

## ПРОФИЛАКТИКА ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В ОТДЕЛЬНОМ РЕГИОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.

Владислав КОЛОМИЕЦ, д. м. н., профессор

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации. Курск, Россия

*vlacom@mail.ru*

### Резюме.

Контингенты ВИЧ-инфицированных в условиях эпидемии ВИЧ-инфекции становятся основной группой риска по туберкулезу. Представлен анализ эпидемической ситуации по ВИЧ-ассоциированному туберкулезу и выявлены особенности его распространения и клинического течения. С учетом анализа рекомендаций экспертов ВОЗ по профилактике ВИЧ-ассоциированного туберкулеза рекомендуется исключить первичную и применять вторичную химиопрофилактику с учетом факторов риска и не менее двумя антибактериальными препаратами в режиме тест-терапии.

**Ключевые слова:** химиопрофилактика, туберкулез, ВИЧ-инфекция.

### Summary. The efficiency of chemoprophylaxis of TB for HIV-positive Patients

The significance of the HIV-positive contingents as risk groups for development of TB increases and need of an intensification of preventive measures for these groups increases also as a result for development of epidemic of HIV infection. The analysis of epidemic situation for HIV-associated TB was presented in the region. The prevalence of HIV-positive population was reached - 95,3/100000. The features of prevalence and of the clinical course of HIV-associated TB were revealed. The morbidity by the HIV-associated TB was increased from 0.97 to 1.7/100000. The analysis of home clinical guidelines and guidelines of experts of World Organization of Public Health by using of specific TB prophylaxis among HIV-positive people was carried out. Primary chemoprophylaxis amount persons who aren't TB infected it is necessary to exclude and apply it as secondary, to consider risk factors, not less than two antibacterial drugs in a regimen of test therapy need to be used.

**Key-words:** epidemic situation; chemoprophylaxis; tuberculosis; HIV infection.

**Введение.** В отличие от ситуации по туберкулезу, эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации не удается стабилизировать, хотя она и остается под контролем [1,15]. Контингенты ВИЧ-инфицированных (людей, живущих с ВИЧ - ЛЖВ) становятся приоритетной группой риска и именно в ней необходимо решать вопрос о наиболее результативных методах профилактики ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (ВИЧ/ТБ) [2,9]. Показатели и контроль их проведения стали важными индикаторами выполнения Национального проекта «Здоровье» в регионах страны [6]. Для предотвращения развития ВИЧ/ТБ у ЛЖВ, кроме профилактики их инфицирования микобактериями (МБТ) и своевременно начатой антиретровирусной терапии, применяются противотуберкулезные препаратов - химиопрофилактика туберкулеза (ХП) [10, 14, 16]. Однако по режимам ХП, основанных на рекомендациях экспертов ВОЗ, у фтизиатров стран СНГ остаются дискуссионные вопросы

**Цель работы.** Анализ эффективности рекомендуемых в настоящее время режимов ХП для предупреждения ВИЧ/ТБ среди ЛЖВ населения региона.

Материалы и методы исследования. В течение последних десяти лет проводится наблюдение и лечение ЛЖВ и заболевших ВИЧ/ТБ среди населения одного из регионов РФ. При обследовании больных использовались инновационные диагностические методы, в частности «Диаскинтест», молекулярно-генетические и компьютерные технологии. С целью клинической реабилитации использовали сочетанную этиотропную терапию обеих заболеваний соответственно стандартам. Проведен анализ пораженности ВИЧ-инфекцией и ВИЧ/ТБ населения, а также нормативно-правовой базы по проведения ХП и ее эффективности.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В регионе только двое ЛЖВ были выявлены 22 года тому назад и почти десять последующих лет ситуация по ВИЧ-инфекции оставалась спокойной, ее единичные случаи регистрировались у иностранных граждан из стран Дальнего и Ближнего Зарубежья. Однако в течение последних 10 лет контингенты ЛЖВ резко увеличились - пораженность ВИЧ-инфекцией с 0,8 до 95,3/100.000 и заболеваемость соответственно с 1,7 до 22,9/100.000 населения региона.

За этот же период произошли изменения в

структуре группы ЛЖВ, если ранее почти 67% в выявленных ЛЖВ составляли внутривенные потребители наркотиков, то теперь основным путем заражения ВИЧ-инфекцией, в отличие от РФ, является половой (до 80%).

В отличие от ЛЖВ, эпидемическая ситуация в регионе по ВИЧ/ТБ нестабильная и опять таки во многом предопределяется миграционными процессами. Так, за период резкого роста заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией заболеваемость ВИЧ/ТБ составила 0,97-1,7/100 000. при этом 1/3 впервые выявленных ЛЖВ прибыли из соседнего государства. Важно отметить также, что в отличие от заболеваемости как ТБ, так и ВИЧ из больных ВИЧ/ТБ 31,5% составляют женщины и такая тенденция довольно стойкая. Более того, до 39,6% ЛЖВ впервые заболевших ВИЧ/ТБ - это больные в возрасте от 30 до 40 лет, в то время как более 45 лет 3,4%.

Ежегодно среди впервые выявленных больных ВИЧ/ТБ не менее в 50% случаев выявляется диссеминированный туберкулез легких. Не снижается частота заболеваний генерализованным ТБ, включая единичные случаи и острейшего сепсиса. В целом же деструктивные формы ВИЧ/ТБ с бактериовыделением выявляются у от 30 до 50% больных. Прогностически неблагоприятной следует считать и такую особенность как рост случаев выявления сочетанной патологии практически одновременно.

Неблагоприятная клиническая структура случаев ВИЧ/ТБ крайне отрицательно влияет на эффективность лечения. Достичь клинического излечения в течение последних пяти лет, в условиях резкого повышения заболеваемости лекарственно-устойчивым ТБ, включая случаи с МЛУ И ШЛУ, и использования стандартных режимов этиотропной терапии с применением препаратов резервного ряда, удалось лишь у 45,5% -12,5% - 18,2% - 11,1% - 21% в/в больных. При этом, при высокой смертности больных ВИЧ/ТБ в 37,5% неблагоприятный исход наступил в течение года после выявления.

Таким образом, по результатам комплексного анализа эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции, ТБ и ВИЧ/ТБ совершенно очевидно, что предупреждение ТБ в группе риска - ЛЖВ следует предельно интенсифицировать. В последнее время особое внимание уделяется проведению и возможностям специфической профилактики – химиопрофилактике ТБ. Однако до настоящего времени у фтизиатров РФ, как и других стран СНГ, нет единого определения времени ХП, рекомендации по срокам проведения ХП и очередно-

сти приёма АБП крайне противоречивы. Наиболее обоснованными считают 6-месячные курсы приёма изониазида ЛЖВ при количестве CD4-лимфоцитов в крови 200 в мм<sup>3</sup> и менее. В основополагающем Приказе №951 нет указаний о ХП, однако в пункте 4.6 указывается «При невозможности проведения полного спектра диагностических мероприятий у больных ВИЧ-инфекцией, находящихся в тяжелом состоянии, с выраженным иммунодефицитом при СБ4 <100 клеток в мкл, проводится тест-терапия туберкулеза по решению врачебной комиссии медицинской организации с обязательным участием врача-фтизиатра» (здесь, как и далее, выделено нами).

Действующая «Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией» предназначена для врачей Центров по профилактике и борьбе со СПИД, врачей-фтизиатров, врачей-инфекционистов и организаторов здравоохранения, участвующих в системе оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией [11]. В ней указывается цель - «снижение риска развития туберкулеза в результате заражения (первичного или повторного) и/или реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ)», т.е. речь идет о вторичной ХП. И далее прямая ссылка на рекомендации ВОЗ (2014) «взрослым и подросткам, живущим с ВИЧ, при неизвестном или положительном результате туберкулиновой кожной пробы (ТКП), и при малой вероятности наличия активного ТБ, независимо от уровня иммуносупрессии следует назначить профилактическое лечение изониазидом в течение не менее 6 месяцев». При этом авторы ссылаются на данные нескольких рандомизированных контролируемых исследований [13] в которых показана эффективность лечения латентной туберкулезной инфекции (то есть прием каких-либо противотуберкулезных препаратов) у людей, живущих с ВИЧ.

Существующими Рекомендациями по методике проведения ХП у ЛЖВ (а они практически идентичны в странах СНГ, так как основаны на рекомендациях ВОЗ) прежде всего регламентируется назначение режима ХП – она проводится врачом-инфекционистом или врачом-фтизиатром по решению Врачебной комиссии (какой?) после получения письменного информированного согласия пациента. Показаниями для проведения ХП считаются снижение количества CD4+-лимфоцитов до 350 клеток/мкл и менее; положительные внутрикожные пробы с туберкулином, аллергеном туберкулезным рекомбинантным или лабораторные тесты вне зависимости от выраженности иммунодефицита и принадлежность к группам

высокого риска развития туберкулеза вне зависимости от количества CD4+лимфоцитов и реакции на иммунологические тесты. К последним отнесены все переболевшие (в том числе и спонтанно излеченные) туберкулезом и лица с предполагаемым контактом с больными туберкулезом. По существу, имеется ввиду опять таки вторичная ХП, но назначаемая как при наличии факторов риска, так и без них инфицированным туберкулезом.

Что же касается режимов ХП, то выдаются весьма странные, на наш взгляд, рекомендации. Больному ВИЧ-инфекцией может быть назначен один из режимов ХП, сопоставимых по эффективности и безопасности (здесь и далее выделено нами) - изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (15-25 мг/сутки) - 6 месяцев; изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (15-25 мг/сутки) + рифампицин (10 мг/кг) или рифабутин (5 мг/кг) - 3-4 месяца; изониазид 900 мг и витамин В6 (15-25 мг/сутки) + рифапентин 900 мг (для пациента с массой тела более 50 кг) один раз в неделю в течение трех месяцев.

### **Здесь возникает сразу несколько вопросов.**

1. Если режимы сопоставимы по эффективности, то тогда когда и кому их назначают (а ведь с практической точки зрения различия между ними имеются – и по стоимости, и по переносимости).

2. Чем обусловлены различные дозировки рекомендуемых препаратов, которые в одном случае предопределяются весом пациента, в другом – частотой приема, возраст пациента не принимается во внимание.

3. Почему при противопоказаниях к назначению рифампицина, рифабутина, рифапентина в альтернативных схемах (каких?) рекомендуется назначать все тот же препарат (изониазид), но в заниженных дозах.

4. Как должна быть «задокументирован» известная устойчивость (МЛУ МБТ) возбудителя, чтобы назначать резервные препараты (сколько, когда, длительность).

5. Когда же высокий уровень заболеваемости и возможный риск контакта с больным туберкулезом в местах лишения свободы является показанием для проведения ХП изониазидом в течение 36 месяцев.

6. Почему при проведении ХП необходимо контролировать функциональное состояние печени (уровень аминотрансфераз, общего билирубина) через 1 месяц после начала ХП и далее 1 раз в 3 месяца при монотерапии изониазидом, и 1 раз в месяц при комбинированной схеме профилактического лечения.

Очевидно так же, что основным критерием

эффективности ХП вряд ли является отсутствие случаев развития активного туберкулеза у лиц, получивших ХП в течение 2-х последующих лет.

Целесообразность рекомендации о проведении ХП через 1 год в зависимости от состояния иммунитета (количества CD4+лимфоцитов у пациента не превышает 350 клеток в мкл) понятна, но здесь опять таки следует детализировать режим ХП. Наиболее обоснованными представляются показания к интегрированной ХП+АРВТ.

Таким образом, в разработанной Инструкции по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации (как и в большинстве стран СНГ) рекомендуется проведение вторичной ХП, преимущественно в группах риска и несколькими режимами. При этом факторы риска, кроме содержания CD4+лимфоцитов, по приоритетности четко не определены. В то же время, многочисленными исследованиями до настоящего времени доказано, что и вторичная ХП наиболее эффективна, когда она проводится строго по показаниям – выявление фактора риска и назначение не менее двух и более АБП, что тоже является своеобразной тест-терапией.

Принимая во внимание такое дифференцированное воздействие ХП, вряд ли безоговорочно выглядят рекомендации о ее проведении одним из препаратов группы ГИНК в течение двух - трех месяцев. Ведь для развития реактивации решающее значение имеет не столько выраженность остаточных изменений, сколько степень снижения иммунологической резистентности под влиянием различных факторов риска, включая суперинфекцию, и функциональное состояние микобактерий в остаточных изменениях. При подозрении на вторичный туберкулез с учетом приведенных показателей профилактическое лечение одним препаратом будет запоздалым и этиологически неполноценным. Здесь необходимо назначение не менее двух антибактериальных препаратов, наиболее целесообразен их прием интермиттирующим методом, а в случае выявления рецидива - начинать основной курс лечения. Наконец, химиопрофилактика в этих случаях является, по существу, пробной терапией [3, 4]. Что такие варианты не исключены, свидетельствуют не только приведенные, но данные и других авторов о качестве предупреждения реактивации среди носителей остаточных изменений.

Не вызывает сомнений, что при наличии стольких факторов риска, обусловивших снижение иммунологической специфической резистентности, только благодаря целенаправленному

совместному наблюдению специалистов удалось если и не предупредить развитие рецидива и реактивации, то хотя бы выявить их относительно своевременно.

Конечно, обосновывая необходимость применения режимов химиопрофилактики с преимущественным использованием двух препаратов, не следует забывать при этом о ее возможных осложнениях. В целом частота побочных реакций, среди которых преобладали токсико-аллергические, была почти одинаковой при различных режимах и не превышала более 3,2% в отдельных группах, подвергнутых ХП. Количество побочных реакций резко уменьшилось при интермиттирующем приеме антибактериальных препаратов и, что особенно важно, при их правильном, показанном назначении с учетом сопутствующих заболеваний, которые выступали в этих случаях как факторы риска.

Противоречивость и отсутствие доказательств преимущества использования того или иного режима ХП привело к тому, что этот метод профилактики ВИЧ/ТБ применяют крайне редко [12]. Так, даже в таких крупных контингентах ЛЖВ, как в мегаполисе, количество получавших ХП не превысило 10% [8]. Об этом же сообщается и в последних опубликованных данных ВОЗ [7].

В регионе мероприятия по предупреждению распространения ТБ среди ЛЖВ проводятся в комплексе с другими, направленными на предупреждение распространения ВИЧ-инфекции и регламентируются правовыми документами. Они являются составной частью третичной профилактики, включающей информационно-профилактическую работу среди ЛЖВ, направленную на обучение их жить в обществе, не распространяя заболевание, обеспечить их специфическим лечением и реабилитацией. В течение года ХП проводится не более 10% ЛВЖ, в том числе не более чем 60% впервые выявленных. Совершенно очевидно, что ХП назначается преимущественно двумя препаратами при выявлении факторов риска. Такая тактика позволяет не просто предупредить, но и своевременно выявлять заболевание ТБ, о чем убедительно свидетельствуют эффективность подобной тактики в условиях пенитенциарной системы [5].

**Заключение.** С учетом необходимости профилактики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, наиболее обосновано проведение им вторичной химиопрофилактики не менее двумя антибактериальными препаратами при наличии факторов риска, приоритетно - данных о содержании

CD4+лимфоцитов, устойчивости МБТ у предполагаемых контактов и стадии ВИЧ-инфекции. Необходимы дальнейшие интегрированные исследования для обоснования наиболее рациональных режимов химиопрофилактики туберкулеза у людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, с учетом территориальных особенностей стран СНГ.

### Литература

1. Богородская Е. М., Сеницын М. В., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Котова Е. А. *Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве / Туберкулез и болезни лёгких.* – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 17-26.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. *Глобальные отчеты ВОЗ по туберкулезу, формирование и интерпретация // Туберкулез и болезни легких.* - 2017. - Т. 95, № 5. - С. 7-16
3. Коломиец В.М. *Эффективность различных режимов специфической профилактики реактивации туберкулез легких в группе повышенного риска // IX Всесоюзный съезд фтизиатров, Тезисы докладов, Кишинев. Штииница, 1979, с. 74-79*
4. Коломиец В.М. *Рецидивы туберкулеза органов дыхания (особенности развития и реабилитации вторичного туберкулеза).* /Санкт-Петербург: Тактик-студия, 2014. – 264 с.
5. Коломиец В.М. *Пенитенциарный туберкулез: патоморфоз и эффективность реабилитации.* // В.М. Коломиец. – Курск: 2014. – 248 с.
6. Нечаева О.Б., Стерликов С. А., Хуриева Н. Б. *Целевые индикаторы и показатели Государственной программы развития здравоохранения России до 2020 г.* Туберкулез и болезни лёгких. 2014. (12): 25-34..
7. Равильоне М., Коробицин А. А. *Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру устойчивого развития, вклад Российской Федерации.* //Туб. и болезни легких. 2016. №11. С. 8-15
8. Сеницын М.В., Белиловский Е.М., Рыбка Л.Н. *Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией //Противотуберкулезная работа в городе Москва. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2015 г., под ред. д.м.н. Е.М.Богородской, акад. РАН В.И.Литвинова, к.б.н. Е.М.Белиловского. – М.: МНПЦБТ.- 2016. – С. 115-133.*
9. *Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации /*Нечаева О.Б., Белиловский Е.М., Загдын З.М., Щукина И.В. // *Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире.* – М., 2015. – С. 177-195
10. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с коинфекцией Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2013 г.) / <http://www.euro.who.int/pubrequest> (дата обращения: 15.12.2016)
11. Федеральные клинические рекомендации по

профилактике, диагностике и лечению туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией. М. 2016.- 42 с

12. Цыбикова Э. Б., Зубова Н.А. *Химиопрофилактика туберкулёза среди больных ВИЧ-инфекцией в субъектах Российской Федерации с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции.* /Туберкулёз и болезни лёгких» Том 94, №2, 2016. С.16-24

13. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. *Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD000171.DOI: 10.1002/14651858.CD000171.pub3

14. Centers of Disease Control and Prevention. *Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection* // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. - 2011. - Vol. 60, № 48. - P. 1650-1653.

15. *Global Tuberculosis Report 2018.* WHO/HTM/TB/2018. Geneva: World Health Organization, 2018

16. World Health Organization. *Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV* // Weekly Epidemiological Record. – 1999. – V. 74. – P. 385-39816.