне CD4 клеток <350 кл/мл, с выделением группы пациентов, для которых АРВТ является обязательной, независимо от степени иммуносупрессии, к которым отнесены и больные туберкулезом [10]. Кроме того, согласно послед-

ней версии протокола по диспансерному наблюдению больных ВИЧ-инфекцией, учитывается желание пациента, готового принимать антиретровирусную терапию, несмотря на высокий уровень CD4 клеток [11–13]. В публикациях отечественных ученых отмечены важность периода присоединения АРВТ у больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез в зависимости от уровня CD4 клеток, лекарственное взаимодействие между антиретровирусными и противотуберкулезными препаратами [14], раскрыта роль АРВТ в развитии воспалительного синдрома восстановления иммунитета [15]. Однако работы, направленные на изучение роли АРВТ, особенно при раннем её начале, в развитии туберкулеза и других оппортунистических и вторичных заболеваний (ОВЗ) среди ВИЧ-инфицированной популяции не проводились.

Цель исследования — определение роли АРВТ в предупреждении развития туберкулеза и других СПИД-индикаторных заболеваний среди ЛЖВ.

В Псковской области охват АРВТ состоящих под наблюдением Центра профилактики ВИЧ/СПИДа вырос с 21,2% в 2007 г. до 69,3% в 2016 г., среди пациентов с уровнем CD4 <350 кл/мл доля получавших лечение в 2016 г. составила 99,0% [16]. По справочным данным при главном специалисте Минздрава России по ВИЧ-инфекции, в 2016 г. в Псковской области неопределяемый уровень вирусной нагрузки был достигнут у 89,0% пациентов на терапии, тестированием на ВИЧ были охвачены 17,0% населения. Количество наблюдающихся в Центре профилактики ВИЧ/СПИДа области за указанный период выросло с 309 до 594 человек, составив до 1,0% от всех состоящих на диспансерном учете в Центрах профилактики ВИЧ/СПИДа Северо-Запада в 2007 и 2016 гг. Другой особенностью региона является отсутствие химиопрофилактики туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ, которая длительное время игнорировалась на фоне относительно высокого охвата пациентов АРВТ и которая была начата только в 2016 г., составив 10,6% от числа наблюдающихся в Центре профилактики ВИЧ/СПИДа [16]. Эти особенности в оказании медицинской помощи ЛЖВ в регионе способствуют и позволяют получить достоверные результаты, соответствующие цели и задачам исследования.

В задачи исследования входили:

- сравнительная оценка влияния АРВТ на возникновение туберкулеза и других ВИЧ-ассоциированных заболеваний у ЛЖВ;
- изучение роли АРВТ в предотвращении летальных исходов от туберкулеза у ЛЖВ;
- определение частоты возникновения туберкулеза, других оппортунистических и вторичных заболеваний и летальных исходов от туберкулеза

у ЛЖВ, получающих АРВТ в зависимости от степени иммуносупрессии.

Материалы и методы

По дизайну исследование было ретроспективным когортным, охватывающим период 2007–2016 гг. Используя информацию из медицинских амбулаторных карт, историй болезни и лабораторных данных пациентов, состоящих под наблюдением Центра профилактики ВИЧ/СПИДа Псковской области, ретроспективно оценивались социально-демографические, эпидемиологические, клинические, лабораторные характеристики пациентов и клинические исходы в соответствии с конечными точками исследования. Критерием включения в исследование было наблюдение пациента в возрасте 18 лет и старше в региональном Центре профилактики ВИЧ/СПИДа, исключались лица с диагнозом активного туберкулеза на момент взятия на диспансерный учет и пациенты, получавшие или получающие химиопрофилактику туберкулеза. Первой конечной точкой было развитие активного туберкулеза, других СПИД-индикаторных заболеваний и смерть от туберкулеза, второй конечной точкой – отрыв пациента от наблюдения и смерть от других причин. Всего было учтено 1025 человек, из которых 895 соответствовали критериям включения, из них 590 пациентов получали АРВТ, 305 – не получали её (рис.). В каждой группе в течение исследуемого периода, согласно конечным точкам, оценивалось развитие туберкулеза и других оппортунистических и вторичных заболеваний, летальный исход и его причина. В группе без АРВТ случай туберкулеза учитывался, если он возник до назначения АРВТ.

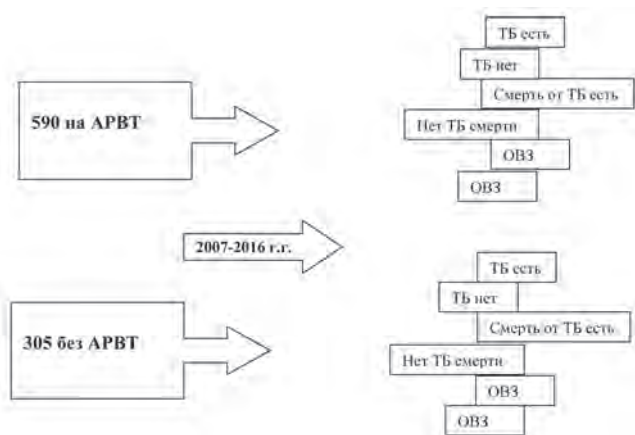


Рис. Дизайн ретроспективного когортного исследования о роли АРВТ в предотвращении туберкулеза среди ЛЖВ за период 2007–2016 гг. в Псковской области

Диагноз туберкулеза устанавливался при периодическом скрининге или при обращении пациента самостоятельно с клиническими жалобами в медицинские учреждения, применялись методы лучевой, иммунологической, гистологической и бактериологической диагностики. Из других ВИЧ-ассоциированных заболеваний, кроме туберкулеза, учитывались наиболее серьезные патологии, такие как бактериальные пневмонии, пневмоцистная пневмония, ЦМВ, токсоплазмоз и др., которые нуждались в проведении лечения. Основным критерием назначения АРВТ в период 2007–2012 гг. был уровень $CD4 < 200$ кл/мл, начиная с 2013 г. – в основном уровень $CD4 < 350$ кл/мл, в последние годы – независимо от уровня $CD4$ клеток и по желанию пациента. Иммунологические и вирусологические исследования (уровень $CD4$ и вирусной нагрузки) проводились ежеквартально, клинические и биохимические исследования – также ежеквартально и по показаниям. В исследовании оценивался начальный уровень $CD4$ клеток при взятии пациента под наблюдение. Скрининг на туберкулез проводился два раза в год, преимущественно лучевыми методами, плановый осмотр врача-фтизиатра пациенты проходили два раза в год и внепланово – по показаниям. АРВТ назначалась в соответствии с национальным протоколом. Причины летальных исходов учитывались в соответствии с заключением посмертных клинических и патолого-анатомических эпикризов. Статистическая достоверность различий изучаемых параметров в сравниваемых группах определялась по коэффициенту углового преобразования Фишера и по отношению шансов (RR) с 95% доверительным интервалом с использованием программы SPSS 17.

Результаты и обсуждение

Средний возраст исследуемых пациентов составил 35,2 года (табл. 1), преобладали женщины (53,3%), сельские жители (55,9%), работающие (59,2%). Основной путь заражения ВИЧ был гетеросексуальный (71,3%), доля потребителей инъекционных наркотиков составила лишь 19,4%, алкоголизмом страдало каждое третье лицо (35,3%). По перечисленным социально-демографическим и эпидемиологическим параметрам статистически достоверных различий в сравниваемых группах с АРВТ и без неё не установлено ($p > 0,05$). Пребывание в местах лишения свободы (МЛС) было незначительное (6,6%), однако оно достоверно чаще встречалось в группе без АРВТ, нежели среди тех, кто получал её, составив 11,1% против 4,2% ($p < 0,05$). Каждый четвертый пациент в анамнезе имел указание на тубконтакт (24,5%), который преобладал в группе с АРВТ (32,3%) по сравнению с «наивными» пациентами (9,5%) ($p < 0,05$), и туберкулез в прошлом также достоверно чаще встречался

ся в группе, получающих лечение, нежели не получающих, составив 8,6% против 3,6% соответственно ($p < 0,05$). По клиническим характеристикам почти каждый четвертый участник исследования был инфицирован вирусным гепатитом С (HCV) (21,7%), гепатит В (HBV) встречался значительно реже, лишь в 4,5% случаев (табл. 2), в сравниваемых группах в том и другом случае статистически значимых различий установлено не было ($p > 0,05$). Среднее число CD4 клеток составило 664,7 кл/мл, их количество было значительно выше в группе без АРВТ (602,7) по сравнению с группой с АРВТ (363,3) ($p < 0,05$), что объясняется преимущественным назначением терапии при уровне CD4 клеток < 350 кл/мл. Соответственно, в группе «наивных» пациентов преобладало количество лиц с уровнем CD4 > 350 кл/мл, нежели среди получающих АРВТ, составившее 73,8% против 38,0% ($p < 0,05$) и наоборот – больные на АРВТ чаще имели уровень CD4 < 350 кл/мл по отношению к тем, кто не получал АРВТ, равный 62,0% против 26,2% соответственно ($p < 0,05$). Пациенты без АРВТ чаще умирали от других причин по сравнению с теми, кто находился на лечении; среди 109 больных, умерших от других причин, 64 умерли в группе «наивных» пациентов, 45 – в группе с АРВТ, составив в долевом соотношении 21,0% против 7,6% ($p < 0,05$). Отрывы от наблюдения были чаще отмечены среди больных без лечения, нежели среди тех, кто получал его, составившие 8,9% против 2,5% соответственно ($p < 0,05$). За весь период наблюдения

туберкулез развился у 121 больного (табл. 3), чаще у «наивных» пациентов без АРВТ (66) по сравнению с теми, кто получал её (55), RR 0,37 (95% ДИ 0,20 – 0,49). Кроме того, среди 28 больных, умерших от туберкулеза, 20 человек умерли в группе без АРВТ, тогда как в группе с АРВТ их количество составило 8 человек, RR 0,20 (95% ДИ 0,065 – 0,4). Другие ВИЧ-ассоциированные заболевания, которые были установлены у 176 пациентов, также достоверно чаще встречались у лиц без АРВТ (81), нежели у тех, кто получал её (95), RR 0,53 (95% ДИ 0,35 – 0,75). Таким образом, снижение риска заболевания туберкулезом на фоне приема АРВТ составило 56,9%, наступления смерти от ТБ – 78,8% и развития других ОВЗ – 39,5%. При оценке частоты возникновения туберкулеза и других оппортунистических и вторичных заболеваний среди пациентов на АРВТ в зависимости от степени иммуносупрессии (табл. 4) патологии чаще развивались у лиц с уровнем CD4 < 350 кл/мл, нежели у тех, кто имел уровень CD4 клеток > 350 кл/мл, RR соответственно 0,59 (95% ДИ 0,25–0,75) и 0,19 (95% ДИ 0,11 – 0,59). В указанной группе получающих АРВТ от туберкулеза умерли 8 человек, и все они имели низкий иммунный статус с уровнем CD4 < 350 кл/мл, среди больных с уровнем CD4 > 350 кл/мл случаев летального исхода от туберкулеза выявлено не было, RR 0,23 (95% ДИ 0,0 – 2,0). Ранее начало АРВТ предотвратило заболевание туберкулезом среди ЛЖВ на 38,5%, развитие других ОВЗ – на 76,2%, наступление смерти от туберкулеза – на 100,0%.

Таблица 1

Социально-демографическая и эпидемиологическая характеристика исследуемых пациентов

| Характеристика | Всего n = 895 | | АРВТ n = 590 | | Без АРВТ n = 305 | | Коэффициент Фишера | P |
|------------------------|------------------|------|-----------------|------|---------------------|------|-----------------------|-----------|
| | n | % | n | % | n | % | | |
| Средний возраст (годы) | 35,2 | | 35,9 | | 34,4 | | | P > 0,05 |
| Мужчины | 418 | 46,7 | 277 | 46,9 | 141 | 46,2 | 0,20 | P > 0,05 |
| Женщины | 477 | 53,3 | 313 | 53,1 | 164 | 53,8 | 0,20 | P > 0,05 |
| Городской | 395 | 44,1 | 266 | 45,1 | 129 | 42,3 | 0,80 | P > 0,05 |
| Сельский | 500 | 55,9 | 324 | 54,9 | 176 | 57,7 | 0,80 | P > 0,05 |
| Безработный | 365 | 40,8 | 236 | 40,0 | 129 | 42,3 | 0,66 | P > 0,05 |
| Работает | 530 | 59,2 | 354 | 60,0 | 176 | 57,7 | 0,66 | P > 0,05 |
| ПИН | 174 | 19,4 | 114 | 19,3 | 60 | 19,7 | 0,14 | P > 0,05 |
| Алкоголизм | 316 | 35,3 | 201 | 34,1 | 115 | 37,7 | 1,06 | P > 0,05 |
| МЛС | 59 | 6,6 | 25 | 4,2 | 34 | 11,1 | 3,78 | P < 0,001 |
| ТБ контакт | 219 | 24,5 | 190 | 32,2 | 29 | 9,5 | 8,23 | P < 0,001 |
| ТБ в прошлом | 62 | 6,9 | 51 | 8,6 | 11 | 3,6 | 3,03 | P < 0,001 |
| Парентеральный | 160 | 17,8 | 112 | 19,0 | 48 | 15,7 | 1,24 | P > 0,05 |
| Гетеросексуальный | 638 | 71,3 | 431 | 73,1 | 207 | 67,9 | 1,61 | P > 0,05 |

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика исследуемых пациентов

| Показатель | Всего n = 895 | | АРВТ n = 590 | | Без АРВТ n = 305 | | Коэффициент Фишера | P |
|---------------------|------------------|------|-----------------|------|---------------------|------|-----------------------|---------|
| | n | % | n | % | n | % | | |
| НСV | 194 | 21,7 | 137 | 23,2 | 57 | 18,7 | 1,57 | P>0,05 |
| НВV | 40 | 4,5 | 24 | 4,1 | 16 | 5,2 | 0,74 | P>0,05 |
| Ср. число CD4 кл/мл | 664,7 | | 363,3 | | 602,7 | | 5,23 | P<0,001 |
| CD4>350 кл/мл | 449 | 50,2 | 224 | 38,0 | 225 | 73,8 | 10,47 | P<0,001 |
| CD4<350 кл/мл | 446 | 49,8 | 366 | 62,0 | 80 | 26,2 | 10,47 | P<0,001 |
| Другие смерти | 109 | 12,2 | 45 | 7,6 | 64 | 21,0 | 5,58 | P<0,001 |
| Отрывы | 42 | 4,7 | 15 | 2,5 | 27 | 8,9 | 4,09 | P<0,001 |

Таблица 3

Основные исходы в исследовании среди пациентов с АРВТ и без неё в Псковской области

| Характеристика | Всего n = 895 | | АРВТ n = 590 | | Снижение риска % | Без АРВТ n = 305 | | RR | 95% ДИ |
|----------------|------------------|------|-----------------|------|------------------------|---------------------|------|------|-----------|
| | n | % | n | % | | n | % | | |
| ТБ | 121 | 13,5 | 55 | 9,3 | 56,9 | 66 | 21,6 | 0,37 | 0,2–0,49 |
| Смерть от ТБ | 28 | 3,1 | 8 | 1,4 | 78,8 | 20 | 6,6 | 0,20 | 0,09–0,40 |
| Другие ОВЗ | 176 | 19,7 | 95 | 16,1 | 39,5 | 81 | 26,6 | 0,53 | 0,35–0,75 |

Таблица 4

Основные оцениваемые исходы в исследовании среди пациентов на АРВТ с уровнем CD4><350 кл/мл в Псковской области

| Характеристика | Всего N = 590 | | CD4>350 кл/мл n = 224 | | Сниже-ние риска % | CD4<350 кл/мл n = 366 | | RR | 95% ДИ |
|----------------|------------------|------|--------------------------|-----|-------------------------|--------------------------|------|------|-----------|
| | n | % | n | % | | n | % | | |
| ТБ | 55 | 9,3 | 15 | 6,7 | 38,5 | 40 | 10,9 | 0,59 | 0,25–0,75 |
| Другие ОВЗ | 95 | 16,1 | 12 | 5,4 | 76,2 | 83 | 22,7 | 0,19 | 0,11–0,59 |
| Смерть от ТБ | 8 | 1,4 | 0 | — | 100,0 | 8 | 2,2 | 0,23 | 0,0–2,0 |

В Псковской области охват АРВТ ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с другими регионами Северо-Запада является самым высоким на фоне практического отсутствия химиопрофилактики туберкулеза. Результаты проведенного исследования в Псковской области убедительно показали, что антиретровирусная терапия среди людей, живущих с ВИЧ, с преобладанием гетеросексуального пути инфицирования и женщин по гендерному составу, несмотря на низкий уровень CD4 клеток, снижает риск заболевания туберкулезом на 56,9%, возникновение других оппортунистических и вторичных заболеваний — на 39,5%. Близкие по значению данные получены в других опубликованных работах [2, 3]. Смертность от туберкулеза на фоне приема АРВТ

снижается на 78,8%. При раннем начале АРВТ, когда CD4>350 кл/мл, риск развития туберкулеза предотвращается на 38,5%, других ВИЧ-ассоциированных патологий — на 76,2%, смертность от туберкулеза — на 100,0%. Тем не менее, мы полагаем, что различные критерии старта АРВТ на разных этапах исследования, зависящие от уровня CD клеток (<200 кл/мл и <350 кл/мл), могли повлиять на достоверность полученных результатов. Сильной стороной исследования является возможность изучения влияния АРВТ на частоту возникновения туберкулеза среди ЛЖВ как монофактора, поскольку в регионе химиопрофилактика туберкулеза как другой важный клинико-фармакологический компонент в предотвращении развития туберкулеза до 2016 г.

практически не проводилась. Кроме того, большой период исследования (10 лет) и достаточный объем выборки (около 900 человек) также способствуют и подтверждают достоверность полученных результатов.

Заключение

Несмотря на отсутствие специфического профилактического лечения туберкулеза и низкий уровень CD4 клеток, антиретровирусная терапия как монофактор значительно снижает частоту развития туберкулеза, смертности от него и возникновения других оппортунистических и вторичных заболеваний среди людей, живущих с ВИЧ в Псковской области, особенно при раннем её начале. Следовательно, необходимо расширение раннего начала АРВТ независимо от уровня CD4 лимфоцитов, которое играет ключевую роль в снижении смертности от туберкулеза. Кроме того, связь заболевания туберкулезом пациентов с высоким уровнем CD4 клеток с эпидемиологическими факторами (контакт с источником туберкулеза, туберкулез в прошлом) свидетельствует о важности проведения профилактической работы, направленной на выявление, обследование и проведение химиопрофилактики контактным и пациентам, перенесшим туберкулез в прошлом.

Благодарность

Благодарим МРФ «Северо-Запад-Ростелеком» за финансовую поддержку проведенного исследования.

Литература

1. Stephen D Lawn, Robert J Wilkinson. ART and prevention of HIV-associated tuberculosis // *The Lancet HIV*. — June 2015. — Volume 2, No. 6, e221–e222. — DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00081-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00081-8).
2. Amitabh B. Suthar, Stephen D. Lawn, Julia del Amo, Hail-eyesus Getahun, Christopher Dye, Delphine Sculier, Timothy R. Sterling, Richard E. Chaisson, Brian G. Williams, Anthony D. Harries, Reuben M. Granich. Antiretroviral Therapy for Prevention of Tuberculosis in Adults with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS Medicine*. — July 2012. — Volume 9, Issue 7, e1001270. www.plosmedicine.org 1.
3. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group* A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa // *N Eng J Med*. — August 27, 2015. — 373:808-22. — DOI: [10.1056/NEJMoa1507198](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1507198).
4. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection // *N Engl J Med*. — 2015. — 373:795-80. — DOI: [10.1056/NEJMoa1506816](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1506816).
5. Руководство о времени назначения антиретровирусной терапии и по доконтактной профилактике. — ВОЗ, 2015.
6. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS. UNAIDS, 2014 // [epidemichttp://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90)
7. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.07.2007 № 474 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)».

8. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation on 09.07.2007 N 474 «Medical Care standard approval for people with disease caused by the human immunodeficiency virus (HIV)».

9. Нечаева, О.Б. ВИЧ-инфекция и её влияние на развитие эпидемического процесса при туберкулезе / О.Б. Нечаева // *Медицинский алфавит* / — 2015. — Т. 3, № 21. — С. 5–10.

10. Нечаева, О.Б. Ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России / О.Б. Нечаева // *Туберкулез и болезни легких*. — 2014. — Т. 91, № 6. — С. 9–16.

11. Покровский, В.В. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией / В.В. Покровский [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2014. — № 6. — С. 17.

12. Беляева, В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации / В.В. Беляева [и др.]; под редакцией В.В. Покровского. — 3-е изд., перераб. и доп. — М., 2016.

13. Покровский, В.В. Стратегия выживания / В.В. Покровский // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2015. — № 1. — С. 4–9.

14. Лазарева, А.С. Особенности верификации туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией и низким уровнем CD4-клеток (<200 кл/мкл) / А.С. Лазарева [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. — 2015. — № 7. — С. 82–83.

15. Зимица, В.Н. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний / В.Н. Зимица [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2010. — Т. 8, № 3. — С. 5–8.

16. Пантелеев, А.М. Клиническое представление о патогенезе генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / А.М. Пантелеев // *Туберкулез и болезни легких*. — 2015. — № 2. — С. 26–31.

17. «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», форма № 61 Федерального государственного статистического наблюдения за 2007–2016 годы.

References

1. Stephen D Lawn, Robert J Wilkinson. ART and prevention of HIV-associated tuberculosis // *The Lancet HIV*. — June 2015. — Volume 2, No. 6, e221–e222. — DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00081-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00081-8).
2. Amitabh B. Suthar, Stephen D. Lawn, Julia del Amo, Hail-eyesus Getahun, Christopher Dye, Delphine Sculier, Timothy R. Sterling, Richard E. Chaisson, Brian G. Williams, Anthony D. Harries, Reuben M. Granich. Antiretroviral Therapy for Prevention of Tuberculosis in Adults with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS Medicine*. — July 2012. — Volume 9, Issue 7, e1001270. www.plosmedicine.org 1.
3. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group* A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa // *N Eng J Med*. — August 27, 2015. — 373:808-22. — DOI: [10.1056/NEJMoa1507198](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1507198).
4. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection // *N Engl J Med*. — 2015. — 373:795-80. — DOI: [10.1056/NEJMoa1506816](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1506816).
5. "Rukovodstvo o vremeni naznacheniya antiretrovirusnoy terapii i po dokontaktnoy profilaktike" — sentyabr, 2015, VOZ
6. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS. UNAIDS, 2014 // [epidemichttp://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90)
7. Prikaz Minzdravotsrazvitiya RF ot 09.07.2007 # 474 "Ob utverzhdenii standarta meditsinskoy pomoshi bolnym bolezny, vyzvanoy virusom immunodefitsita cheloveka (VICH)"
8. Nechaeva O.B. VICH-infektsiya i ee vliyaniye na razvitie epidemicheskogo protsessa pri tuberculoze // *Meditsinskiy Alfabit*. / — 2015. — Т.3, # 21. — S. 5-10.

9. Nechaeva O. B. Situatsiya po tuberculozu I VICH-infectsiii v Rossii //Tuberculez i bolezni legkkih. — 2014.- Т. 91, #6. — S. 9-16.
10. Pokrovskiy VV, Yurin OG, Kravchenko AV, Belyaeva VV, Kanestri VG, Afonina L.Yu., Ermak TN, Buravtsova EV, Shakhgildyan VI, Kozyrina NV, Narsia RS, Zimina VN, Pokrovskaya AV, Efremova O.S. Protocoly dispansernogo nabludeniya I lecheniya bolnyh VICH-infectsiesy //Epidemiologiya I infetsionnye bolezni. — 2014. — № 6. — S. 17.
11. Belyaeva VV, Ermak TN, Zimina VN, Kanestri VG, Kozyrina NV, Kravchenko AV, Pokrovskiy VV, Shakhgildyan VI, Yurin O.G. VICH-INFECTSIYA I SPID. Klinicheskie recomendatsii / Pod redactsiy V.V. Pokrovskogo. Moskva, 2016 (3 izdanie, pererabotannoe I dopolnennoe).
12. Pokrovskiy V.V. STRATEGIYA VIZDIDANIYA // Epidemiologiya i infetsionnye bolezni. Aktualniy voprosy. — 2015. — № 1. — S. 4-9.
13. Lazareva A.C., Gavrilov P.V., Reschetneva E.V., Malaschenkov E.A., Juravlev V.Yu., Yablonskiy P.K. Osobennosti verificatsii tuberculeza legkih u bolnyh s VICH-infectsiesy I nizkim urovnem CD4-kletok (<200 rл/mkl) // Tuberculez I bolezni legkih. — 2015. — #7. — S. 82-83.
14. Zimina V.N., Kravchenko A.V., Batyrov F.A., Vasileva I.A., Toschevnikov M.V., Maltsev R.V. Generalizovanniy tuberculez u bolnyh VICH-infectsiesy na stadia vtorignyh zabolevaniy //Infektsionnye zabolevaniya. — 2010. — V8, #3. — S. 5-8
15. Panteleev A.M. Klinicheskoe predstavlenie o patogeneze generalizatsii tuberculeza u bolnyh VICH-infectsiesy //Tuberculez I bolezni legkih. — 2015. — (2). — S. 26-31
16. "Svedeniya o kontingentah bolnyh BICH-infectsiesy", forma # 61 Federalnogo gosudarstvennogo statisticheskogo nabludeniya za 2007-2016 gody

Авторский коллектив:

Загын Зинаида Моисеевна — старший научный сотрудник научно-методического отдела Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: +7-921-767-69-47, e-mail: dinmet@mail.ru

Сивачева Ирина Леонидовна — главный врач Псковского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-911-895-00-07, e-mail: caids@ellink.ru,

Зверкова Екатерина Александровна — врач-инфекционист Псковского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(8112)015-73, e-mail: caids@ellink.ru

Бельтюков Михаил Витальевич — старший научный сотрудник научно-методического отдела Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.т.н.; тел.: +7-921-408-86-89.

Соколов Евгений Георгиевич — заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; тел.: +7-921-368-75-09, e-mail: sokole@mail.ru