

**ФГБУ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НИИ ОРГАНИЗАЦИИ И ИНФОРМАТИЗАЦИИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ТБ/ВИЧ в Российской Федерации

**эпидемиология,
особенности клинических проявлений
и результаты лечения
издание второе**

Москва 2018



**ФГБОУ ВО
«Российский национальный
исследовательский
медицинский университет
им. Н.И. Пирогова Минздрава
России», г. Москва и**

АО «Фармасинтез»

*Приглашают Вас
в Научно-практический клуб
«Врачей фтизиатров-
профессионалов», в рамках
которого проходит обобщение
опыта клинического
применения и научных
исследований препарата
Перхлозон® в 2018-2020 гг.*

**ПРЕМИИ
ЗА ЛУЧШУЮ РАБОТУ**

1 премия – 100 000 рублей,
2 премия – 60 000 рублей,
3 премия – 40 000 рублей.

Подробности на сайте
www.перхлозон.рф
в разделе «КЛУБ ВРАЧЕЙ»

УДК 614.2-312.6(047)
ББК 51.1(2)2
55.4

ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / Г.Ж. Ашенова, В.Б. Галкин, З.М. Загдын, О.Г. Зырянова, М.А. Комкова, Ю.С. Кононенко, М.В. Лехляйдер, М.А. Милютина, Б.М. Малиев, О.Б. Нечаева, О.В. Овсянкина, В.И. Панасюк, С.В. Петухова, Н.Д. Пирогова, С.Б. Пономарёв, С.А. Попов, Л.И. Русакова, О.А. Подгайная, А.К. Свичарская, С.В. Смердин, С.А. Стерликов, А.Н. Стрелков, В.В. Тинькова, Е.Г. Фролов, Л.Н. Чиганова, Е.А. Юхнова : под ред. С.А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 67 с.

Монография посвящена особенностям эпидемиологии, клинических проявлений и результативности лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции в глобальном докладе ВОЗ, но основное внимание уделено особенностям их распространения в Российской Федерации. Даны результаты каскадного анализа оказания помощи больным с туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ. В монографии 7 глав, в которых рассмотрены возрастные, гендерные и клинические особенности эпидемиологии данных заболеваний в Российской Федерации в целом и прогноз развития. Особое внимание уделено особенностям их распространения в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний Российской Федерации. Подробно рассмотрены исходы курсов лечения больных РУ-ТБ/ВИЧ, МЛУ-ТБ/ВИЧ и ШЛУ-ТБ/ВИЧ. у пациентов, страдающих данной патологией. Монография полезна для медицинских работников сети учреждений здравоохранения и ФСИН.

Рецензент: заведующий отделом медицинской статистики и документалистики ФКБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, д.м.н., профессор Леонов Сергей Алексеевич

ISBN: 978-5-9906257-4-7

Предисловие ко второму изданию..... 6

Глава I
Эпидемический процесс при туберкулёзе в сочетании с ВИЧ-инфекцией
в Российской Федерации. Прогноз развития..... 7

Глава II
Туберкулёз в сочетании с ВИЧ-инфекцией в учреждениях Федеральной службы
исполнения наказаний Российской Федерации..... 20

Глава III
Представление проблемы туберкулёза и ВИЧ-инфекции в глобальном докладе ВОЗ.
Результаты каскадного анализа оказания помощи больным с туберкулёзом,
сочетанным с ВИЧ. Принципы проведённого исследования по выявлению,
диагностике и лечению пациентов с туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией..... 25

Глава IV
Возрастные, гендерные и клинические особенности больных туберкулёзом,
сочетанным с ВИЧ-инфекцией..... 30

Глава V
Лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза у больных туберкулёзом,
сочетанным с ВИЧ-инфекцией..... 41

Глава VI
Исходы курсов химиотерапии у больных туберкулёзом,
сочетанным с ВИЧ-инфекцией..... 47

Глава VII
Исходы лечения больных РУ-ТБ/ВИЧ, МЛУ-ТБ/ВИЧ и ШЛУ-ТБ/ВИЧ. 57

Заключение. 60

Список литературы 62

Сведения об авторах. 64

- АРТ** – антиретровирусная терапия
АТ – антитела [к ВИЧ]
ВВ – впервые выявленный больной туберкулёзом (новый случай туберкулёза)
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ИБ – иммунный блот, метод иммунного блоттинга
ИФА – иммуноферментный анализ
КУМ – кислотоустойчивые микобактерии
КХТ – курс химиотерапии
ЛУ – лекарственная устойчивость МБТ хотя бы к одному противотуберкулёзному препарату
МБТ – микобактерии туберкулёза
МЛУ, МЛУ-ТБ – множественная лекарственная устойчивость МБТ, туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью МБТ
Мск – микроскопия
ОШ – отношение шансов
ПНЭ – после неэффективного курса химиотерапии
РТБ – рецидив туберкулёза
РТБ/ВИЧ+ – рецидив туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией
РТБ/ВИЧ- – рецидив туберкулёза без ВИЧ-инфекции
РЭТ – респираторный экстрапульмональный туберкулёз = туберкулёз плевры, верхних дыхательных путей, внутригрудных лимфатических узлов
РУ – устойчивость к рифампицину
СИЗО – следственный изолятор
ТБ – туберкулёз
ТБ/ВИЧ, ТБ/ВИЧ+ – туберкулёз в сочетании с ВИЧ-инфекцией
ТБ/ВИЧ- – туберкулёз без ВИЧ-инфекции
ТЛЧ – тест на лекарственную чувствительность
ТЭЛ – туберкулёз экстрареспираторной локализации
УИС – уголовно-исполнительная система
ФСН – Федеральное статистическое наблюдение
ФО – Федеральный округ
ФСИН – Федеральная служба исполнения наказаний
ШЛУ, ШЛУ-ТБ – широкая лекарственная устойчивость МБТ, туберкулёз с широкой лекарственной устойчивостью МБТ
Сv – деструктивные изменения в лёгочной ткани

Отзывы и критические замечания по содержанию монографии просьба направлять по адресу электронной почты: sterlikov@list.ru.

Предисловие ко второму изданию

Первое издание монографии, посвящённой проблеме туберкулёза и инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, получило большой отклик. Это обусловлено существенной актуальностью данной проблемы как в Российской Федерации, так и во всём мире. Согласно данным ВОЗ, в 2017 году зарегистрировано 476 774 случая туберкулёза (впервые выявленных и с рецидивом туберкулёза) в сочетании с ВИЧ-инфекцией. По оценке ВОЗ, в 2016 году, от туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ) умерло около 374 тыс. человек [12].

Туберкулёз в сочетании с ВИЧ инфекцией опасен наличием ряда сопровождающих его негативных последствий, таких как более высокая частота туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью, сравнительно низкая доля успешного лечения больных с сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции; особенно в экономически развитых странах. Так, в Европейском регионе ВОЗ доля больных (впервые выявленных и с рецидивом туберкулёза) с сочетанием ТБ/ВИЧ, успешно завершивших лечение, составила 62%, в то время как среди всех больных (впервые выявленных и с рецидивом туберкулёза) она была 76% [12].

К сожалению, Российская Федерация вплоть до 2016 года не публиковала сведения об исходах лечения случаев ТБ/ВИЧ. Этому препятствовало отсутствие необходимых форм статистического наблюдения. Существующие формы статистического наблюдения не позволяют вести учёт регистрации для лечения случаев туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, анализировать особенности клинических форм туберкулёза, результаты микробиологической диагностики. Мы не имеем надёжных данных генеральной совокупности об особенностях лекарственной устойчивости возбудителя у больных ТБ/ВИЧ, и о результатах их лечения. В 2017 году было принято решение заполнить ряд из этих пробелов путём проведения выборочного исследования. Это стало возможным благодаря тому, что передовые сотрудники организационно-методических отделов и кабинетов ряда противотуберкулёзных организаций внедрились у себя электронную систему регистрации случаев лечения, которая также позволила сформировать соответствующие группы для проведения этого исследования. Также в монографии содержится анализ статистических сведений по туберкулёзу и ВИЧ-инфекции, которые любезно был предоставлен О.Б. Нечаевой и З.М. Загдын. С.Б. Пономарёв и С.А. Стерликов провели анализ эпидемической ситуации по ТБ/ВИЧ в пенитенциарных учреждениях России. В.Б. Галкин проделал огромную работу по формированию и анализу выборочной совокупности сведений, полученных в ходе исследования.

Мы надеемся, что второе издание монографии также будет Вам полезно, ожидаем откликов на него.

Коллектив авторов.

Глава I

Эпидемический процесс при туберкулёзе в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Прогноз развития.

О.Б. Нечаева, З.М. Загдын

В России большинство населения инфицируется *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) еще в молодом возрасте. Инфицирование МБТ занимает центральное место в понимании динамики эпидемии туберкулеза в обществе. Инфицированность отражает объем резервуара туберкулезной инфекции среди населения. Чем выше уровень инфицированности населения туберкулезом, тем выше уровень заболеваемости туберкулезом.

Вероятность инфицирования зависит от числа инфицированных капель («инфекционных ядер») в единице объема воздуха, то есть от плотности инфекционных частиц, и от длительности контакта восприимчивого индивидуума с этими контагиозными частицами. Количество туберкулезных палочек, обнаруживаемых в образцах мокроты, коррелирует с заразностью пациента. Вероятность инфицирования после контакта с источником инфекции уменьшается при уменьшении близости контактов с источником инфекции. Самым эффективным способом снижения контагиозности больного является его лечение. Пациент с заразной формой туберкулеза, не получающий лечения, остается контагиозным в течение более длительного периода времени, чем пациент, которому поставлен диагноз и своевременно назначено необходимое лечение.

Инфицирование микобактериями туберкулёза (МБТ) - необходимая, но недостаточная причина туберкулеза. Риск инфицирования определяется не только лишь экзогенными факторами. Значение имеет иммунный ответ организма. Функция макрофагов у разных людей различается, влияя, таким образом, на риск, связанный с имплантацией МБТ, и на их способность приводить к развитию инфекции. Риск развития туберкулеза в том случае, если инфицирование уже произошло, является в основном эндогенным и определяется эффективностью системы клеточного иммунитета.

В России в последние годы удалось существенно снизить все основные эпидемиологические показатели по туберкулезу (рис. 1.1, 1.2, 1.4, 1.12). Заболеваемость туберкулезом снизилась на 46,6% или в 1,9 раза (с 90,4 на 100 000 населения в 2000 г. до 48,3 в 2017 г.); инвалидность по причине туберкулеза – на 62,3% или в 2,7 раза (с 74,6 на 100 000 населения в 2001 г. до 28,1 в 2017 г.); распространенность туберкулеза – на 47,7% или в 1,9 раза (с 209,1 на 100 000 населения в 2005 г. до 109,3 в 2017 г.); смертность от туберкулеза – на 71,2% или в 3,5 раза (с 22,6 на 100 000 населения в 2005 г. до 6,5 в 2017 г.). Однако стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу в России не носит устойчивый характер, прежде всего в связи с развитием эпидемии ВИЧ-инфекции и высокой заболеваемости туберкулезом инфицированных ВИЧ (ТБ/ВИЧ). Взаимодействие между туберкулезом и ВИЧ-инфекцией определяет особенности подхода организации противотуберкулезных мероприятий для пациентов с иммунодефицитом. Не подвергаясь в показанных случаях лечению инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, приводит к прогрессированию иммунодефицита, на фоне которого развивается туберкулез.

Инфицирование ВИЧ создаёт самый высокий риск развития туберкулеза. Вероятность заболевания туберкулезом человека, инфицированного ВИЧ и МБТ, во много раз выше, чем у инфицированного МБТ человека без ВИЧ. Риск туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных тесно коррелирует с числом лимфоцитов CD4+. Годовой риск прогрессирования латентного, субклинического туберкулеза в стадию развернутого заболевания в случае присоединения ВИЧ-инфекции составляет 5–15% (в зависимости от распространенности туберкулеза среди населения). ВИЧ убивает важные иммунные клетки – лимфоциты CD4, тем самым, ослабляя защитные свойства организма. Иммуитет, в том числе и к туберкулезу, под воздействием ВИЧ медленно ослабевает. Риск развития туберкулеза у пациента с ВИЧ возрастает при близком контакте с больным активным туберкулезом. Нераспознанный своевременно и, следовательно, не леченый туберкулез у пациента с ВИЧ быстро вовлекает в процесс несколько органов и систем организма, что способствует неблагоприятному исходу заболевания.

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией с 2014 г. превышает заболеваемость туберкулезом (в 2017 г. больше на 20,9% - см. рис. 1.1), распространенность ВИЧ-инфекции стала превышать распространенность туберкулеза в 2008 г. (в 2017 г. больше чем в 3,9 раза – рис. 1.4). Происходит накопление контингентов пациентов с ВИЧ-инфекцией, что связано с достаточно низкой летальностью лиц, инфицированных ВИЧ (2017 г. – 3,9%), по сравнению с пациентами, состоящими на противотуберкулезном учете (2017 г. – 13,3%).

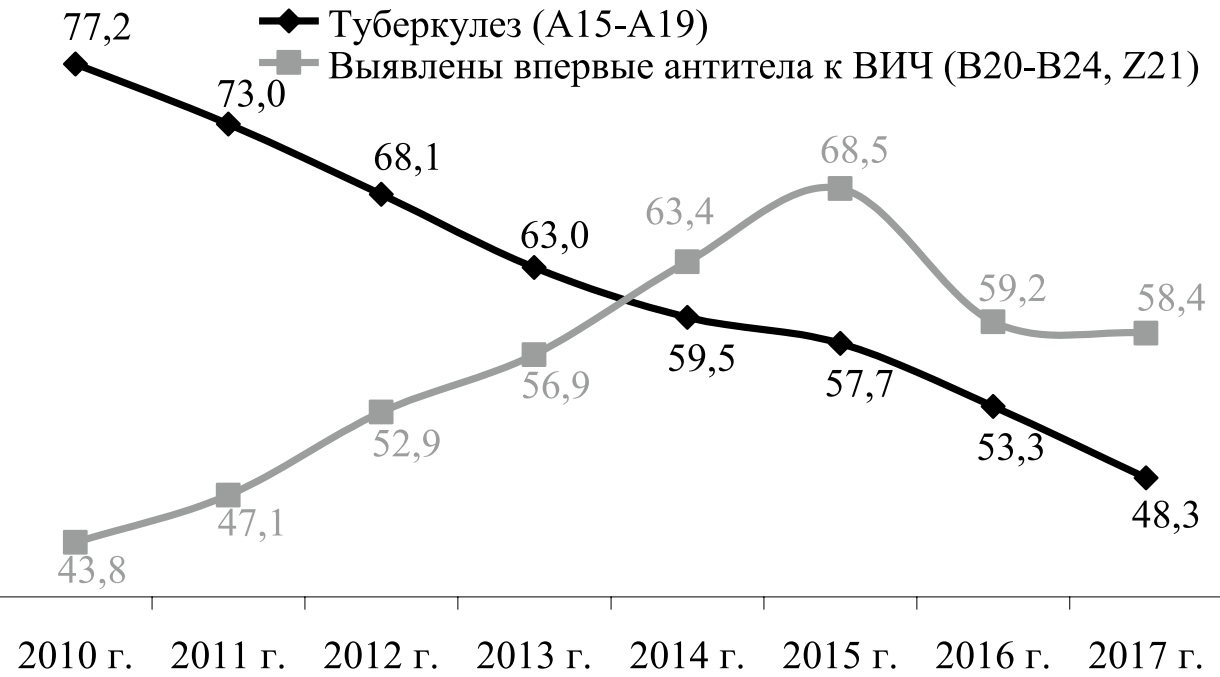


Рисунок 1.1. Заболеваемость туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в России (на 100 000 населения).

Распространению ВИЧ-инфекции способствует переход инфицирования ВИЧ из групп риска (наркоманы, гомосексуалисты) в общее население через гетеросексуальные половые контакты.

Показатели заболеваемости туберкулезом больше, чем показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Южном, Северо-Кавказском и Дальневосточном федеральных округах (рис. 1.2). Показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией больше, чем показатели заболеваемости туберкулезом, в других пяти федеральных округах, наибольшая разница в показателях – в Уральском и Сибирском округах.

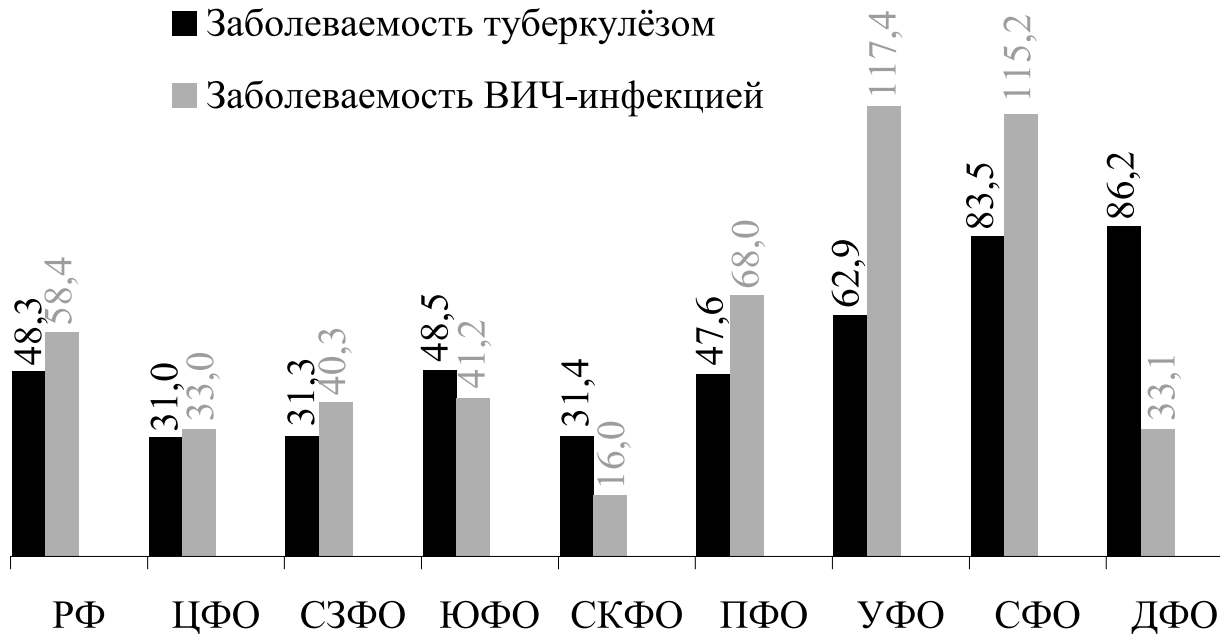


Рисунок 1.2. Показатели заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в России по федеральным округам в 2017 г. (на 100 000 населения).

МониторингзаболеваемостиВИЧ-инфекцией, смертностиотВИЧ-инфекциивРоссийской Федерации, а также мероприятий, направленных на предотвращение распространения заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека, на основании форм федерального государственного статистического наблюдения не совершенен.

Мониторинг за ВИЧ-инфекцией осуществляется по-разному Минздравом России и Роспотребнадзором. Для Минздрава России и, соответственно, для Росстата значение имеет форма ФСН № 61 «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека», в которую включаются пациенты, дошедшие до центров СПИД. Из этой формы исключены пациенты с бессимптомным статусом (код МКБ Z21), выявленные в местах лишения свободы, не имеющие разрешение на проживание в России иностранные граждане и т.д. В Роспотребнадзоре для расчета показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией используется форма ФСН № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», основанная на лабораторной диагностике антител к ВИЧ – выявлением лиц с положительным результатом антител к ВИЧ методом иммунного блота (ИБ).

В 2017 г. число выявленных лиц с положительным результатом ИБ больше, чем впервые зарегистрировано пациентов с ВИЧ-инфекцией, на 51,1% (форма ФСН № 4 – 129 673 пациентов, форма ФСН № 61 – 85 802 пациентов). Особенно велики различия между выявлением ВИЧ и взятием на учет в ЦФО и СЗФО, минимальны – в ПФО, УФО и СФО (рис. 1.3).

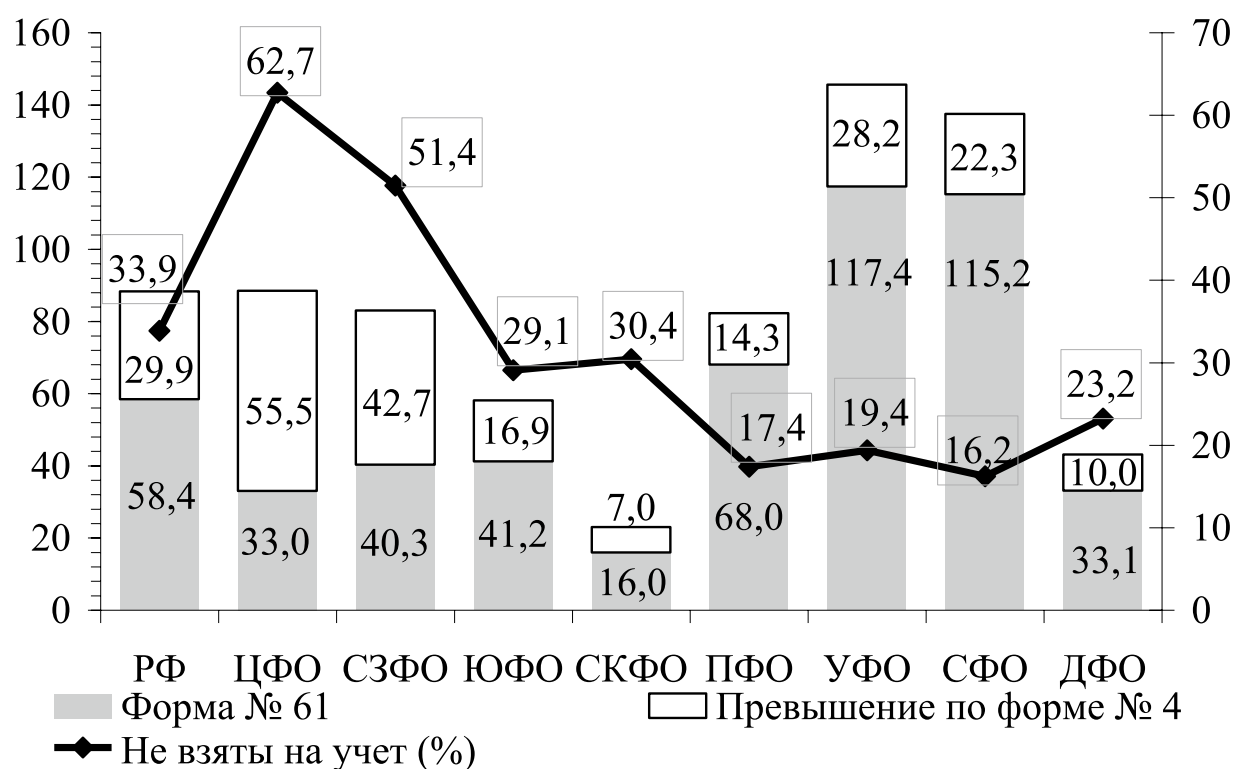


Рисунок 1.3. Показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией по формам ФСН №4 и №61 в России по федеральным округам в 2017 г. (на 100000 населения).

При анализе форм ФСН № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ» с 2013 г. по 2017 г. обращаем внимание:

- растет доля населения, обследованного на антитела (АТ) к ВИЧ и в 2017 г. данный показатель несущественно отличается от расчетов по формам ФСН № 30 (23,5%) и № 61 (23,8%);
- сокращается доля обследованных на АТ к ВИЧ анонимно (с 1,3% до 0,6%);
- доля иностранных граждан в структуре всех обследований сохраняется примерно на одном уровне с небольшими колебаниями по годам (5,3–7,8%);
- среди обследованных на АТ к ВИЧ растет доля населения, которое обследуется не из групп риска по ВИЧ-инфекции (с 37,8% до 47,0%). Это население, которое обследовано на АТ к ВИЧ при госпитализации в стационары, в поликлиниках при прохождении диспансеризации. Такие обследования очень важны, так как ВИЧ-инфекция из групп риска вышла в общее население, во многих субъектах Российской Федерации преобладающим методом инфицирования ВИЧ становится половой гетеросексуальный путь заражения. В данных группах населения растет доля выявленных АТ к ВИЧ среди всей выявленной патологии, как при ИФА (с 26,6% до 35,6%), так и при ИБ (с 26,2% до 33,2%);
- среди групп риска по ВИЧ-инфекции показатель выявляемости АТ к ВИЧ в ИБ в 2017 г. составил:
 - гомо- и бисексуалы (код 103) – 18,9%;
 - пациенты с наркоманией (код 102) – 3,6%;
 - обследованные по эпидемиологическим показаниям (код 120) – 5,6%;
 - заключенные и подследственные (код 112) – 2,1%;
 - пациенты с заболеваниями, передающимися преимущественно половым путем (код 104) – 0,7%;
 - обследованные по клиническим показаниям (код 113) – 0,4%;

- беременные вместе с женщинами, обследованными перед абортom (код 109) – 0,2%;
- медицинский персонал, работающий с ВИЧ-инфекцией (код 115) – 0,04%;
- доноры (код 108) – 0,03%.

Выявляемость АТ к ВИЧ в ИБ среди прочих обследованных (0,26%) высокая и обосновывает обследование населения, которое по формальным признакам к группам риска по ВИЧ-инфекции не относится. Доверять высокой выявляемости АТ к ВИЧ среди гомо- и бисексуалов нельзя, так как в России не принято говорить о своей нетрадиционной сексуальной ориентации.

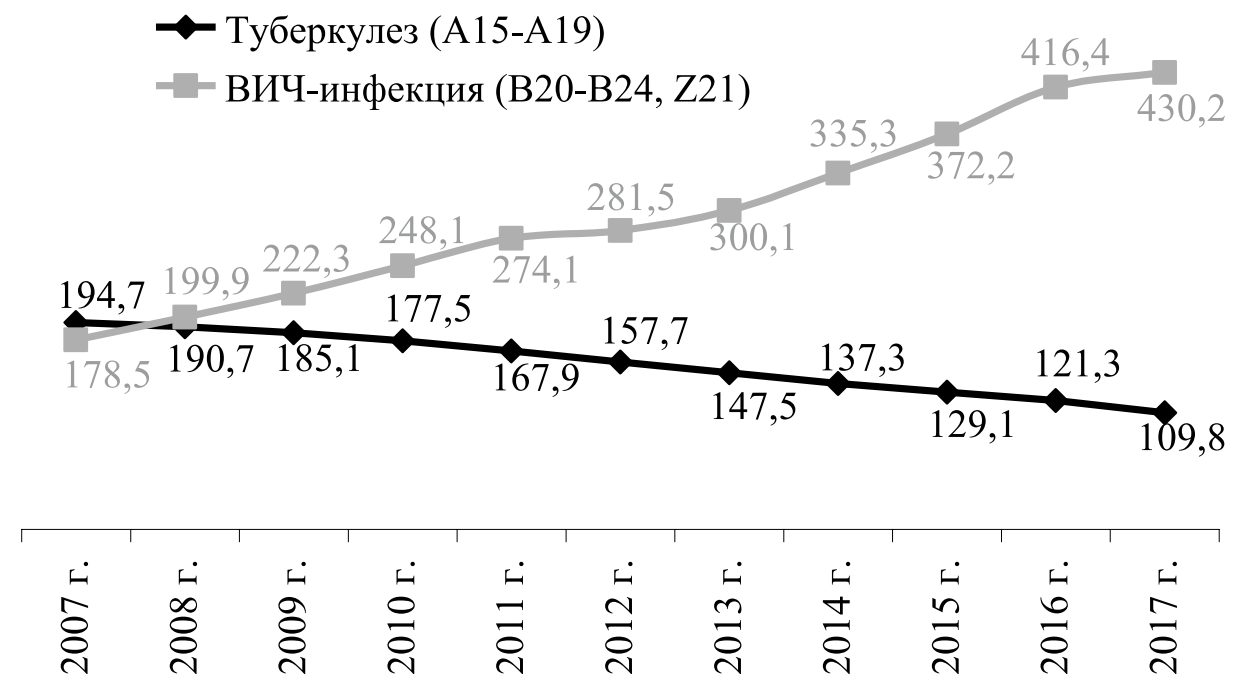


Рисунок 1.4. Распространенность туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди постоянного населения России (на 100 000 населения).

Распространенность ВИЧ-инфекции (рис. 1.4) и далее будет нарастать опережающими темпами в связи с низкой летальностью пациентов при отсутствии излечения от ВИЧ-инфекции.

В течение 2017 г. на учете в центрах СПИД состояли 693 120 инфицированных ВИЧ, из них в поздних 4Б, 4В и 5 стадиях – 22,3% пациентов. Доля пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, которые преимущественно и болеют туберкулезом, ежегодно нарастает: 2005 г. – 2,8%; 2010 год – 11,3%; 2016 г. – 20,9%. В абсолютных цифрах за эти годы число пациентов с поздними стадиями выросло с 6 505 чел. до 154 357 чел., то есть в 23,7 раза. Эта ситуация продолжится – просто потому что время пришло. Отсюда и рост абсолютного числа, а также доли пациентов ТБ/ВИЧ среди лиц, заболевших туберкулезом, и возможный неблагоприятный прогноз после 2020 г. эпидемического процесса при туберкулезе в ряде субъектов Российской Федерации.

Первые единичные случаи туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в России были зарегистрированы в 1987 году. Проанализировать ситуацию стало возможным с 2009 г., когда в формах государственного статистического наблюдения появились данные по ТБ/ВИЧ (рис. 1.5 и 1.6).

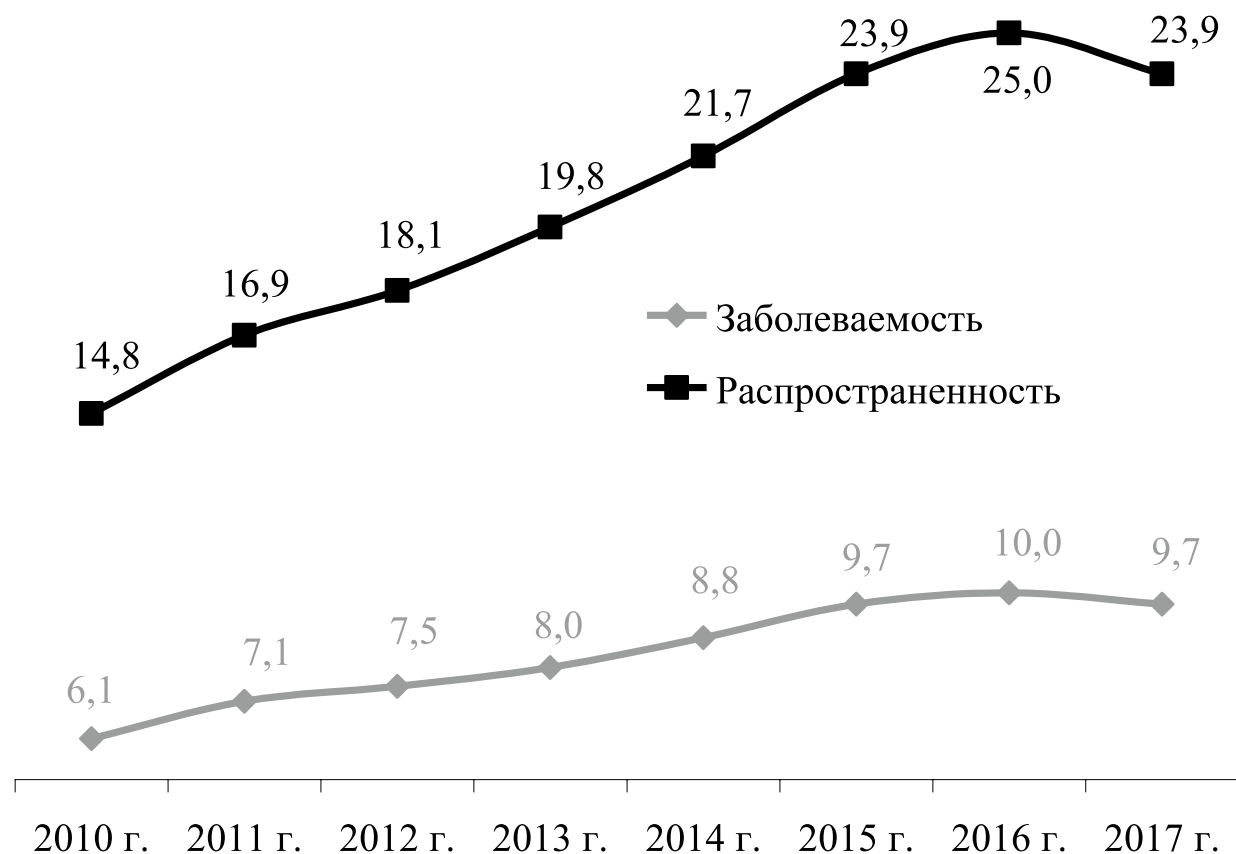


Рисунок 1.5. Заболеваемость и распространенность ТБ/ВИЧ в России: постоянное население и содержащиеся в учреждениях ФСИН (на 100 000 населения).



Рисунок 1.6. Доля инфицированных ВИЧ в структуре пациентов с туберкулезом, состоящих на учете в России: впервые встали на учет, на конец года, умершие от всех причин, %.

Заболееваемость больных туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (среди постоянного населения и содержащихся в учреждениях ФСИН России), с 2009 г. по 2016 г. выросла на 75,4% (с 5,7 до 10,0 на 100 000 населения), распространенность на окончание года – на 85,2% (с 13,5 до 25,0 на 100 000 населения).

В 2017 г. впервые показатели по ТБ/ВИЧ снизились. Является ли это началом стабилизации эпидемической ситуации по ТБВИЧ, или же временным явлением, мы увидим в последующие годы наблюдения за этими двумя социально значимыми инфекциями.

Продолжается рост доли пациентов, имеющих ВИЧ-инфекцию, среди впервые заболевших туберкулезом, вставших на противотуберкулезный учет, – с 6,5% в 2009 г. до 20,9% в 2017 г., среди состоящих на противотуберкулезном учете на окончание года – с 5,5% до 18,5%, среди умерших от всех причин пациентов с туберкулезом – с 11,7% до 36,4%.

Наихудшая ситуация по ТБ/ВИЧ отмечается в Уральском, Сибирском, Приволжском федеральных округах, наилучшая – в Северо-Кавказском и Дальневосточном федеральных округах (рис. 1.7).

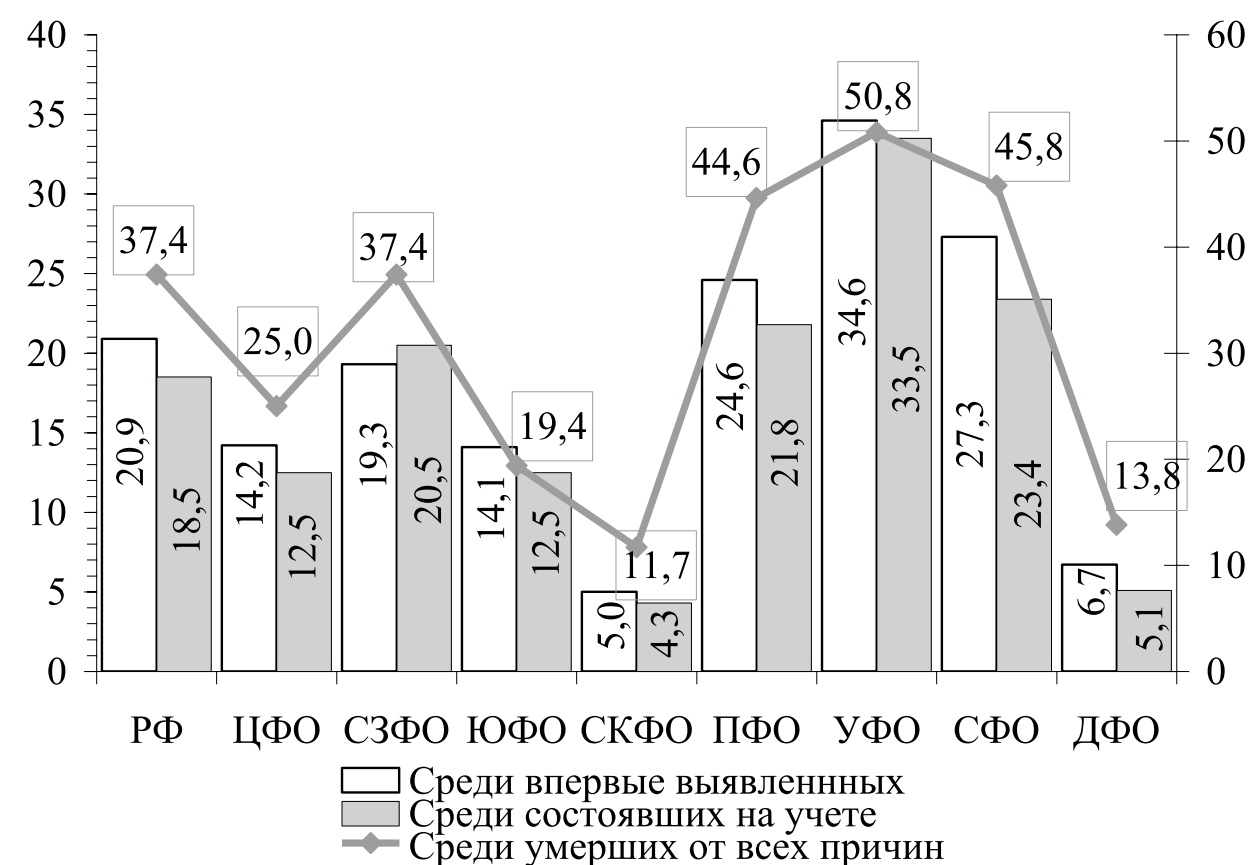


Рисунок 1.7. Доля инфицированных ВИЧ среди пациентов с туберкулезом (постоянное население России) по федеральным округам в 2017 г., %.

Среди состоящих на окончание 2017 г. пациентов с туберкулезом больше всего пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в субъектах Российской Федерации: Волгоградская (818 человек), Иркутская (1 652 человека), Кемеровская (1 757 человек), Курганская (402 человека), Ленинградская (495 человек), Московская (733 человека), Нижегородская (566 человек), Новосибирская (1 426 человек), Омская (537 человек), Оренбургская (928 человек), Ростовская (495 человек), Самарская (1 681 человек), Свердловская (3 191 человек), Тюменская (719 человек), Ульяновская (405 человек) и Челябинская (1 081 человек) области;

республики: Башкортостан (733 человека), Крым (506 человек) и Татарстан (436 человек); Ханты-Мансийский АО (697 человек); Алтайский (1 456 человек), Краснодарский (550 человек), Красноярский (964 человека), Пермский (1 317 человек) и Приморский (492 человека) края; Москва (557 человек) и Санкт-Петербург (860 человек). В этих 27 субъектах России состоит на учете 25 454 пациентов с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ – 85,3% от всех больных ТБ/ВИЧ, зарегистрированных в России (29 847 человек).

Заболеваемость туберкулезом среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоявших на учете и относящихся к постоянному населению, показана на рис. 1.8. Показатели заболеваемости туберкулезом лиц, инфицированных ВИЧ, сопоставлены с показателями заболеваемости туберкулезом населения без установленного положительного ВИЧ-статуса (для удобства, будем их считать не заражёнными ВИЧ). Заболеваемость туберкулезом пациентов с ВИЧ-инфекцией среди постоянного населения, вставшего на учет, в 2017 г. в 53,3 раза больше (1 779,6 на 100 000 инфицированных ВИЧ), чем в среднем по России без инфицированных ВИЧ (33,4 на 100 000 населения).

Различия между показателями заболеваемости туберкулезом лиц, инфицированных ВИЧ, и постоянного населения России, не зараженного ВИЧ, ежегодно нарастает, так как растет доля лиц с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, заболеваемость которых туберкулезом максимальная и может достигать 15% в год (рис. 1.8).

На показатели заболеваемости туберкулезом лиц, инфицированных ВИЧ, существенное влияние оказывает общая эпидемическая ситуация по туберкулезу в субъекте, пораженность населения туберкулезом, уровень инфицированности населения (рис. 1.9). Наиболее низкая заболеваемость туберкулезом лиц, инфицированных ВИЧ, в 2017 г. отмечалась в Центральном (1 040,5 на 100 000 инфицированных ВИЧ) и Северо-Западном (950,5 на 100 000) федеральных округах России, а самые высокие – в Сибирском (2 620,6) и Дальневосточном (2 050,6) федеральных округах, как и среди населения, не инфицированного ВИЧ: Центральный ФО – 21,2; Северо-Западный ФО – 21,2; Сибирский ФО – 55,3; Дальневосточный ФО – 70,4 на 100 000 населения.

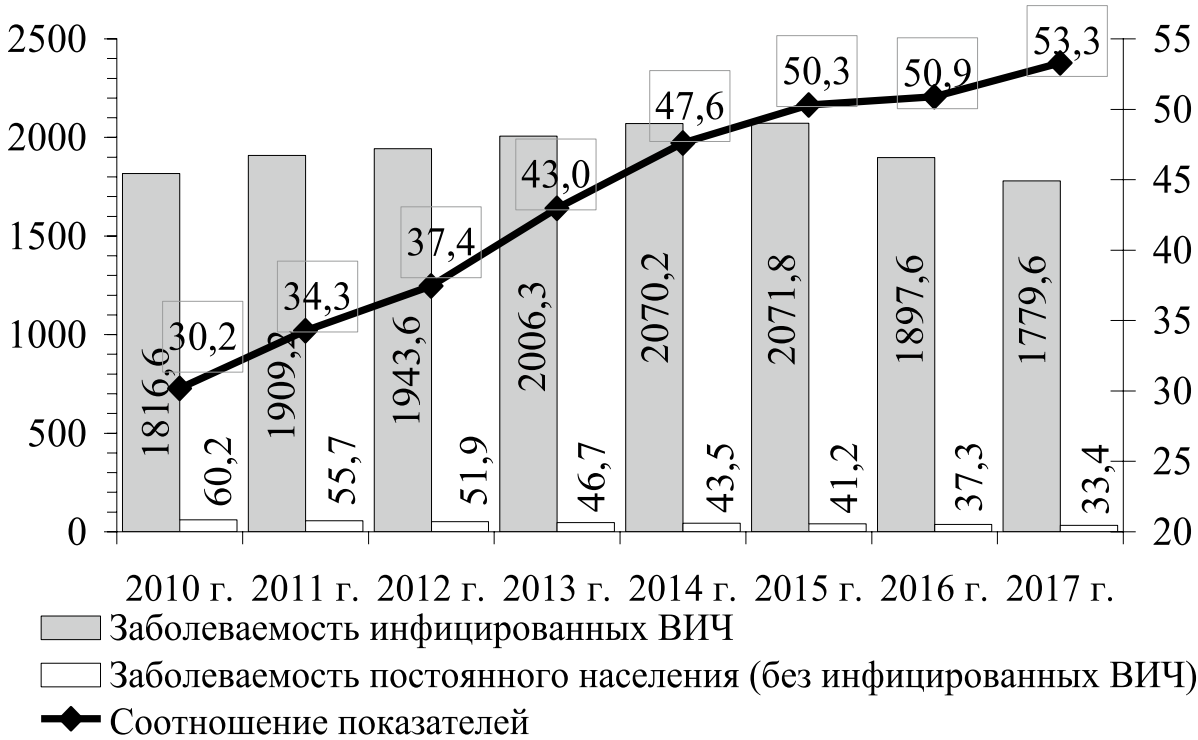


Рисунок 1.8. Заболеваемость туберкулезом постоянного населения Российской Федерации (на 100 000 населения): инфицированных ВИЧ и прочего населения.

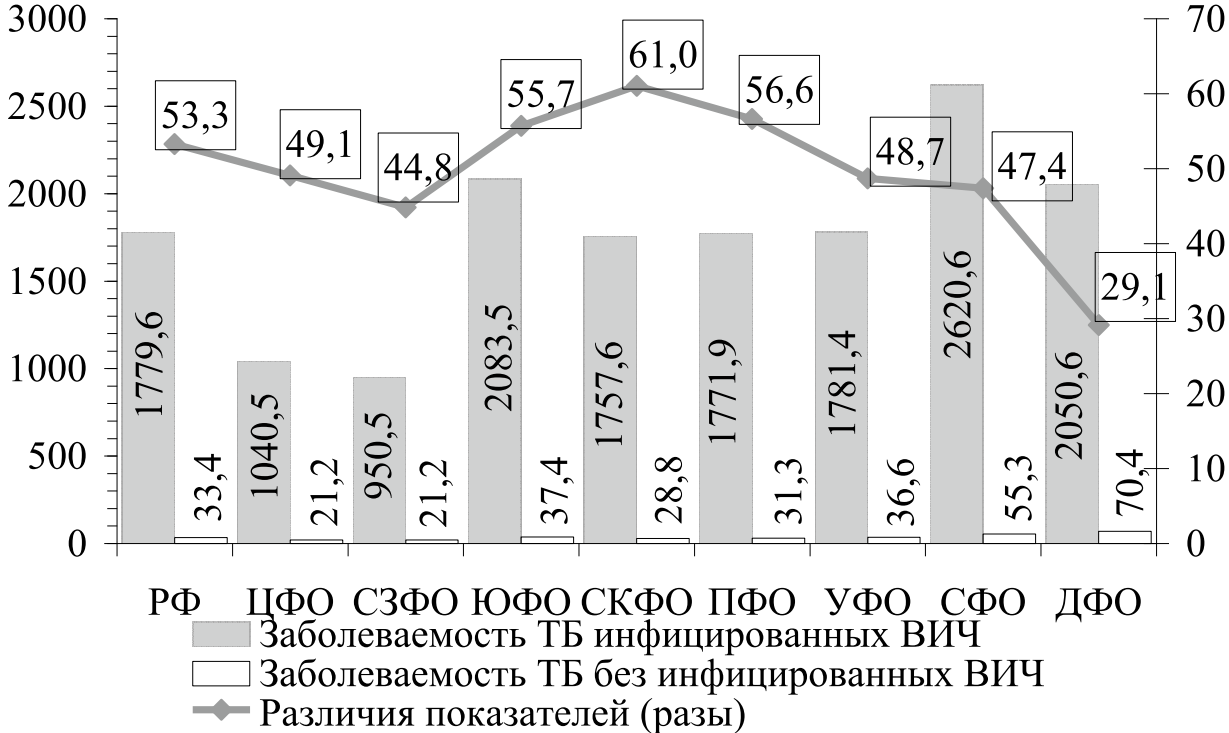


Рисунок 1.9. Показатели заболеваемости туберкулезом инфицированных ВИЧ и неинфицированных ВИЧ в России по федеральным округам в 2017 г. (на 100 000 постоянного населения).

Показатель заболеваемости туберкулезом постоянного населения, не инфицированного ВИЧ, в 2017 г. (33,4) ниже минимального показателя, который регистрировался в России в 1991 г., когда ВИЧ-инфекция не оказывала влияния на ситуацию по туберкулезу в стране (34,0 на 100 000 населения). Показатель смертности от туберкулеза, который сейчас практически не включает умерших от туберкулеза инфицированных ВИЧ, в 2017 г. (6,5 на 100 000 населения) ниже минимального показателя, который регистрировался в 1989 г. (7,4 на 100 000 населения). Дальнейшее развитие эпидемического процесса при туберкулезе зависит в первую очередь от развития в стране эпидемии ВИЧ-инфекции.

Туберкулез может возникать на любой фазе развития ВИЧ-инфекции, а его клинические проявления соответствуют степени нарушения иммунитета. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции заболевание часто проявляется легочной формой. По мере прогрессирования иммунодепрессии развивается туберкулез лимфатической системы и поражение серозных оболочек (туберкулез плевры, брюшины и перикарда), а затем и туберкулезный менингит. При очень низком числе клеток CD4+ часто развивается диссеминированный туберкулез.

ВИЧ-инфекция может влиять на эпидемиологию туберкулеза тремя разными способами:

- эндогенная реактивация произошедшего в прошлом инфицирования *M. tuberculosis* у лиц, заразившихся ВИЧ;
- прогрессирование инфицирования МБТ в активный туберкулез у лиц, уже инфицированных ВИЧ;
- передача МБТ от пациентов, у которых туберкулез развился из-за ВИЧ-инфекции, в общую популяцию.

Пик заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в России (рис. 1. 10–1.11) приходится на возраст 25–34 года (женщины) и 35–44 года (мужчины). В молодом трудоспособном возрасте (18–44 года) заболевает большинство пациентов туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и ТБ/ВИЧ.

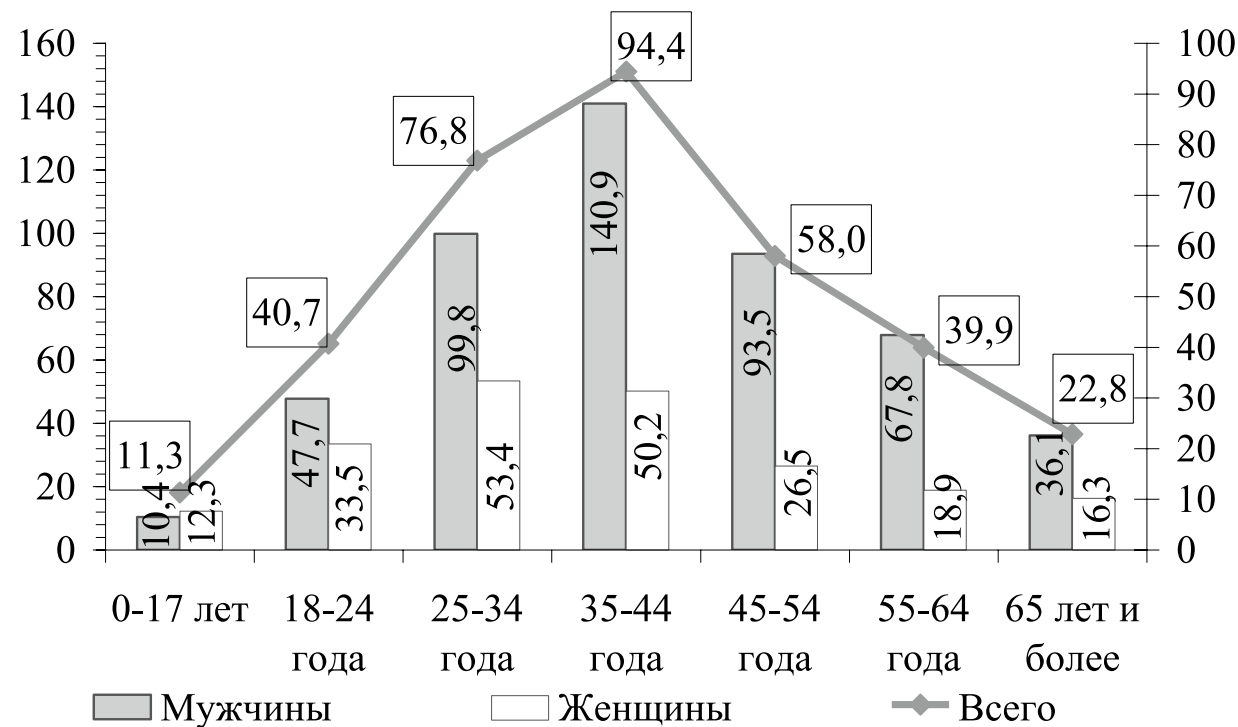


Рисунок 1.10. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации в зависимости от пола и возраста в 2017 г., на 100 000 населения.

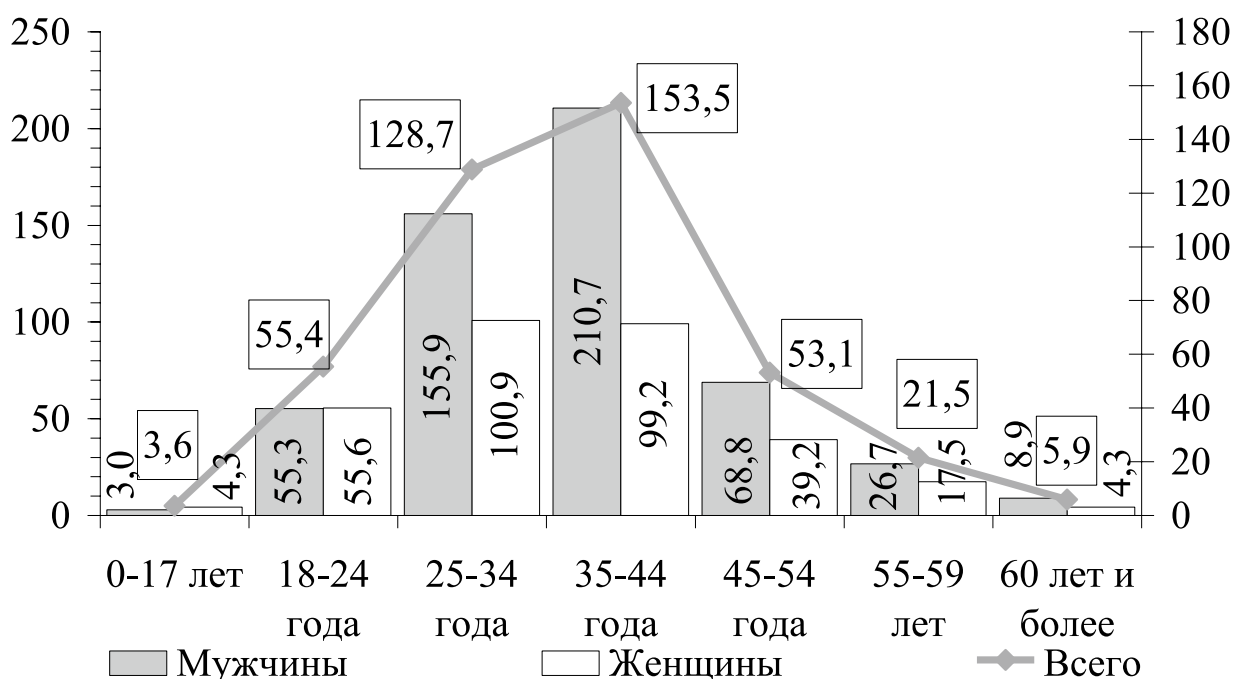


Рисунок 1.11. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации в зависимости от пола и возраста в 2017 г., на 100 000 населения.

В возрасте 0–44 года впервые зарегистрировано с туберкулезом 66,0% пациентов (2017 г., форма ФСН № 8): 0–17 лет – 4,7%; 18–24 года – 6,0%; 25–34 года – 26,5%; 35–44 года – 28,8%; 45–54 года – 15,7%; 55 лет и старше – 18,3%.

В возрасте 0–44 года впервые антитела к ВИЧ зарегистрированы у 88,3% пациентов. Зарегистрирована ВИЧ-инфекция (2017 г., форма ФСН № 61): 0–17 лет – 1,3%; 18–24 года – 6,8%; 25–34 года – 36,6%; 35–44 года – 38,6%; 45–54 года – 11,8%; 55 лет и старше – 4,9%.

Смертность от ВИЧ-инфекции (рис. 12) превышает смертность от туберкулеза с 2015 г. (в 2017 г. выше на 110,8% или в 2,1 раза).

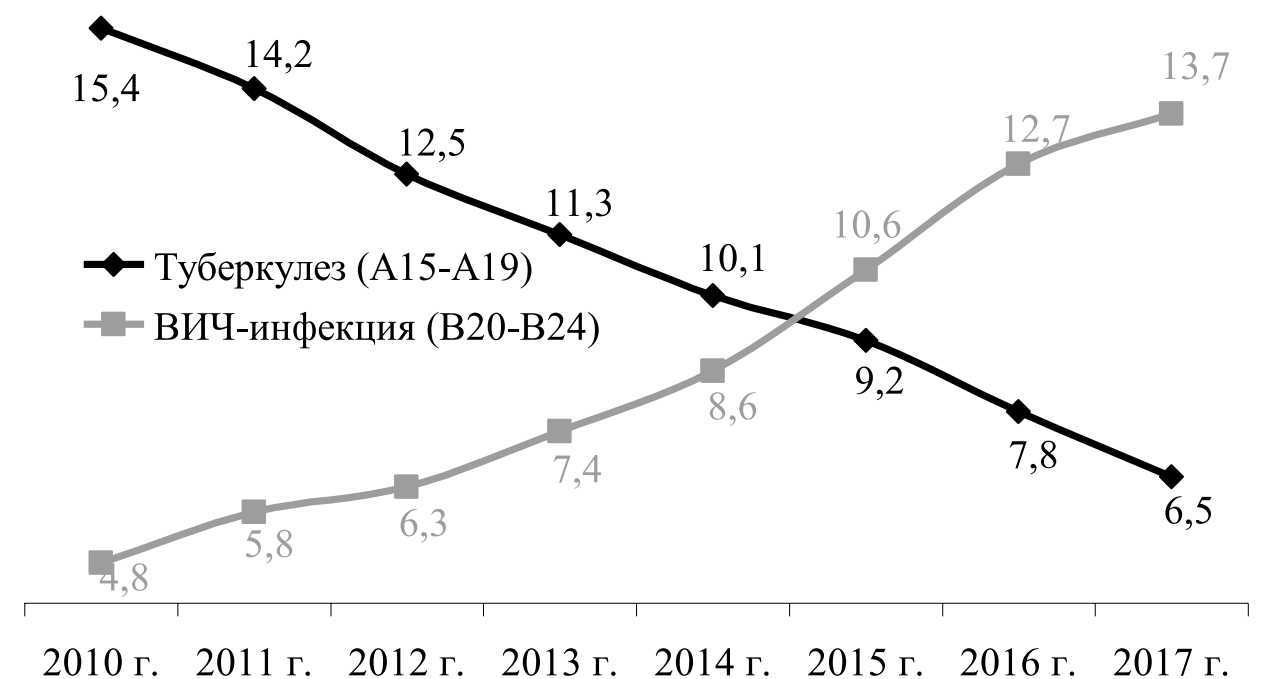


Рисунок 1.12. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России (на 100000 населения).

Доля туберкулеза как причины смерти, в структуре смертности населения России сокращается с одновременным ростом доли лиц, умерших от ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция выходит на одно первых мест в структуре смертности населения молодого трудоспособного возраста (18–44 года) – от ВИЧ-инфекции умирают больше, чем от заболеваний органов дыхания и нервной системы, ишемической болезни сердца, цереброваскулярных болезней, злокачественных новообразований, туберкулеза.

Имеет место завышение показателя «смертность от ВИЧ-инфекции». Смертность от ВИЧ-инфекции регистрируется даже в тех случаях, когда нет существенного снижения иммунитета вследствие инфицирования ВИЧ и при обследовании на иммунный статус уровень лимфоцитов CD4 превышает 200 и даже 350 клеток/мл. В том числе показывались как умершие от ВИЧ-инфекции пациенты, у которых вирусная нагрузка была ниже порога определения.

Оценка числа смертей, вызванных туберкулезом у пациентов с ВИЧ-инфекцией (код B20–B24), представляется как смерть от ВИЧ-инфекции (код МКБ-10 – часть B20.0, B20.7, B22.7).

Во всем мире, кроме нашей страны, ВИЧ-инфекция кодируется как бессимптомный инфекционный статус Z21, когда антитела к ВИЧ обнаружены методами ИФА и ИБ, или вирусологическими лабораторными методами, но у пациента нет клинических проявлений, вторичных заболеваний. При бессимптомном статусе в случае смерти от туберкулеза причиной смерти кодируется «туберкулез», а не «ВИЧ-инфекция».

В российских клинических рекомендациях «ВИЧ-инфекция у взрослых» (2017 г.) вместо кода Z21 рекомендуется использование кода B23. Это приведет к тому, что невозможно будет сравнивать данные по Российской Федерации и других стран, которые подают сведения по заболеваемости ВИЧ-инфекцией в ВОЗ. Кроме того, отсутствие бессимптомного статуса будет говорить о позднем выявлении ВИЧ-инфекции, чего в России нет. При хорошей организации выявления ВИЧ-инфекции в структуре заболеваемости бессимптомный статус должен составлять не менее 70% от всех впервые зарегистрированных случаев

ВИЧ-инфекции (сумма В20–В24 и Z21). Перенос кода и приводит к завышению показателя «смертность от ВИЧ-инфекции», так как при кодах В20–В24 в случае смерти от туберкулеза регистрируется смертность от ВИЧ-инфекции.

Центры СПИДа в отчетах перенесли значительное большинство пациентов, которые до 2015 г. включительно показывались как «бессимптомный статус – код МКБ Z21», в разделы «ВИЧ-инфекция – код В23». В результате доля Z21 среди состоявших на учете в течение года инфицированных ВИЧ сократилась с 77,1% в 2015 г. до 16,8% в 2016 г. и до 8,0% в 2017 г.

Если пиковые значения заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией приходились на одни и те же молодые возраста, как среди мужчин, так и среди женщин, то этого нельзя сказать о смертности от данных социально-значимых инфекционных заболеваний. От ВИЧ-инфекции умирают преимущественно в молодом возрасте 25–44 года (83,1%). В возрасте 25–44 года умирают даже чаще, чем при первичной регистрации ВИЧ-инфекции (75,5%) за счет умерших, заболевших в возрасте до 25 лет (2016 г.). От туберкулеза в возрасте 25–44 года умирают значительно реже (42,1%), чем от ВИЧ-инфекции. При этом в возрасте 25–44 года впервые заболело туберкулезом большинство пациентов (55,5%).

Среди пациентов, состоявших на диспансерном учёте по поводу туберкулёза и умерших от туберкулёза, сокращается число пациентов, которые имели ВИЧ-инфекцию: 2009 г. – 1 148 чел., 2017 г. – 236 чел. Параллельно растёт число пациентов с туберкулезом, которые были инфицированы ВИЧ и умерли от других причин: 2009 г. – 2 562 чел., 2017 г. – 8 203 чел. В структуре летальности пациентов с туберкулезом сокращается доля пациентов, причиной смерти которых был туберкулез: 2009 г. – 56,3%; 2017 г. – 31,8%. Постоянные жители, состоявшие на учете с туберкулезом в 2017 г., которые были инфицированы ВИЧ, и умершие от всех причин, были зарегистрированы как умершие от туберкулеза только в 2,8% случаев.

В промышленно развитых странах на развитие эпидемии туберкулеза в перспективе будут оказывать влияние многочисленные факторы, в том числе миграция населения из стран с высоким уровнем распространенности туберкулеза. Ожидается, что в большинстве стран Западной Европы ВИЧ-инфекция сыграет лишь небольшую роль, поскольку сегменты популяции, имеющие максимальный риск быть инфицированными ВИЧ, быстро заменяются лицами, практически не инфицированными туберкулезом. Хотя ВИЧ-инфекция может привести к росту числа случаев туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных наркоманов, маловероятно, что это увеличение серьезно повлияет на общую заболеваемость коренной популяции в этих странах.

Иная ситуация отмечается в странах с низким уровнем доходов. Туберкулез и ВИЧ-инфекция — это два тесно связанных между собой состояния, поскольку профилактика первого заболевания зависит от состояния клеточного иммунитета, а второе заболевание уничтожает именно это звено иммунной системы. Следовательно, можно ожидать, что в ближайшем будущем во многих странах с низким уровнем доходов ситуация по туберкулёзу может ухудшиться.

На развитие эпидемического процесса по туберкулезу в России существенное влияние будет оказывать организация и уровень проведения противотуберкулезных мероприятий среди лиц, инфицированных ВИЧ: своевременность скрининговых обследований на туберкулез, качество проведения химиопрофилактики туберкулеза при поздних стадиях ВИЧ-инфекции, осуществление прививок БЦЖ детям, родившимся от инфицированных ВИЧ матерей, своевременность и качество лечения антиретровирусными и противотуберкулезными препаратами пациентов, заболевших туберкулезом.

В России сохраняются недостатки с выявлением социально значимых заболеваний в системе общего здравоохранения – недостаточная работа с группами высокого социального риска. В 2017 г. в местах лишения свободы 51,9% от всех впервые зарегистрированных случаев туберкулеза и 88,6% случаев ВИЧ-инфекции были выявлены в первые дни нахождения в следственных изоляторах (СИЗО), то есть раньше эти заболевания были пропущены в общей системе здравоохранения, пациенты не были своевременно обследованы на туберкулез и антитела к ВИЧ.

Охват обследованиями на туберкулез среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете, в России растёт (2007 г. – 54,6%; 2015 год – 81,3%; 2016–2017 гг. – 92,3%) (с 2016 г. – данные завышены, так как могут быть представлены только на состоявших на учете пациентов с В20–В24 на 31 декабря, а не на состоявших в течение года всех инфицированных ВИЧ). Лучевым методом в 2017 г. осмотрено 87,0% инфицированных ВИЧ (2015 г. – 80,9%; 2016 г. – 91,0%).

В 2015–2017 гг. существенно выросла доля инфицированных ВИЧ, которым проводилась химиопрофилактика туберкулеза: среди впервые вставших на учет пациентов с В20–В24 в 2017 г. – в 26,7% случаев (2014 г. – 7,7%; 2015 г. – 31,1%; 2016 г. – 28,7%); в контингентах пациентов, состоящих на учете на окончание года с В20–В24 – в 19,5% случаев (2014 г. – 5,3%; 2015 г. – 14,3%; 2016 г. – 21,5%). Показатели также завышены.

Стадия заболевания или ее классификация определяют стратегию проведения химиопрофилактики туберкулеза лицам, инфицированным ВИЧ. Химиопрофилактика назначается пациентам, инфицированным ВИЧ, со снижением иммунитета и регистрации CD4 менее 350 клеток/мкл.

Учитывая актуальность проблемы сочетания ВИЧ-инфекции с различными вторичными и ассоциированными заболеваниями, представляется целесообразным развивать взаимодействие и преемственность в работе медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь при инфекционных (туберкулез, гепатиты В и С) и наркологических (наркомания) заболеваниях, также рассмотреть вопрос расширения перечня индикаторных показателей эффективности медицинской помощи в части показателей смертности, эффективности лечения и противотуберкулезной работы. Поскольку туберкулез представляет наибольшую эпидемическую опасность и является ведущей по тяжести патологией, требуется совершенствование нормативной базы, организация мониторинга и контроля за проведением организационных и клинических технологий работы противотуберкулезной службой.

Глава II

Туберкулёз в сочетании с ВИЧ-инфекцией в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний Российской Федерации.

С.Б. Пономарёв, С.А. Стерликов

Лица, находящиеся в местах лишения свободы, относятся к категории населения, уязвимой как к туберкулёзу, так и к ВИЧ-инфекции. Вполне закономерно ожидать у них высокой частоты сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ.

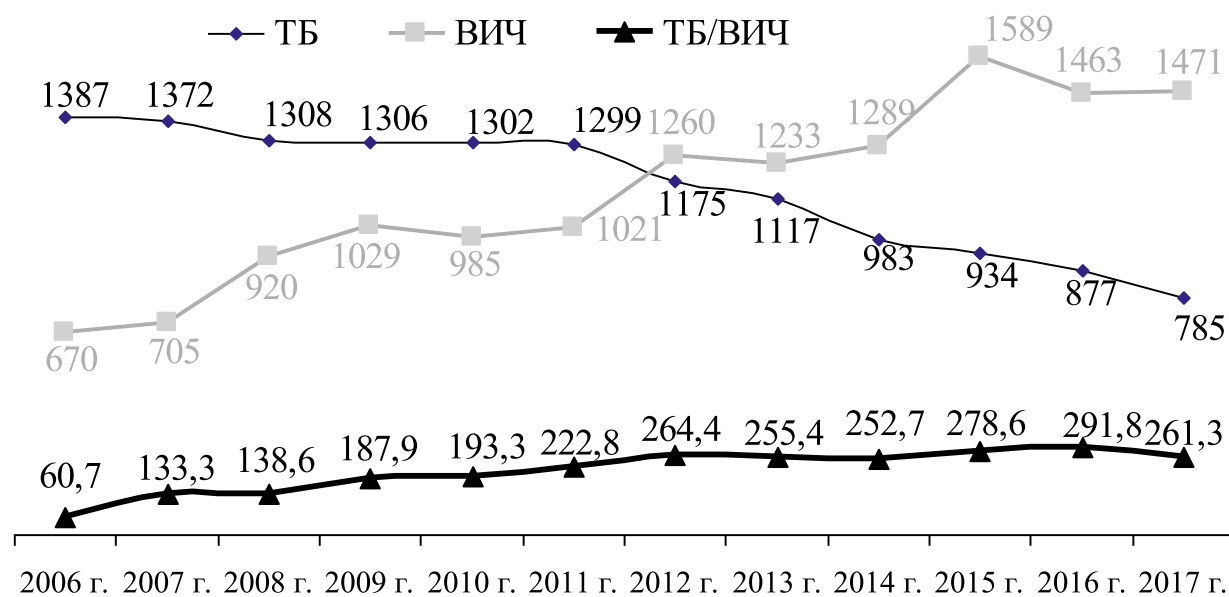


Рисунок 2.1. Динамика заболеваемости подозреваемых, обвиняемых и осужденных туберкулёзом (ТБ), ВИЧ-инфекцией (ВИЧ) и сочетанием туберкулёза с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ) в учреждениях УИС России.

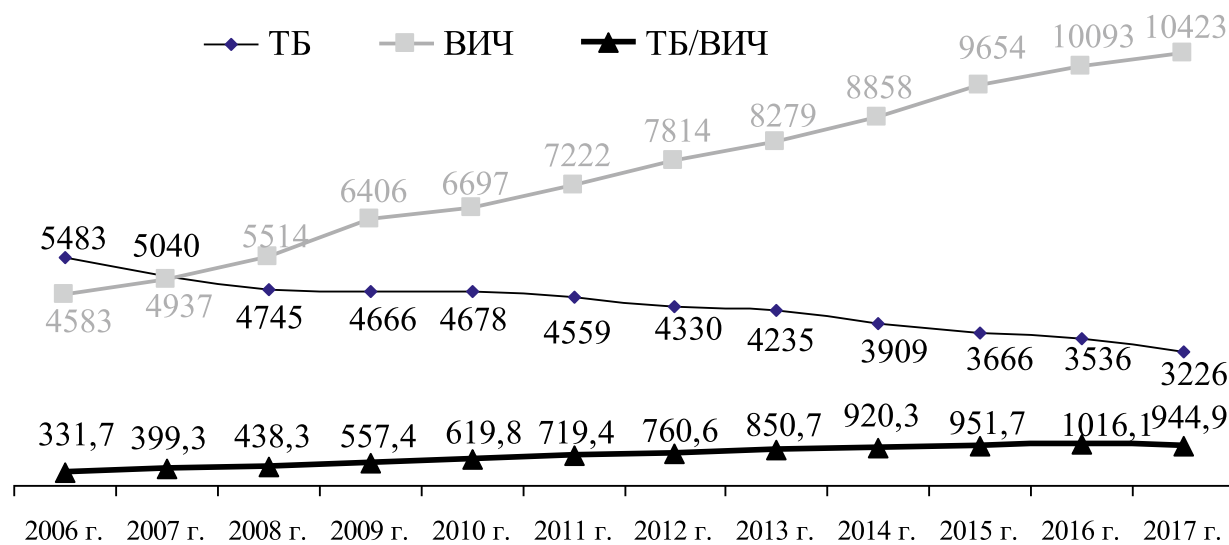


Рисунок 2.1. Динамика распространённости туберкулёза (ТБ), ВИЧ-инфекции (ВИЧ) и сочетания туберкулёза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ) у подозреваемых, обвиняемых и осужденных в учреждениях УИС России.

В период с 2006 по 2017 гг. на фоне снижения заболеваемости подозреваемых, обвиняемых и осужденных туберкулёзом в 1,8 раза, отмечается более чем двукратный рост их заболеваемости ВИЧ-инфекцией, и четырёхкратный (в 4,3 раза) рост ко-инфекции ТБ/ВИЧ (рис. 2.1). Аналогичная ситуация отмечается и в отношении распространённости указанных заболеваний (рис. 2.2). При снижении распространённости активного туберкулёза в 1,7 раза, отмечается рост распространённости ВИЧ-инфекции в 2,3 раза и почти трёхкратный (в 2,8 раза) рост распространённости ко-инфекции ТБ/ВИЧ.

В сложившихся условиях целесообразным представляется анализ источников заболеваемости ТБ/ВИЧ по месту выявления. Для уголовно-исполнительной системы можно выделить два таких источника. Это следственные изоляторы (СИЗО) и исправительные учреждения (ИУ). Больные ТБ/ВИЧ, впервые выявленные в следственных изоляторах – это преимущественно лица, заболевшие в условиях гражданского здравоохранения, до помещения в места лишения свободы. Больные, впервые выявленные в исправительных учреждениях – это преимущественно лица, непосредственно заболевшие в условиях УИС. Динамика показателей заболеваемости ТБ/ВИЧ в следственных изоляторах и исправительных учреждениях показана на графике (рис. 2.3).

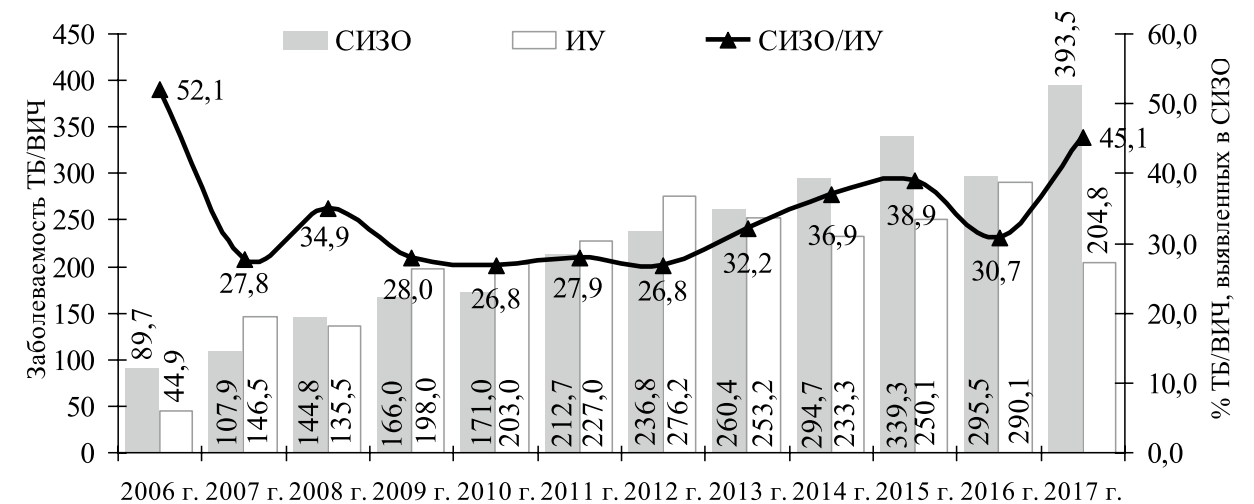


Рисунок 2.3. Динамика показателей заболеваемости ТБ/ВИЧ в следственных изоляторах (СИЗО) и исправительных учреждениях (ИУ), а также доля больных ТБ/ВИЧ, впервые выявленных в СИЗО (в % от всех впервые выявленных больных ТБ/ВИЧ).

Заболеваемость ТБ/ВИЧ в следственных изоляторах и исправительных учреждениях росла практически синхронно. Это подтверждает выдвинутый О.Б. Нечаевой в предыдущей главе тезис о существенном влиянии стадий ВИЧ-инфекции на заболеваемость ТБ/ВИЧ; причём даже в условиях существенного снижения заболеваемости туберкулёзом, рост заболеваемости сочетанной патологией не останавливается, а прогрессирует. При этом прогрессирование ТБ/ВИЧ происходит в условиях применения комплекса стандартных мер – охвата ВИЧ-инфицированных подозреваемых, обвиняемых и осужденных антиретровирусной терапией, превентивной терапией латентной туберкулёзной инфекции и других мер, направленных на предотвращение иммуносупрессии и профилактику туберкулёза. Исходя из этого, можно прогнозировать нарастание проблемы ТБ/ВИЧ как в гражданском здравоохранении, так и в пенитенциарных учреждениях. Динамика этого процесса свидетельствует о тенденции к росту доли сочетанной патологии, выявляемой в СИЗО. В определённой мере это связано с успехами по профилактике туберкулёза, в том числе – сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в ИУ. При этом растёт роль ко-инфекции, среди лиц, поступивших в УИС извне.

Географические особенности распределения заболеваемости ТБ/ВИЧ показаны на рис. 2.4.



Рисунок 2.4. Географические особенности заболеваемости ТБ/ВИЧ в учреждениях УИС Российской Федерации в 2017 г. Более тёмная заливка соответствует большему уровню заболеваемости ТБ/ВИЧ.

Уровень заболеваемости ТБ/ВИЧ может быть синхронизирован с магистральным вектором движения наркотрафика из Афганистана, однако, дополнительно затрагивает близлежащие регионы с высокой заболеваемостью туберкулёзом. При проведении корреляционного анализа по уровню заболеваемости ТБ/ВИЧ, туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией, отмечается корреляция средней силы между заболеваемостью ТБ/ВИЧ и заболеваемостью туберкулёзом ($s=0,6$), а также между заболеваемостью ТБ/ВИЧ и заболеваемостью ВИЧ-инфекцией ($s=0,5$). Корреляционная зависимость между заболеваемостью туберкулёзом и заболеваемостью ВИЧ-инфекцией слабая ($s=0,3$). Это свидетельствует о том, что заболеваемость ТБ/ВИЧ поддерживается почти в равной степени туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией; в то же время, влияние ВИЧ-инфекции в настоящее время ещё недостаточное для того, чтобы существенно поддерживать заболеваемость туберкулёзом среди социально-неблагополучных слоёв населения.

Данные статистического наблюдения, проводимого в учреждениях УИС России, позволяют оценить динамику заболеваемости и распространённости ВИЧ-инфекции в исправительных учреждениях (без следственных изоляторов) с учётом гендерного состава осужденных (таблица 2.1).

Таблица 2.1.

Динамика основных показателей, характеризующих эпидемическую ситуацию по ТБ/ВИЧ в исправительных учреждениях Российской Федерации с учётом половой принадлежности осужденных.

Годы	Распространённость ТБ/ВИЧ		% ТБ/ВИЧ среди больных туберкулёзом		Заболеваемость ТБ/ВИЧ	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
2006	313,6	152,4	5,2	7,2	85,7	45,9
2007	433,3	208,5	7,6	12,7	136,2	87,7
2008	425,2	287,2	7,9	15,8	129,7	90,2
2009	591,0	323,4	11,3	17,7	185,3	136,8
2010	630,5	368,7	12,1	20,7	197,1	94,9
2011	739,3	501,1	14,6	24,8	205,2	219,9
2012	774,4	666,9	16,1	30,4	224,5	247,4
2013	836,4	638,7	21,7	31,5	238,6	242,2
2014	895,0	617,6	20,6	28,7	216,1	237,5
2015	930,2	804,1	22,7	39,3	217,6	163,2
2016	1045,3	1015,1	26,2	49,3	234,5	140,5
2017	939,1	1206,2	25,8	56,1	196,3	103,5

В период с 2006 по 2017 гг. распространённость ТБ/ВИЧ у женщин, находящихся в исправительных учреждениях, выросла в 7,9 раза, у мужчин – в 3,0 раза, доля больных ТБ/ВИЧ среди всех больных туберкулёзом, находящихся в исправительных учреждениях, у женщин также росла быстрее, чем у мужчин: в 7,8 и 4,9 раз, соответственно. Существенно изменилось соотношение распространённости сочетанной патологии ТБ/ВИЧ среди мужчин и женщин: если в 2006 – 2007 гг. оно составляло 2,1, то в 2016 г. оно сравнялось (1,0), а в 2017 году составило 0,8.

Доля больных ТБ/ВИЧ среди всех больных туберкулёзом в исправительных учреждениях растёт как среди мужчин, так и среди женщин, однако доля женщин с ТБ/ВИЧ превышает долю мужчин с ТБ/ВИЧ (в 2017 г. - в 2,2 раза).

Гендерные особенности динамики частоты распространения сочетанной патологии и доля больных сочетанной патологией ТБ/ВИЧ у мужчин и женщин в исправительных учреждениях связаны как с гендерными особенностями заболеваемости туберкулёзом [9], так и с гендерными особенностями заболеваемости ВИЧ-инфекцией: женщины чаще осуждаются за ненасильственные преступления, связанные с распространением наркотиков [20]. Распространённость туберкулёза в исправительных учреждениях у мужчин в 2006–2017 гг. снизилась в 1,7 раза – с 6020,7 до 3646,0, в то время как распространённость туберкулёза у женщин осталась на прежнем уровне: 2104,6 в 2006 г. и 2148,4 в 2017 г.; соотношение числа больных туберкулёзом женщин и мужчин, находящихся в исправительных учреждениях, снизилось в период с 2006 по 2017 гг. с 2,9 до 1,7. В целом, проблема ВИЧ-инфекции в исправительных учреждениях Российской Федерации

среди женщин гораздо более выражена, чем среди мужчин. Это может быть связано с возрастающим участием женщин в незаконном обороте психоактивных веществ [6], в том числе – инъекционных наркотиков.

Показатель заболеваемости сочетанной патологией ТБ/ВИЧ мужчин и женщин, находящихся в исправительных учреждениях, вариабелен. Это может быть связано с конкурирующим влиянием туберкулёзной инфекции и ВИЧ-инфекции. Тем не менее, у мужчин отмечается достаточно устойчивая тенденция к его росту, которая отсутствует у женщин. Причины высокой вариабельности указанного показателя у женщин нуждаются в дальнейшем изучении.

Таким образом, в УИС России, несмотря на снижение заболеваемости туберкулёзом, отмечается рост распространённости ко-инфекции ТБ/ВИЧ, превышающий рост ВИЧ-инфекции. Это может быть связано с нарастанием числа поздних стадий ВИЧ-инфекции. Высокая заболеваемость ко-инфекцией ТБ/ВИЧ географически связана с наркотрафиком из Афганистана. Распространённость ТБ/ВИЧ в исправительных учреждениях у женщин растёт большими темпами, чем среди мужчин. Это привело к изменению гендерного соотношения больных ТБ/ВИЧ - в настоящее время находящиеся в исправительных учреждениях женщины болеют сочетанной патологией ТБ/ВИЧ также часто, как и мужчины. Среди больных туберкулёзом доля женщин с сочетанной патологией выше, чем доля мужчин в 2,2 раза. Необходим поиск новых мер профилактики ТБ/ВИЧ, в первую очередь – у женщин, находящихся в пенитенциарных учреждениях.

Примечание. Заболеваемость в целом по УИС рассчитывалась по отношению числа впервые выявленных больных (умноженное на 100 000) к сумме среднесписочного числа осужденных в исправительных учреждениях и числа вновь арестованных в следственных изоляторах. Распространённость в целом по УИС рассчитывалась по отношению числа больных, состоявших на окончание отчётного года (умноженное на 100 000) к среднесписочному числу подозреваемых, обвиняемых и осужденных. Заболеваемость в следственных изоляторах рассчитывалась как отношение числа больных, впервые выявленных в следственных изоляторах (умноженное на 100 000) к числу вновь арестованных. Заболеваемость в исправительных учреждениях рассчитывалась как число больных, выявленных в исправительных учреждениях (умноженное на 100 000) к среднесписочному числу осужденных, находящихся в исправительных учреждениях. Коэффициент корреляции между заболеваемостью туберкулёзом, ВИЧ-инфекцией и ТБ/ВИЧ по субъектам Российской Федерации рассчитывали по методу Спирмена (s).

Глава III

Представление проблемы туберкулёза и ВИЧ-инфекции в глобальном докладе ВОЗ. Результаты каскадного анализа оказания помощи больным с туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ. Принципы проведённого исследования по выявлению, диагностике и лечению пациентов с туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

С.А. Стерликов, В.Б. Галкин, Г.Ж. Ашенова, О.Г. Зырянова, М.А. Комкова, Ю.С. Кононенко, М.В. Лехляйдер, Б.М. Малиев, Н.Д. Пирогова, О.А. Подгайная, А.К. Свичарская, С.В. Смердин, А.Н. Стрелков, Е.А. Юхнова

ВОЗ ежегодно формирует доклад о глобальной борьбе с туберкулёзом. Формирование доклада производится на основании подаваемой странами-участниками ВОЗ (к которым относится и Российская Федерация) информации в виде стандартных форм глобального отчёта ВОЗ.

В рамках глобального доклада ВОЗ публикует информацию:

- об эпидемической ситуации ТБ/ВИЧ;
- о тестировании больных туберкулёзом на ВИЧ-инфекцию и мероприятиях по скринингу лиц, живущих с ВИЧ на туберкулёз;
- об охвате антиретровирусной терапией больных туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией;
- об исходах лечения больных (впервые выявленных, с рецидивом туберкулёза и с туберкулёзом, устойчивым к рифампицину) с ТБ/ВИЧ;
- о превентивной терапии туберкулёза у лиц, живущих с ВИЧ;
- о финансировании мероприятий по борьбе с ТБ/ВИЧ;
- о результативности мероприятий по борьбе с ТБ/ВИЧ (числе предотвращённых смертей).

Для этого ВОЗ собирает из стран-участников широкий спектр информации, которая служит для формирования указанных сведений. Большинство из этой информации отсутствует в стандартных формах федерального и отраслевого статистического наблюдения.

Информация о тестировании больных туберкулёзом на ВИЧ, выявления у них ВИЧ и назначения им антиретровирусной терапии собирается в рамках системы мониторинга, базирующейся на случаях, которые были зарегистрированы для лечения. Такая система реализована в Российской Федерации в виде журнала 03-ТБ/у «журнал регистрации больных туберкулёзом». Однако эта форма не содержит информации ни о тестировании случаев туберкулеза на ВИЧ, ни о выявлении ВИЧ-инфекции, ни о назначении им антиретровирусной терапии. Кроме того, данная система, вплоть до последнего времени (до издания информационного письма Минздрава России № 17-10-11893 от 22.09.2016 г.) была неполна – часть больных туберкулёзом, таких как иностранные граждане, лица БОМЖ и лица, не начавшие лечение, в отдельных субъектах Российской Федерации в неё не включались. Вместе с тем, именно эта система позволяла в соответствии с международными дефинициями учесть случаи лечения туберкулёза – впервые выявленные

и с рецидивом туберкулёза, и, с привлечением доверенных лиц центров СПИД провести анализ, касающийся выявления среди них больных ВИЧ-инфекцией, назначения им антиретровирусной терапии. Сбор указанных сведений был проведен в рамках запросов Минздрава России № 17-10/3726 от 09.06.17 и 17-10/3300 от 08.05.2018 г.

Всего в 2017 году поданы сведения о тестировании на ВИЧ 84 510 случаев туберкулёза (впервые выявленных и с рецидивом), что составляет 96,4% от общего числа случаев туберкулёза (впервые выявленных и с рецидивом), включенных в глобальный отчёт ВОЗ по туберкулёзу. В 2016 году аналогичный показатель составил 86,5%, что связано как с недостаточным откликом на сбор информации, так и с большим дефицитом сведений о случаях лечения в самой системе, базирующейся на случаях (информационное письмо Минздрава России № 17-10-11893 от 22.09.2016 г. фактически вступило в силу с IV квартала 2016 г, а централизованный контроль полноты включения случаев лечения в систему стал возможен только в 2017 году).

Подобный охват случаев туберкулёза тестированием на ВИЧ можно считать удовлетворительным. По данным глобального доклада ВОЗ по туберкулёзу [12, рис. 4.8], Российская Федерация относится к числу стран с высоким (75% и более) охватом тестированием больных туберкулёзом на наличие ВИЧ-инфекции. В целом в мире в 2016 году тестировалось на ВИЧ только 57% от зарегистрированных случаев (в 2015 – 55%).

Охват тестированием на ВИЧ случаев туберкулёза (впервые выявленных и с рецидивом туберкулёза) в гражданском здравоохранении был несколько выше такового для ФСИН России (97,4% и 94,4%, соответственно; $p < 0,01$), а охват тестированием случаев рецидива туберкулёза – несколько ниже, чем новых случаев туберкулёза (96,8% и 97,2%, соответственно; $p = 0,02$).

Положительные результаты тестирования на ВИЧ были получены в 19,3% случаев, что является достаточно высоким уровнем. По данным 2016 года, положительные результаты теста на ВИЧ в мире были получены в 13% случаев, а в наиболее поражённом ВИЧ африканском регионе – в 34% случаев [12].

Положительные результаты тестирования на ВИЧ у пациентов в системе ФСИН регистрировались существенно чаще, чем в системе гражданского здравоохранения (28,1% и 18,3%, соответственно; $p < 0,01$), а в случаях рецидива туберкулёза они регистрировались чаще, чем среди новых случаев туберкулёза (20,4% и 19,1%, соответственно; $p < 0,01$).

Антиретровирусная терапия (АРТ) была назначена 62,1% больных ТБ/ВИЧ (впервые выявленных и с рецидивом). Данный показатель является недостаточным. ВОЗ рекомендует проведение АРТ всем больным ТБ/ВИЧ в первые 8 недель лечения туберкулёза. По мировым данным 2016 года, АРТ была назначена 85% больным ТБ/ВИЧ (впервые выявленным и с рецидивом туберкулёза). В странах с высоким уровнем ТБ/ВИЧ АРТ в 2016 г. назначалась в 86% ТБ/ВИЧ. Тем не менее, ситуация представляется не настолько тревожной за счёт высокой выявляемости случаев туберкулёза и существенным охватом больных туберкулёзом тестированием на ВИЧ, поскольку, благодаря этому, ожидаемое число больных ТБ/ВИЧ близко к реальному их количеству. При сопоставлении же *ожидаемого* числа ТБ/ВИЧ с их реальным количеством, охват больных ТБ/ВИЧ АРТ в мире составляет 39% от ожидаемого числа больных ТБ/ВИЧ, а в странах высокого риска – около 50%.

Один из приёмов, позволяющих наглядно отразить работу системы выявления, диагностики и назначения лечения, является графический каскадный анализ, результаты которого представлены на графике (рис. 3.1).

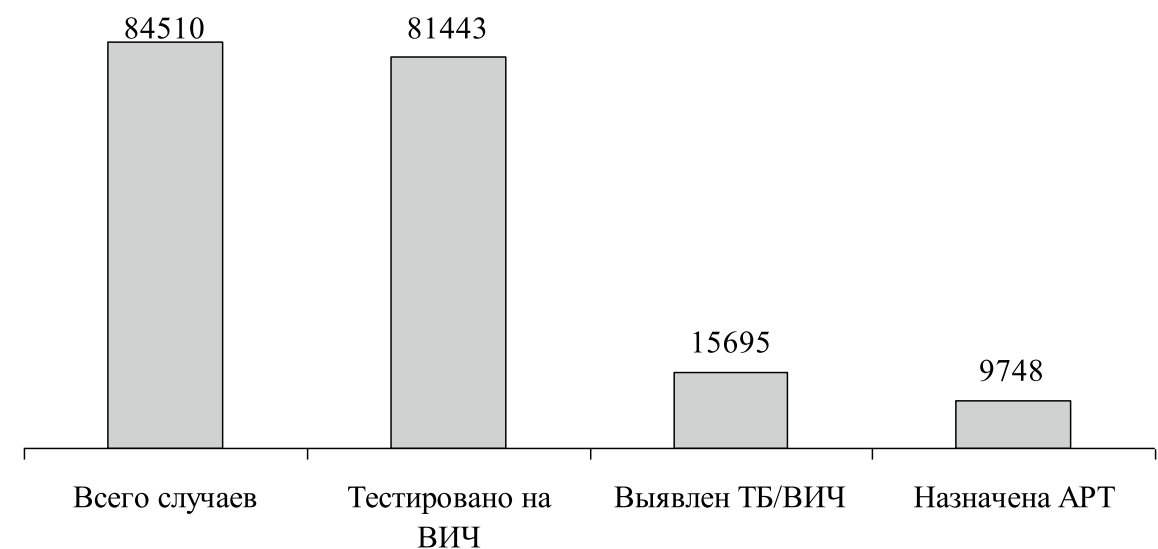


Рисунок 3.1. Каскад системы оказания помощи при ТБ/ВИЧ в Российской Федерации, 2017 г.

Другие важные данные, публикуемые в глобальных отчётах ВОЗ по туберкулёзу – это сведения об исходах лечения больных (впервые выявленных и с рецидивом туберкулёза), сочетанных с ВИЧ-инфекцией. Эти данные невозможно получить в результате сплошного наблюдения, в связи с чем они были получены в результате исследования репрезентативной выборки. Репрезентативная выборка была получена путём слияния нескольких типов данных. Небольшая часть из них (для шести субъектов Российской Федерации – пилотных участников тестирования эксплуатации Федерального регистра больных туберкулёзом – всего 74 случая ТБ/ВИЧ) была получена путём выгрузки стандартной формы № 8-ТБ из Федерального регистра больных туберкулёзом (т. 2000). Значительная часть данных, благодаря которой полученная выборка может считаться репрезентативной, была получена путём добровольного участия ряда субъектов Российской Федерации – республик: Карелия, Крым, Северная Осетия – Алания, Камчатского края, Иркутской (7 муниципальных образований), Московской, Новгородской, Смоленской, Тюменской, Челябинской областей, Ямало-Ненецкого АО, г. Севастополь. Указанные субъекты Российской Федерации прислали деперсонализированную выгрузку данных в определённом формате, позволяющем их анализировать.

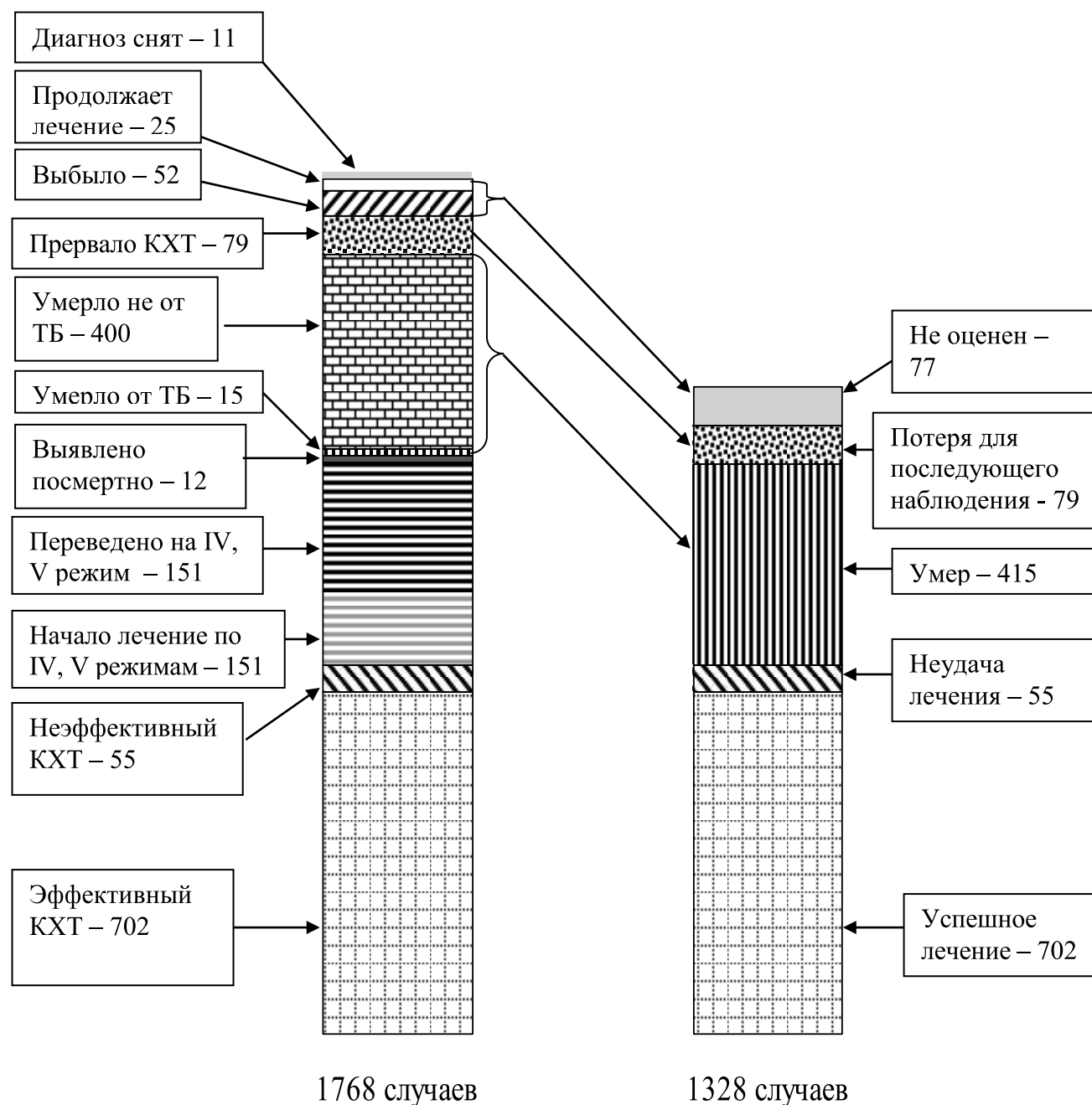


Рисунок 3.2. Формирование данных для глобального отчёта ВОЗ по результатам лечения случаев ТБ/ВИЧ в Российской Федерации из материала, полученного в ходе исследования.

Исходы лечения по МЛУ/ШЛУ-режимам (IV, V режимы химиотерапии), были исключены из сведений, подаваемых в глобальный отчёт ВОЗ в соответствии с правилами представления информации. Также исключены пациенты, у которых диагноз туберкулёза был снят. Умершие от туберкулёза и от других причин были представлены в виде общего числа умерших от всех причин, поскольку в глобальном отчёте ВОЗ причины смерти не разделяются. Исход «прервал курс химиотерапии» соответствовал исходу ВОЗ «потерян для последующего наблюдения». Пациенты с исходами «выбыл», а также продолжающие лечение, были поданы в глобальный отчёт как пациенты, исход курса химиотерапии которых не оценен.

Сопоставление исхода случаев лечения больных (впервые выявленных и с рецидивом туберкулёза) ТБ/ВИЧ в Российской Федерации (для больных, зарегистрированных для лечения в 2016 году) с исходами аналогичных больных в целом по всем регионам ВОЗ и по Европейскому региону ВОЗ (для больных, зарегистрированных в 2015 году) представлены на рисунке 3.2.

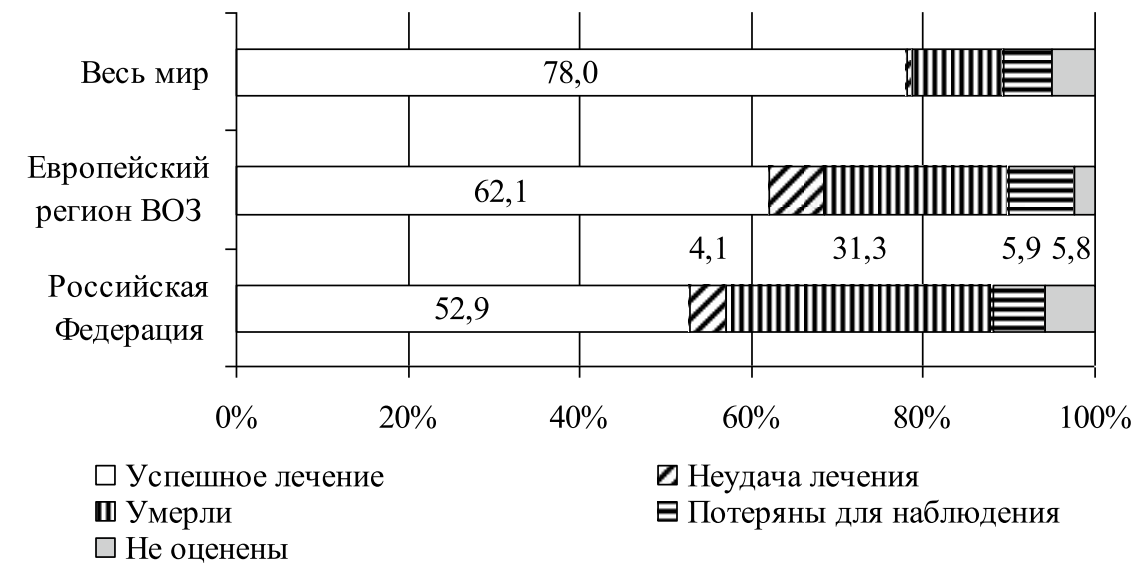


Рисунок 3.2. Исходы курса химиотерапии больных ТБ/ВИЧ в мире, Европейском регионе ВОЗ и в Российской Федерации.

Несмотря на рост доли больных с успешным лечением в Российской Федерации с 50,6% до 52,9%, значение этого показателя ниже чем в мире и европейском регионе ВОЗ в 2015 году. Частота неудач лечения в Российской Федерации ниже, чем в Европейском регионе ВОЗ, однако выше, чем во всём мире. Снижение результативности лечения отмечается за счёт большей летальности ТБ/ВИЧ, которые, тем не менее, умирают не от туберкулёза. Доля случаев прерывания курса химиотерапии в России, мире и европейском регионе ВОЗ сопоставима. Доля неоцененных исходов в России соответствует мировому показателю, однако вдвое выше, чем в европейском регионе ВОЗ.

Выявленные тенденции подтверждают целесообразность исследования причин недостаточной результативности лечения ТБ/ВИЧ в России. Данное исследование организовано и проведено Федеральным центром мониторинга противодействия распространению туберкулёза в Российской Федерации. Кроме случаев лечения, зарегистрированных в 2016 году, в исследование частично включены сведения о случаях лечения, зарегистрированных в 2015 году, во время подготовки первого издания монографии. Анализ двух годовых когорт позволил повысить мощность исследования. В зависимости от пропущенных данных, в каждое из исследований включалось различное число пациентов, однако, в целом, объём выборки репрезентативен для того, чтобы судить о генеральной совокупности с точностью не ниже 95% и погрешностью 5%. Результаты исследования пригодны для использования, как в клинической практике, так и для принятия управленческих решений.

Возрастные, гендерные и клинические особенности больных туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

С.А. Попов, В.Б. Галкин, Г.Ж. Ашенова, О.Г. Зырянова, М.А. Комкова, П.А. Милютина, Б.М. Малиев, О.В. Овсянкина, В.И. Панасюк, С.В. Петухова, О.А. Подгайная, А.К. Свичарская, А.Н. Стрелков, Е.А. Юхнова

Поскольку распределение по возрастным группам заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией имеют ярко выраженные отличия, соответственно, риск возникновения ко-инфекции ТБ/ВИЧ должен отражать эти особенности. Действительно, при сопоставлении групп больных туберкулезом с наличием ко-инфекции ТБ/ВИЧ (ТБ/ВИЧ+) и больных с негативным ВИЧ-статусом (ТБ/ВИЧ-) их возрастные характеристики существенно отличаются, как по медианному значению возраста, так и по амплитуде отклонения от неё. Результат сопоставления представлен на рис. 4.1 и, более детально, в таблице 4.1.

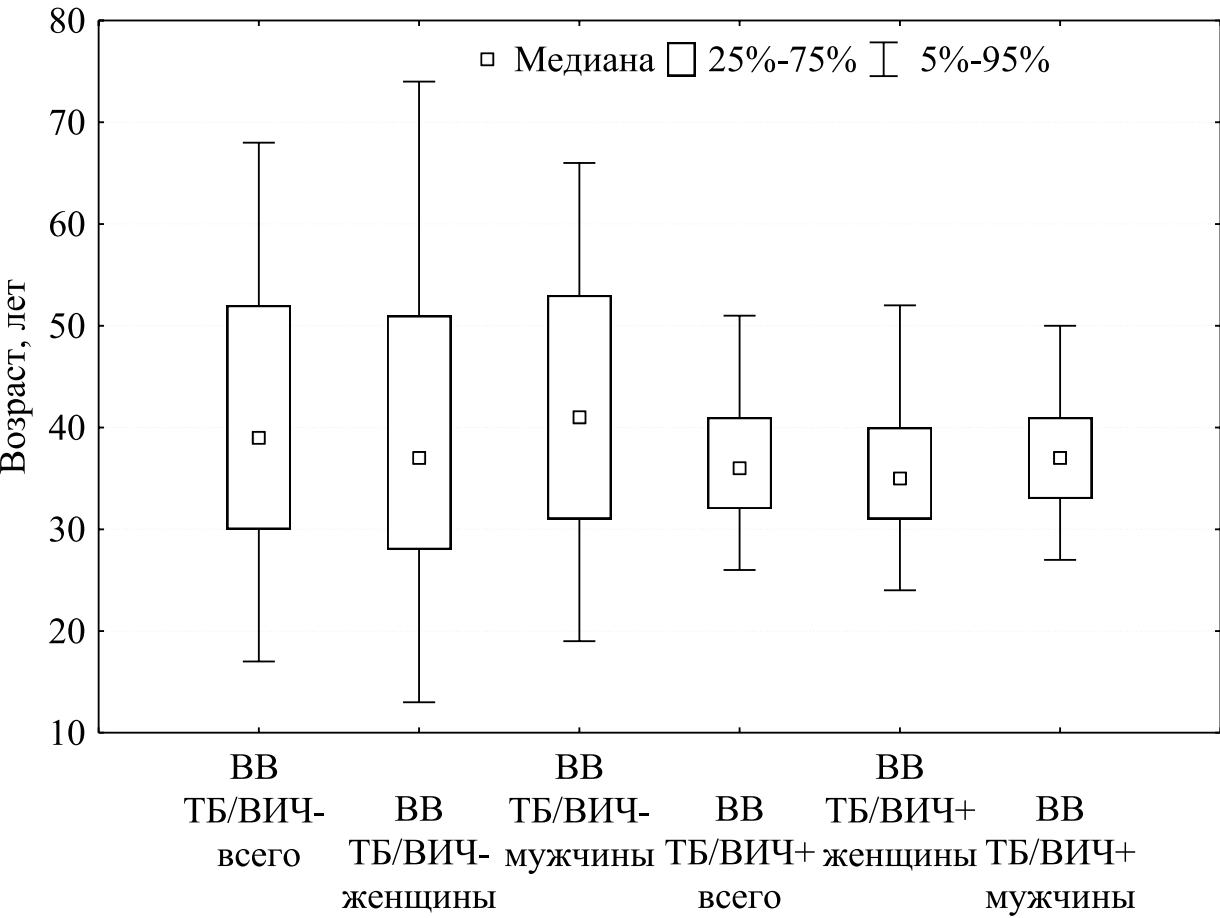


Рисунок 4.1. Распределение впервые выявленных больных с сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции (ВВ ТБ/ВИЧ+) и туберкулёзом без ВИЧ-инфекции (ВВ ТБ/ВИЧ-) по возрасту.

Анализ гендерных и возрастных характеристик впервые выявленных больных туберкулёзом и ко-инфекцией ВИЧ/ТБ (ВВ ТБ/ВИЧ+ и ВВ ТБ/ВИЧ-).

Группа больных	Абс. число	Перцентили							Среднее межквартильного интервала*
		2,5%	5%	25%	Медиана	75%	95%	97,5%	
ВВ ТБ/ВИЧ–	10024	8	17	30	39	52	68	76	11,0
ВВ ТБ/ВИЧ+	2098	23	26	32	36	41	54	56	4,5
Женщины, ВВ ТБ/ВИЧ–	3573	5	13	28	37	51	74	78	11,5
Женщины, ВВ ТБ/ВИЧ+	691	21	24	31	35	40	52	56	4,3
Мужчины, ВВ ТБ/ВИЧ–	6451	11	19	31	41	53	66	73	11,0
Мужчины, ВВ ТБ/ВИЧ+	1407	23	26	32	36	41	51	56	5,0

*полусумма интервала между 25% и 75% квантилями

В целом, как в среднем, так и в граничных значениях, впервые выявленные больные туберкулёзом с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ моложе аналогичных больных с негативным ВИЧ статусом. Медиана распределения в группе ТБ/ВИЧ+ имела значение 36 лет, граничные значения составили от младенческого возраста менее 1 года до 82 лет, а для ТБ/ВИЧ- медиана составила 39 года, а граничные значения от младенческого возраста менее 1 года до 93 лет. Возрастные рамки, в которых выявлялось коморбидное состояние, были более узкими по сравнению с контрольной группой (то есть, больными туберкулёзом без ВИЧ-инфекции). Показателем этого является межквартильный интервал, который у ТБ/ВИЧ+ больных был в два с половиной раза меньше, чем у больных ТБ/ВИЧ-. У больных ТБ/ВИЧ+ более половины всех значений находилась в пределах 26–36 лет для мужчин и 31–40 лет для женщин. Причём 98,6% больных с ко-инфекцией находились в трудоспособном возрасте, в то время как больных туберкулёзом с негативным ВИЧ статусом в трудоспособном возрасте было 82,3%.

Доля детей до 18 лет среди впервые выявленных больных туберкулёзом ко-инфекцией составила 1,4%, в то время как среди больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции она составила 5,6%. Доля лиц, старше трудоспособного возраста (>59 лет) среди впервые выявленных больных туберкулёзом с ко-инфекцией ВИЧ составила 1,1%, в то время как среди впервые выявленных больных туберкулёзом с негативным ВИЧ статусом она составила 13,3%. В среднем впервые выявленные больные туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией имели возрастное смещение распределения к более молодому возрасту. Причем женщины были моложе мужчин примерно на 2 года, а мужчины на 5 лет.

Отношение мужчин к женщинам у пациентов ТБ/ВИЧ- составило 2,8, а среди ТБ/ВИЧ+ пациентов – 2,0. Отношение шансов составило 1,1 при $p > 0,1$. Таким образом, если различия возрастных характеристик пациентов ТБ/ВИЧ+ и ТБ/ВИЧ- значимы, то гендерные различия среди впервые выявленных больных туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией и без неё несут незначительный вклад.

Для больных рецидивом туберкулёза также был проведён анализ возрастнo-половой структуры (рис. 4.2).

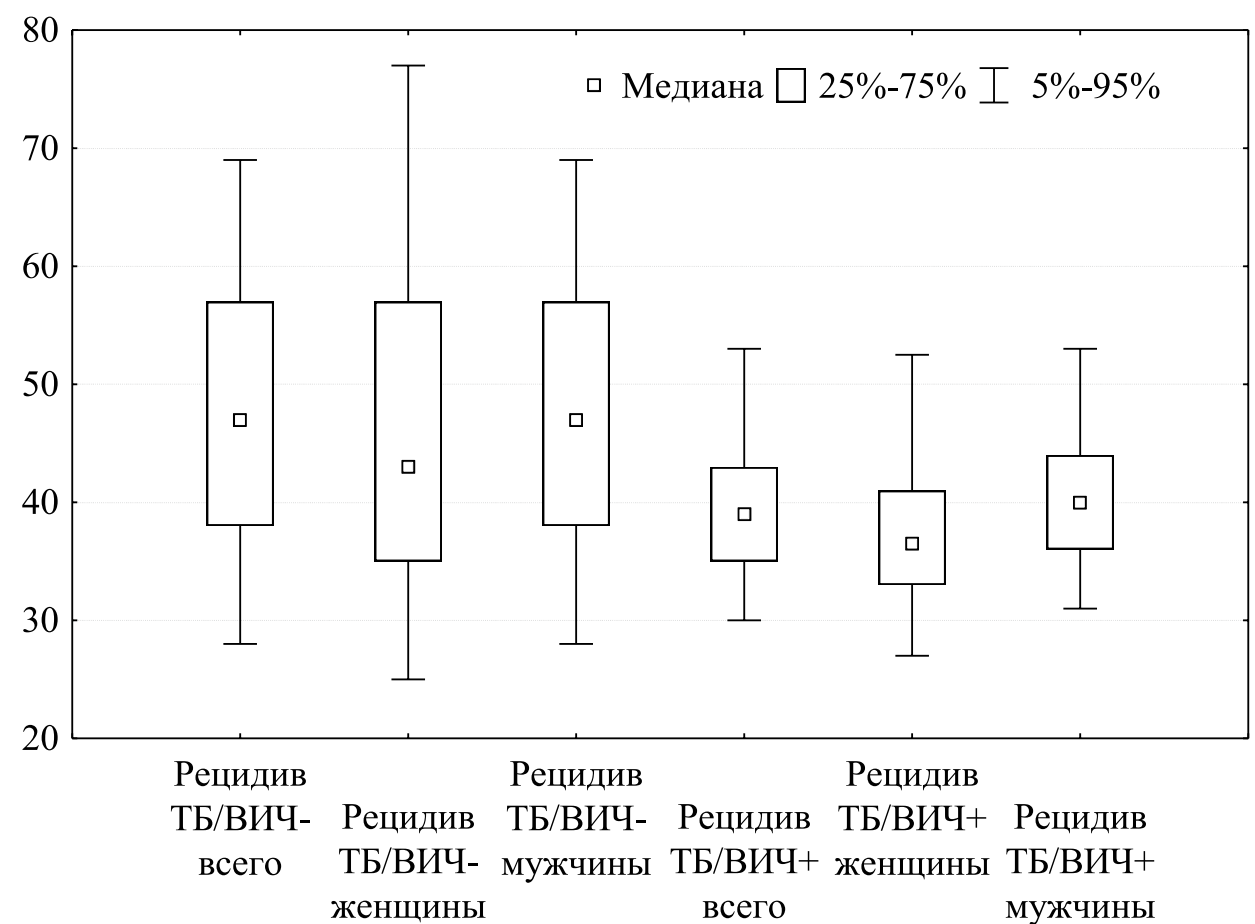


Рисунок 4.2. Распределение больных рецидивом туберкулёза с сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции (ВВ ТБ/ВИЧ+) и туберкулёзом без ВИЧ-инфекции (ВВ ТБ/ВИЧ-) по возрасту.

Таблица 4.2.

Анализ гендерных и возрастных характеристик больных с рецидивом туберкулёза и ко-инфекцией ВИЧ/ТБ (РТБ/ВИЧ+ и РТБ/ВИЧ-)

Группа больных	Абс. число	Перцентели							Среднее межквартильного интервала
		2,5%	5%	25%	Медиана	75%	95%	97,5%	
ТБ/ВИЧ–	1631	8	17	30	39	52	68	76	11,0
ТБ/ВИЧ+	386	23	26	32	36	41	51	56	4,5
Женщины, ТБ/ВИЧ–	409	5	13	28	37	51	74	78	11,5
Женщины, ТБ/ВИЧ+	80	21	24	31	35	40	52	56	4,3
Мужчины, ТБ/ВИЧ–	1222	11	19	31	41	53	66	73	11,0
Мужчины, ТБ/ВИЧ+	306	19	27	33	37	41	50	56	4,0

Как и для впервые выявленных больных туберкулёзом, для больных с рецидивом туберкулёза с ко-инфекцией был характерен более молодой возраст, в пределах более узкой возрастной группы.

Рецидивы туберкулёза у лиц старшего трудоспособного возраста без ко-инфекции составляли 19,3%. Случаи больных с рецидивом туберкулёза и с ко-инфекцией ВИЧ отмечались у лиц трудоспособного возраста в 98,5% случаев. Отношение мужчин к женщинам у больных рецидивом туберкулёза было выше, чем у впервые выявленных больных и составляло 3,0 (у РТБ/ВИЧ-) и 3,8 (у РТБ/ВИЧ+), т.е. гендерный состав больных рецидивом туберкулёза с ВИЧ инфекцией и без неё был несколько смещен в сторону мужского населения, однако мощность выборки женского состава была не вполне достаточно, чтобы говорить о явных сдвигах в популяции.

Кроме возраста и пола важной, подлежащей анализу рисков заболеваемости туберкулезом характеристикой, является место жительства пациента. Это связано с тем, что частота распространения туберкулёза и ВИЧ-инфекции среди городских и среди сельских жителей может существенно отличаться. У впервые выявленных больных ТБ/ВИЧ+ отношение городских жителей к сельским жителям составило 4,1, в то время как у впервые выявленных больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции оно было 2,2 (ОШ=1,9; $p<0,01$). У больных с рецидивом туберкулёза с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ отношение жителей города к жителям села составило 4,0, в то время как у аналогичных больных без ко-инфекции оно составило 2,0 (ОШ=2,0; $p<0,01$). Проживание в городе можно считать дополнительным фактором риска заболеваемости туберкулезом для больных ВИЧ-инфекцией.

Большинство исследований [1, 13, 16, 18, 19], в том числе – систематический обзор [10] показали, что у больных с ТБ/ВИЧ+ чаще, чем у больных ТБ/ВИЧ– возникает туберкулёз экстрапульмональных локализаций (в дефиниции ВОЗ к ним относят все формы туберкулёза, за исключением туберкулёзного поражения легких). При этом у таких больных реже определяется бактериовыделение, подтверждённое бактериоскопией мокроты, а также реже регистрируются деструктивные изменения в лёгочной ткани [13, 18, 19]. По данным настоящего исследования туберкулёз экстрапульмональных локализаций у больных ТБ/ВИЧ+ встречался в 1,6 раза чаще, чем у больных туберкулёзом без ВИЧ. При этом для мужчин данное соотношение составило 1,8, а для женщин – только 1,2.

Данные настоящего регистра позволяют разделить экстрапульмональные формы туберкулёза на туберкулёз плевры, внутригрудных лимфатических узлов, верхних дыхательных путей (респираторный экстрапульмональный туберкулёз – РЭТ) и туберкулёз экстра-респираторных локализаций (ТЭЛ).

РЭТ у больных ТБ/ВИЧ+ встречался в 1,7 раза чаще, чем у больных туберкулёзом без ВИЧ. Это было характерно как для мужчин (1,8 раза; $p<0,01$), так и для женщин (1,4 раза; $p<0,01$). Что касается ТЭЛ, то они встречались у больных ТБ/ВИЧ+ в 2,2 раза чаще, чем у больных туберкулёзом без ВИЧ. При этом у мужчин ТЭЛ встречался в 1,7 раза чаще ($p<0,01$), а у женщин с ТБ/ВИЧ+ ТЭЛ встречался почти столь же часто, как и у женщин, больных туберкулезом без ВИЧ ($p>0,1$).

Важной клинической характеристикой туберкулёза является наличие деструктивных изменений в лёгочной ткани (Сv) и бактериовыделения. Наличие деструктивных изменений было определено у 16163 больных с негативным ВИЧ-статусом и у 3663 больных с позитивным ВИЧ-статусом. Среди последних (в группе ТБ/ВИЧ+) мужчин было 2616, а женщин – 1046. Контрольной группой были 16163 больных туберкулёзом лёгких без ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-), из которых было 11213 мужчин и 4950 женщин.

Частота деструктивных изменений у пациентов с туберкулёзом лёгких с наличием (ТЛ/ВИЧ+) и отсутствием (ТЛ/ВИЧ-) ВИЧ-инфекции представлена на рис. 4.3.

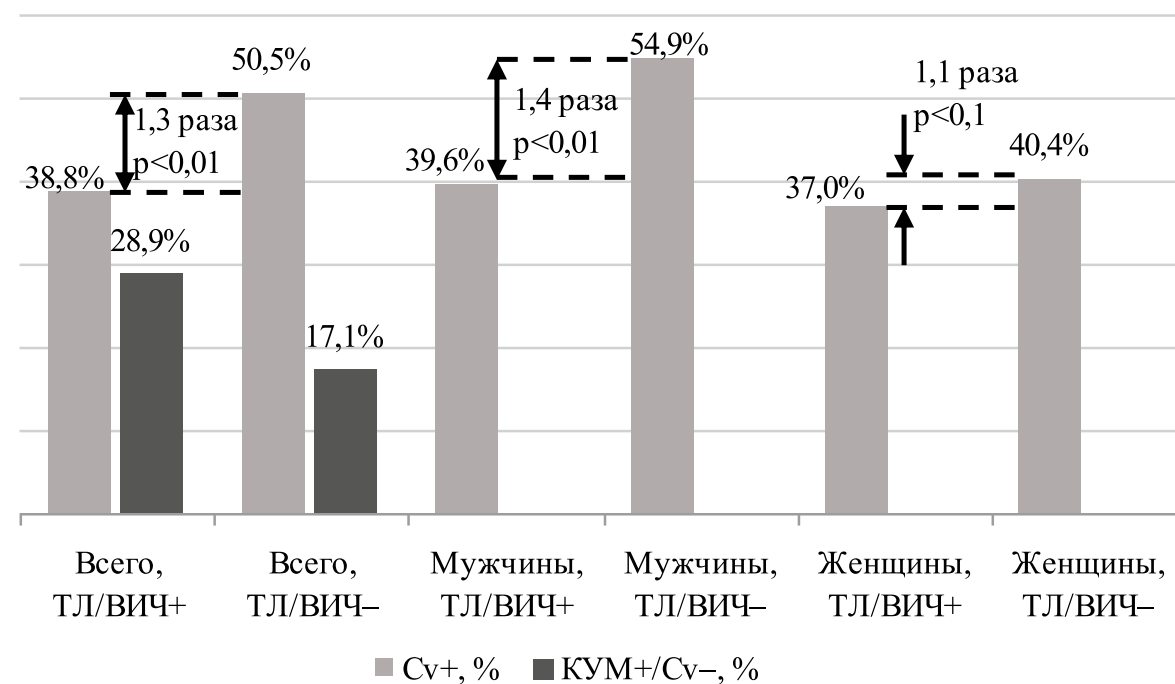


Рисунок 4.3. Частота деструктивных изменений у больных туберкулёзом лёгких (ТЛ) с ВИЧ-инфекцией (ТЛ/ВИЧ+) и без неё (ТЛ/ВИЧ-).

У впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких в сочетании с ВИЧ-инфекцией деструктивные изменения встречались в 1,3 раза реже, чем у аналогичных больных без ко-инфекции ВИЧ (ТЛ/ВИЧ-) – 38,8% и 50,5%, соответственно. Это соотношение было характерно для мужчин (у ТЛ/ВИЧ+ мужчин деструктивные изменения встречались в 1,4 раза реже, чем у ТЛ/ВИЧ- мужчин – 39,6% и 54,9%, соответственно), однако не характерно для женщин (1,1 раза – 37,0% и 40,4%, соответственно; $p>0,1$). Возможной причиной меньшей частоты деструктивных процессов у больных ТЛ/ВИЧ+ может быть особенность процесса воспаления у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, в которой характерные для туберкулезного воспаления завершающие этапы с запуском активного макрофагального ответа не формируются и деструктивные изменения не развиваются.

Для впервые выявленных больных (контрольная группа составила 9188 человек и исследуемая группа – 588 человек) основные соотношения параметров выявленных изменений в легких сохраняются (рис. 4.4). Однако все показатели в подгруппах больных ниже на 7–8%.

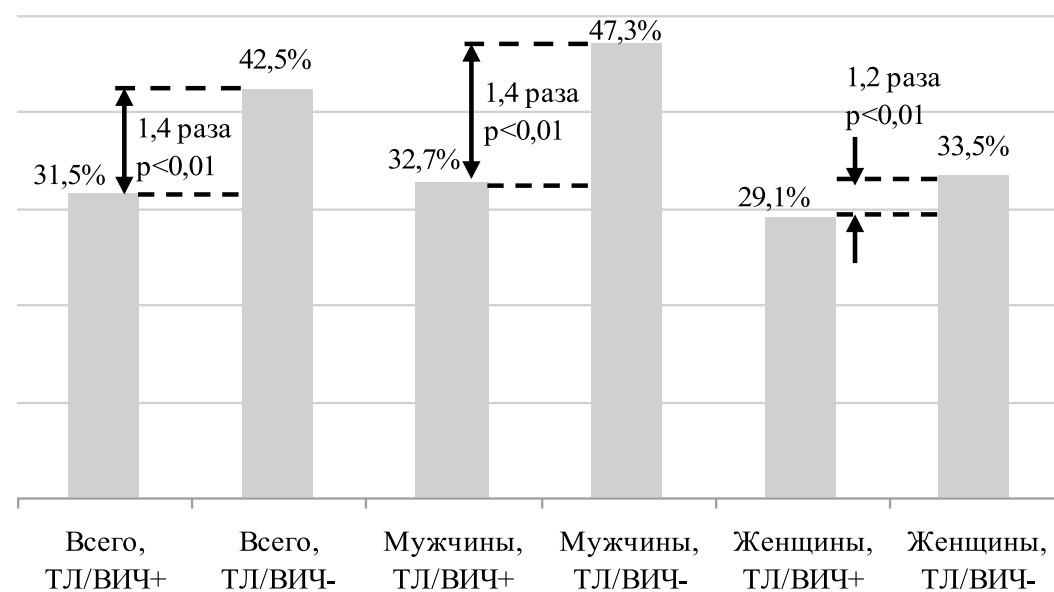


Рисунок 4.4. Частота деструктивных изменений у впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с ВИЧ-инфекцией и без неё.

Доля больных с бактериовыделением, подтверждённым методом бактериоскопии изучена для 3650 больных ТБ/ВИЧ+ и 15900 больных ТБ/ВИЧ- (рис. 4.5).

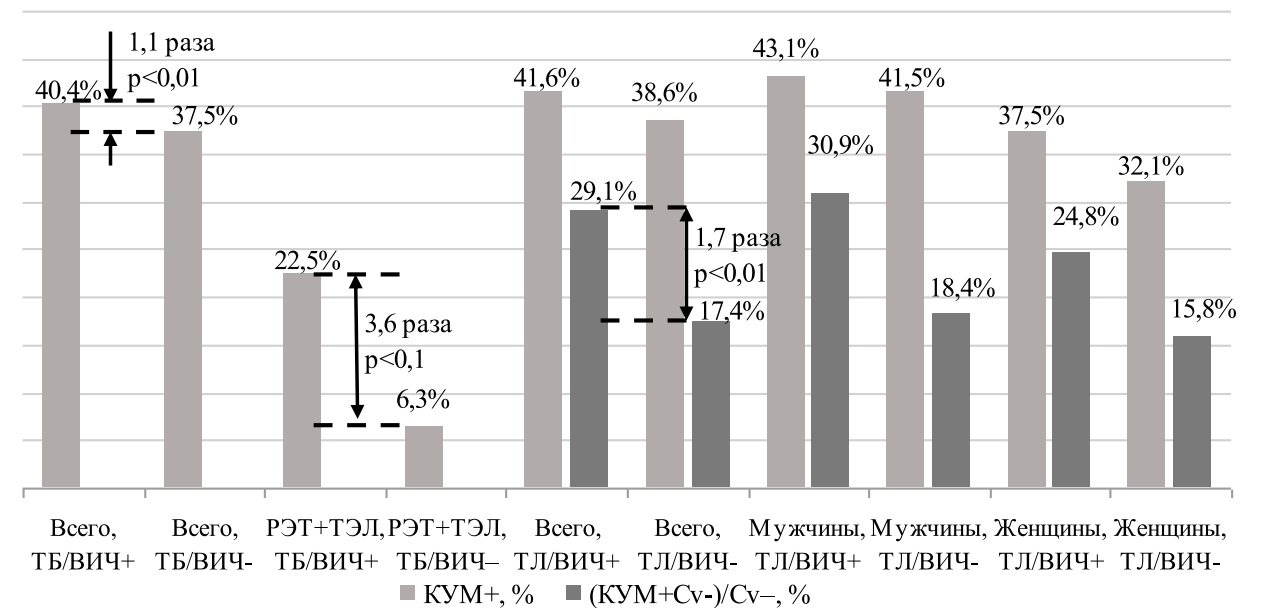


Рисунок 4.5. Частота бактериовыделения, определяемого методом бактериоскопии, у больных туберкулёзом лёгких с ВИЧ-инфекцией и без неё. На рис. ТЛ – туберкулез легких, РЭТ – респираторный экстрапульмональный туберкулёз, туберкулёз экстраплевральных локализаций.

Вопреки результатам ряда исследователей, бактериовыделение, в целом, у больных ТЛ/ВИЧ+ регистрировалось чаще, чем у больных ТЛ/ВИЧ-. Возможно, это является следствием неоднородности выборки по критерию активного выявления туберкулёза и целенаправленного поиска бактериовыделения у ВИЧ+ больных. Тем не менее, эти различия особенно заметны в случаях туберкулеза внелегочной локализации, у которых бактериовыделение наблюдалось чаще у ВИЧ+ больных в 3,6 раза (ОШ=4,41, $p<0,01$). При легочной локализации эта разница не столь велика, но статистически значима (ОШ 1,08, $p<0,001$). Примечательно, что у ВИЧ-инфицированных больных без деструкции легочной ткани бактериовыделение, определяемое методом микроскопии мокроты, наблюдалось в 1,7 раза чаще ($p>0,05$), чем у больных туберкулёзом легких с негативным ВИЧ-статусом, причем эта пропорция была приблизительно одинакова, как для мужчин, так и для женщин (рис. 4.5). Причины этого явления еще требуют своего изучения.

Мы провели сопоставление массивности бактериовыделения у больных ТЛ/ВИЧ+ и ТЛ/ВИЧ-, выделив относительно скудное бактериовыделение (от 1 до 9 КУМ в 100 полях зрения) и массивное бактериовыделение (3+, т.е. более 10 КУМ в 1 поле зрения). Больные ТЛ/ВИЧ+ отличались относительно более скудным бактериовыделением, которое встречалось в 1,2 раза чаще у больных ТЛ/ВИЧ+, чем у больных ТЛ/ВИЧ- (14,8% и 12,5% от всех бактериовыделителей с положительной бактериоскопией мокроты). Это было более характерно для мужчин, но не для женщин, у которых скудное бактериовыделение встречалось примерно одинаково часто как у ТЛ/ВИЧ+ (11,1%), так и у ТЛ/ВИЧ- (12,4%). Частота крайне массивного бактериовыделения у больных ТЛ/ВИЧ+ и ТЛ/ВИЧ- была сопоставимой (8,7% и 8,9% от всех бактериовыделителей, соответственно). Это положение не имело существенных различий по гендерному признаку: у бактериовыделителей-мужчин и женщин с ТЛ/ВИЧ+ крайне массивное бактериовыделение встречалось на 1-3% реже, чем у бактериовыделителей ТЛ/ВИЧ-.

Доля впервые выявленных больных с бактериовыделением, подтверждённым методом бактериоскопии изучена для исследуемой группы из 1853 больных туберкулезом легких ТЛ/ВИЧ+ и контрольной группы из 9066 больных ТЛ/ВИЧ–, в том числе соответственно по группам ТЛ/ВИЧ+ и ТЛ/ВИЧ–: у мужчин – 1249 и 5939, у женщин – 604 и 3127, (рис. 4.6).

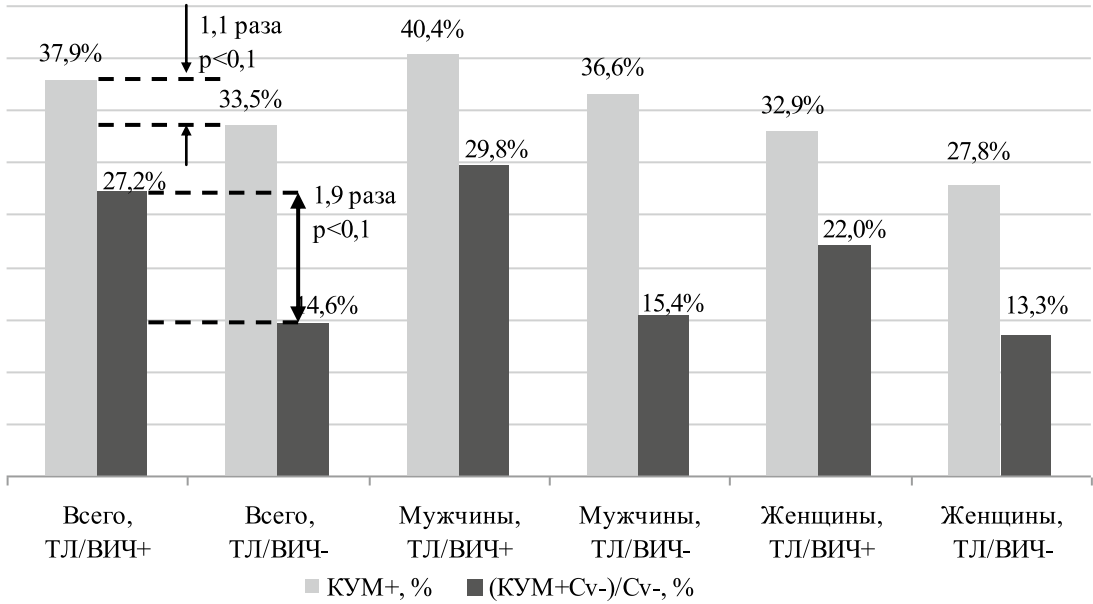


Рисунок 4.6. Частота бактериовыделения по микроскопии у впервые выявленных больных туберкулезом лёгких с ВИЧ-инфекцией и без неё

Как и в общем случае, бактериовыделение преобладало в группах больных с ВИЧ+ статусом. Однако тенденция к бактериовыделению при отсутствии деструкции легочной ткани еще более ярко высветилась. Соотношение этого показателя в данной подгруппе с ВИЧ+ (Кум+/Сv–) практически во всех группах больных туберкулезом легких превышало таковой почти в 2 раза по отношению к аналогичной подгруппе больных с ВИЧ–. Это касалось как женщин, так и мужчин (рис.4.6)

Развитие молекулярно-генетических методов и их применение на практике дало свои позитивные плоды в верификации диагноза туберкулеза. На основе набранного регистра данных мы изучали вклад этого метода в выявление туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных. Всего в контрольной группе было 1324 больных (ТБ/ВИЧ+) всех локализаций и форм, а также групп учета, у которых имелись одновременные записи по молекулярной диагностике (МГМ), микроскопии и рентгенологические данные. В контрольной группе было 5531 человек с теми же характеристиками.

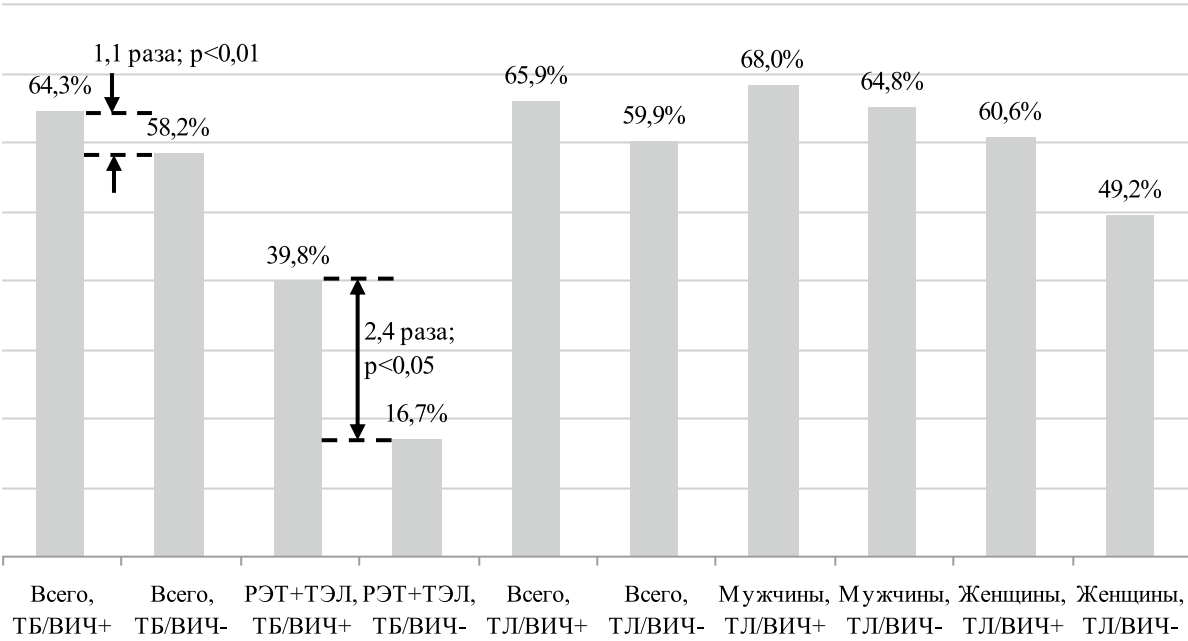


Рисунок 4.7. Частота выявления ДНК МБТ, определяемого молекулярно-генетическими методами, у больных туберкулезом лёгких с ВИЧ-инфекцией (ТЛ/ВИЧ+) и без неё (ТЛ/ВИЧ-). На рис. ТЛ – туберкулез легких, РЭТ – респираторный экстрапульмональный туберкулез, туберкулез экстраплевральных локализаций.

По сравнению с микроскопией, МГМ позволяют в полтора раза чаще верифицировать диагноз этиологически (рис. 4.7). Это относится как контрольной (ТБ/ВИЧ-), так и изучаемой (ТБ/ВИЧ+) группе. Правда, в общем случае и при легочной локализации, разница по выявлению между группами невелика, и составляет всего 6% (10% прирост) в абсолютных величинах. Однако, что касается внелегочной локализации туберкулеза, то среди этих больных МГМ позволяют почти в 2,5 раза чаще верифицировать диагноз туберкулеза (ОШ=3,28, p<0,05). При легочной локализации процессов несколько больший прирост результативности дает МГМ-диагностика у женщин – на 11,4%. Наибольший эффект от применения МГМ методов дает использование их для больных, у которых нет деструкции лёгочной ткани, и в тех случаях, когда микроскопия отрицательна. Среди этой группы больных, трудно поддающихся дифференциальной диагностике, МГМ можно настоятельно рекомендовать, так как они дают существенный прирост в определении достоверного диагноза (рис. 4.8). Примечательно, что в группе больных, у которых отсутствуют выраженные рентгенологические признаки деструкции легочной ткани, а микроскопия КУМ также отрицательная, молекулярно-генетические методы дают до 20% позитивных результатов выявления ДНК МБТ. Для ВИЧ-инфицированных больных это особенно актуально. Так, для женщин с ТБ/ВИЧ+ выявление МБТ посредством МГМ почти в два раза результативнее, чем для группы с ТБ/ВИЧ-.

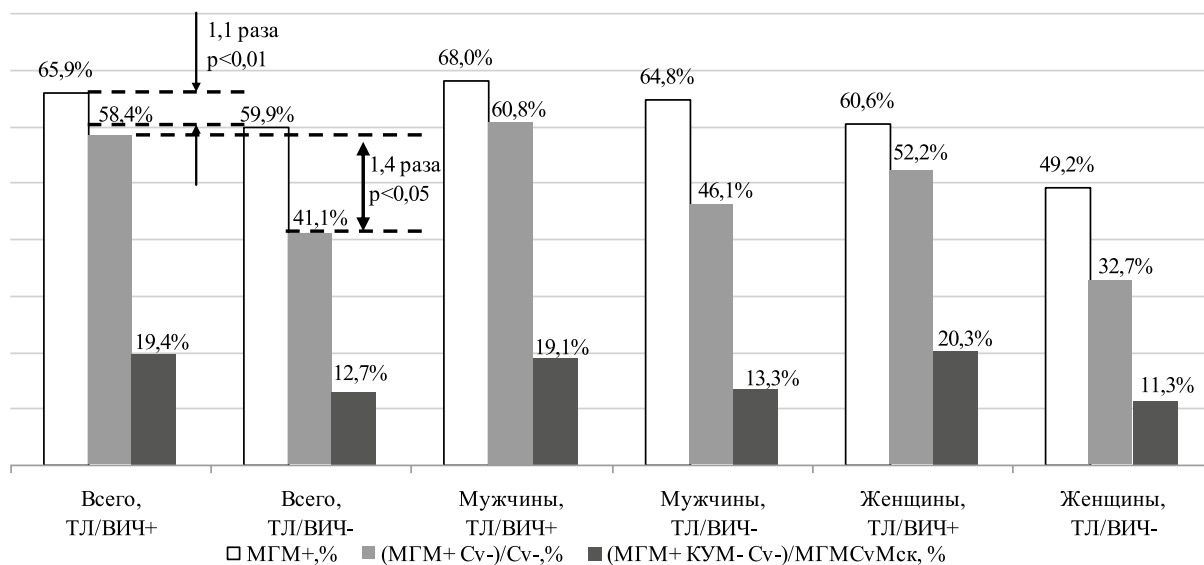


Рисунок 4.8. Частота выявления ДНК МБТ, определяемого молекулярно-генетическими методами, у больных туберкулёзом лёгких с ВИЧ-инфекцией (ТЛ/ВИЧ+) и без неё (ТЛ/ВИЧ-). На рис. ТЛ – туберкулез легких, МГМ – молекулярно-генетические методы, Св – деструкция легочной ткани, Мск – данные микроскопии.

Для оценки эффективности использования МГМ с целью верификации диагноза, в исследование отобрали группы больных, имеющие записи по всем методам исследований, а также с указанием типа места проживания: город или село (рис. 4.8). Выборка в контрольной группе (ТБ/ВИЧ-), проживающей в сельской местности, составила 1000 человек, а основной (ТБ/ВИЧ+) – 180. Для жителей городов, соответствующие выборки составили 2273 и 767 пациентов.

Применение МГМ для этиологической верификации диагноза туберкулеза (в наших данных это практически все больные с туберкулезом легких) давало больше положительных результатов у больных ТБ/ВИЧ+ независимо от места их проживания.

Однако у пациентов, проживающих в сельской местности, доля положительных результатов МГМ достигала 76,1%, в то время как у городских пациентов она была несколько ниже – 67,1%. Результаты микроскопии на КУМ в этих группах имеют близкое распределение: для впервые выявленных больных туберкулезом с ВИЧ-негативным статусом среди горожан позитивный результат микроскопии имеют 30,7%, то для сельских жителей – 36,1%. Для больных с позитивным ВИЧ статусом – 34,7% и 38,8%, соответственно. Это позволяет сделать вывод о том, что большая результативность МГМ у сельских жителей объясняется более поздней диагностикой туберкулеза у них.

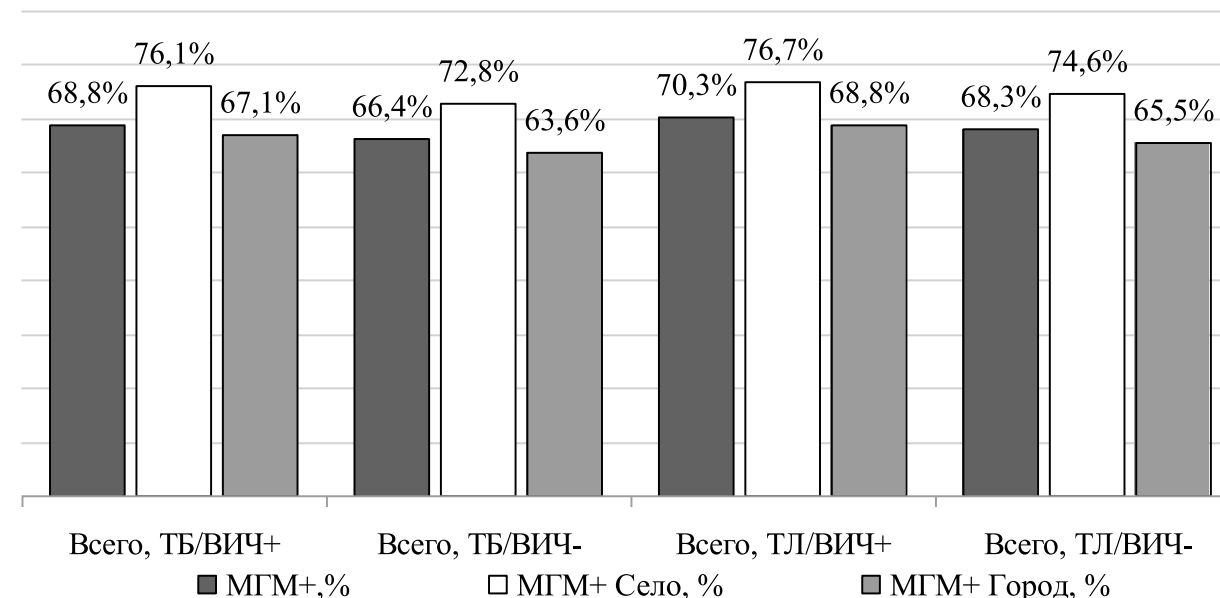


Рисунок 4.9. Частота выявления ДНК МБТ среди городского и сельского населения, определяемого молекулярно-генетическими методами, у больных туберкулёзом всех локализаций с ВИЧ-инфекцией (ТЛ/ВИЧ+) и без неё (ТЛ/ВИЧ-). На рис. ТЛ – туберкулез легких, МГМ – молекулярно-генетические методы, Св – деструкция легочной ткани, Мск – данные микроскопии.

Бактериовыделение, выявляемое при культуральной диагностике, у больных ТЛ/ВИЧ+ встречалось несколько чаще (на 11,5%), по сравнению с больными ТЛ/ВИЧ-. У впервые выявленных больных с ТЛ/ВИЧ+ (как у мужчин, так и у женщин) культуральная диагностика давала на 15,3% больше положительных результатов, чем у ТЛ/ВИЧ-. Бактериовыделение, определяемое только культуральным методом, среди других методов наблюдалось в 5,5% случаев при ВИЧ- статусе и в 6,9% при туберкулезе легких в коморбидном состоянии с ВИЧ-инфекцией. Результаты, когда микроскопия давала положительные результаты при отрицательном посеве, не превышали 2% во всех случаях без существенных различий по группам больных и гендерному признаку (рис.4.10).

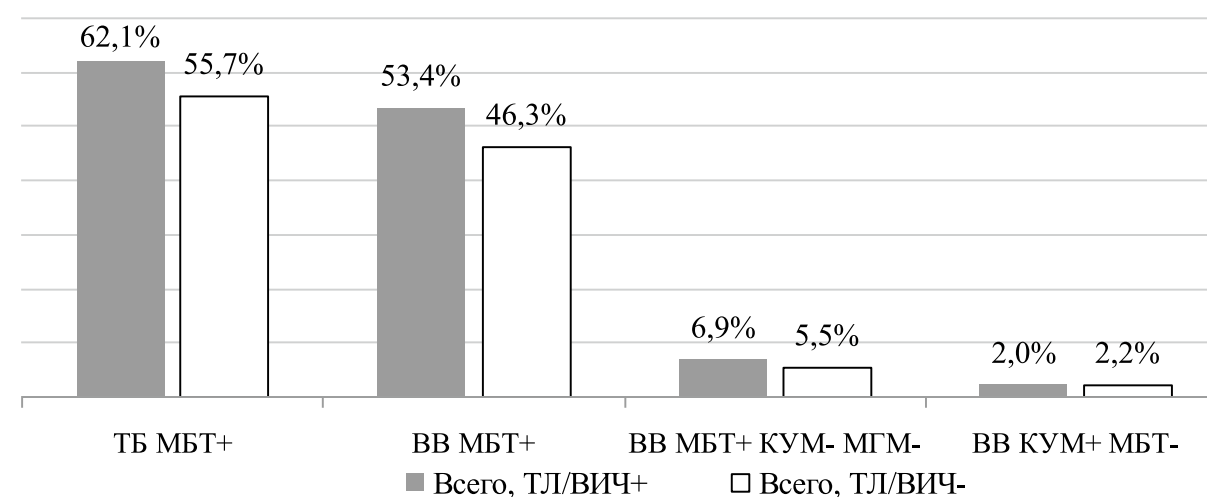


Рисунок 4.10. Частота выявления МБТ культуральными методами, у больных туберкулёзом легких всех регистрационных групп (ТБ МБТ+) и впервые выявленных с ВИЧ-инфекцией и без неё, %.

В заключение, можно сказать, что для больных с сочетанным заболеванием ВИЧ-инфекцией и туберкулезом характерно выявление туберкулёза в более молодом, трудоспособном возрасте с крайне редким поражением детей и лиц, старше пенсионного возраста, нежели для пациентов с негативным ВИЧ-статусом.

В целом, женщины заболевают в более молодом по сравнению с мужчинами возрасте, как при наличии ВИЧ-инфекции, так и без неё. Соотношение между мужчинами и женщинами у больных туберкулезом (впервые выявленных и с рецидивом туберкулёза) с ко-инфекцией такое же, как и у всех больных туберкулезом.

У больных туберкулезом, проживающим в городе, доля ко-инфекции ТБ/ВИЧ среди всех больных туберкулезом выше, чем у больных туберкулезом, проживающих в сельской местности.

Деструктивные изменения у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией встречаются в 1,3 раза реже, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции; это в полной мере характерно для мужчин, однако не характерно для женщин. Данная закономерность характерна для всех регистрационных групп.

Бактериовыделение, определяемое методом бактериоскопии мокроты, несколько чаще определялось у больных туберкулезом лёгких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, чем и у аналогичных больных без ВИЧ-инфекции. Аналогичные результаты дают и другие лабораторные методы (культуральные, молекулярно-генетические). При этом максимальную эффективность показывают молекулярно-генетические методы, у которых в целом результативность превышает 65%. Характерно, что эти методы показывают наиболее высокую результативность при обследовании сельских жителей, у которых частота выявления ДНК МБТ достигает 76%. Для больных с ВИЧ-инфекцией было характерно несколько более скудное бактериовыделение (до 9 КУМ в 100 полях зрения). Крайне массивное бактериовыделение (3+) среди мужчин-бактериовыделителей с ВИЧ-инфекцией встречалось реже, чем у мужчин-бактериовыделителей без ВИЧ-инфекции, однако у женщин отмечалась обратная ситуация. Также у больных с туберкулезом лёгких и ВИЧ-инфекцией несколько чаще встречалось скудное бактериовыделение, определяемое только при культуральной диагностике, но не регистрируемое при бактериоскопии.

Для обследования ВИЧ-инфицированных больных с целью диагностики туберкулеза при отсутствии деструктивных изменений в легких достаточно эффективными оказываются молекулярно-генетические методы, дающие более 50% позитивных результатов как для ВИЧ-позитивных, так и для ВИЧ-негативных больных. В этих же случаях показано использование и микроскопии, дающее до 20% позитивных результатов среди ВИЧ-позитивных больных и до 13% для ВИЧ-негативных. Все методы лабораторной диагностики показывают существенно большую результативность при обследовании ВИЧ+ больных и больных туберкулезом внелегочных локализаций. В этих случаях эффективность лабораторной диагностики почти в 3 раза выше, чем у больных без ВИЧ-инфекции.

Глава V

Лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза у больных туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

В.Б. Галкин, Г.Ж. Ашенова, О.Г. Зырянова, М.А. Комкова, П.А. Милютина, Б.М. Малиев, О.В. Овсянкина, О.А. Подгайная, А.К. Свичарская, А.Н. Стрелков, В.В. Тинькова, Е.Г. Фролов, Е.А. Юхнова

Высокую частоту выявления лекарственно-устойчивого возбудителя туберкулёза у больных с ТБ/ВИЧ отмечают многие исследователи. Первые случаи туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) были выявлены именно у больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией [15]. В настоящее время отмечается влияние ко-инфекции ТБ/ВИЧ уже на распространение туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ) [11]. Широкое внедрение молекулярно-генетических экспресс-методов выявления устойчивости к рифампицину (РУ) привело к выделению группы пациентов с устойчивостью к рифампицину как маркера МЛУ для своевременного назначения адекватного режима химиотерапии [8].

Повышенная частота лекарственно-устойчивого туберкулёза связана с целым рядом факторов:

- специфическими условиями социальной среды, создающей условия для инфицирования лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителя от находящихся в этой среде больных туберкулёзом, ранее безуспешно лечившихся от туберкулёза или прерывавших лечение;
- нозокомиальной инфекцией у иммунокомпрометированных лиц;
- психологическими особенностями личности, которые ранее способствовали инфицированию ВИЧ, обуславливающими недостаточную приверженность пациента к лечению.

Возможно также влияние иных факторов, способствующих развитию лекарственной устойчивости возбудителя у иммунокомпрометированных лиц; например – неполноценная профилактика туберкулёза с использованием изониазида и рифампицина, повышенная частота применения фторхинолонов по поводу характерных для ВИЧ-инфекции заболеваний ЛОР-органов и пр.

Нашей целью было изучение лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией и без неё. Критерием включения в исследование было наличие положительного результата культуральной диагностики мокроты и результата теста на лекарственную чувствительность.

Первичная лекарственная устойчивость, прежде всего, зависит от условий социальной среды, создающей условия для инфицирования лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителя, в то время как на развитие приобретенной лекарственной устойчивости значительное влияние оказывает отсутствие приверженности больного к лечению, что также тесно связано с социальными факторами. Для изучения лекарственной устойчивости анализированы сведения о 11575 больных туберкулёзом (11405 больных туберкулёзом лёгких, 146 – туберкулёзом органов дыхания других локализаций и 24 – внелегочным туберкулёзом), у которых имелись сведения о результатах теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) возбудителя к противотуберкулёзным препаратам. Основную

группу составили 2009 больных туберкулёзом с наличием ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ+): 1464 мужчин и 535 женщин; в возрасте до 24 лет – 37, 25-34 года – 639, 35-44 года – 1023, 45-54 года – 227, 55 лет и старше – 73, отсутствовали данные о возрасте у 10 человек. У 1010 больных основной группы был зарегистрирован впервые выявленный туберкулёз, у 217 – рецидив туберкулёза. 782 больных основной группы получали повторные курсы химиотерапии (КХТ), в том числе 578 после неэффективного (ПНЭ). В контрольную группу вошли 9566 больных ТБ без ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-): 7192 мужчин и 2374 женщины (таблица 5.1).

Таблица 5.1

Возрастная и гендерная характеристика основной и контрольной групп.

Группы пациентов		Абс. число	Возрастные группы (лет)						Пол	
			< 24 лет	25-34 г.	35-44 г.	45-54 г.	> 54 лет	н.д.	Мужчины	Женщины
Всего больных туберкулёзом	ВИЧ+	2009	37	639	1023	227	73	10	1474	535
	ВИЧ-	9566	565	2227	2700	2001	1950	123	7192	2374
Впервые выявленные больные туберкулёзом	ВИЧ+	1010	21	370	473	103	36	7	711	299
	ВИЧ-	4911	340	1228	1239	999	1030	75	3532	1379
Больные рецидивом туберкулёза	ВИЧ+	217	2	45	130	29	10	1	173	44
	ВИЧ-	986	23	151	294	234	271	13	798	188
Больные с повторными КХТ	ВИЧ+	782	14	224	420	95	27	2	590	192
	ВИЧ-	3669	202	848	1167	768	649	35	2862	807
в том числе после неэффективного КХТ	ВИЧ+	578	10	156	319	70	22	1	433	145
	ВИЧ-	2800	178	627	882	573	529	11	2170	630

Результаты ТЛЧ у впервые выявленных больных туберкулёзом и у больных с рецидивом туберкулёза представлены на рис. 5.1.

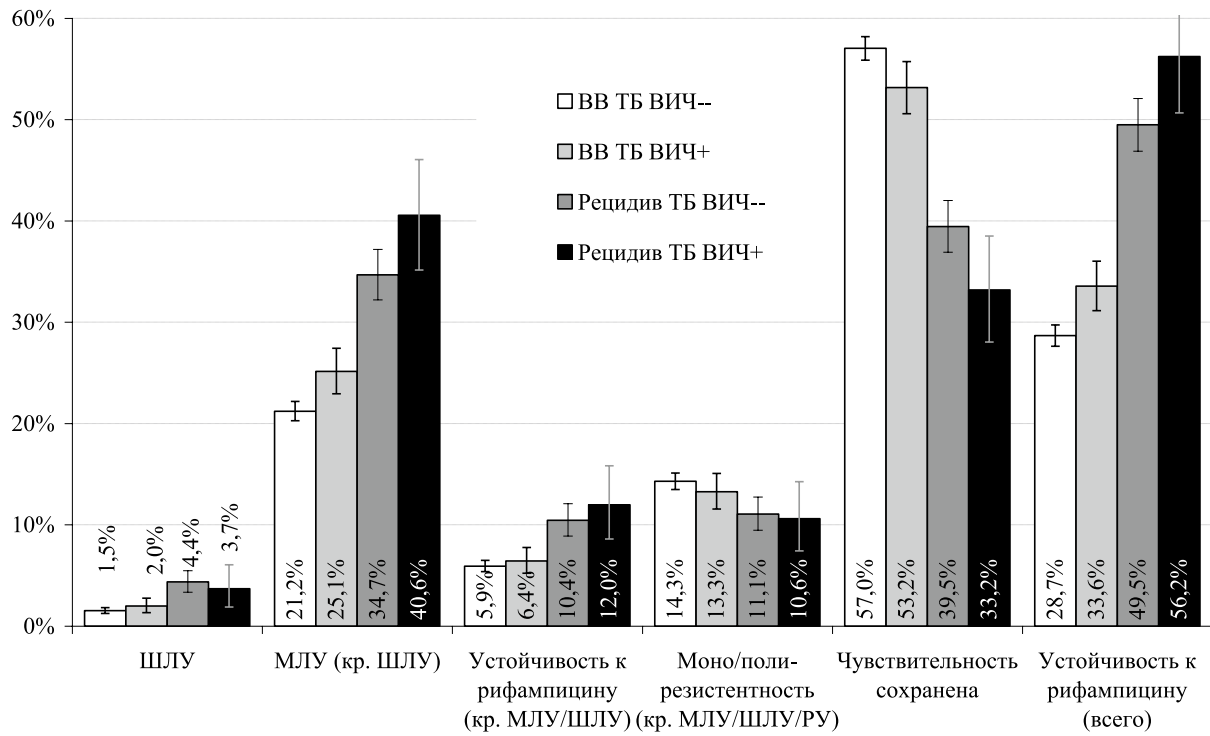


Рисунок 5.1. Результаты ТЛЧ у больных туберкулёзом (впервые выявленных и с рецидивом) при наличии и отсутствии ВИЧ-инфекции.

Отмечается повышение частоты выявления МЛУ МБТ (без учета ШЛУ МБТ) при наличии ВИЧ-инфекции.

Подтверждена зависимость частоты выявления лекарственной устойчивости как минимум к рифампицину от наличия ВИЧ-инфекции. У впервые выявленных больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции она составила 28,7%, а у больных с рецидивом туберкулёза – 49,5%, в то время как при наличии ВИЧ-инфекции она была достоверно выше: 33,6% и 56,2%, соответственно ($p<0,05$).

Первичная МЛУ МБТ (без учета ШЛУ) у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции составила 21,2%, а при ее наличии она была достоверно выше: 25,1% ($p<0,05$). У больных с рецидивом туберкулёза соответственно 34,7% и 40,6% ($p>0,05$). ШЛУ МБТ в этих группах наблюдалась в 1,5% – 3,7% случаев ($p>0,05$). Соответственно при наличии ВИЧ-инфекции снижалась и доля больных с сохраненной чувствительностью МБТ: среди впервые выявленных больных ТБ/ВИЧ+ их доля составила 53,2%, а среди рецидивов ТБ/ВИЧ+ – лишь 33,2%.

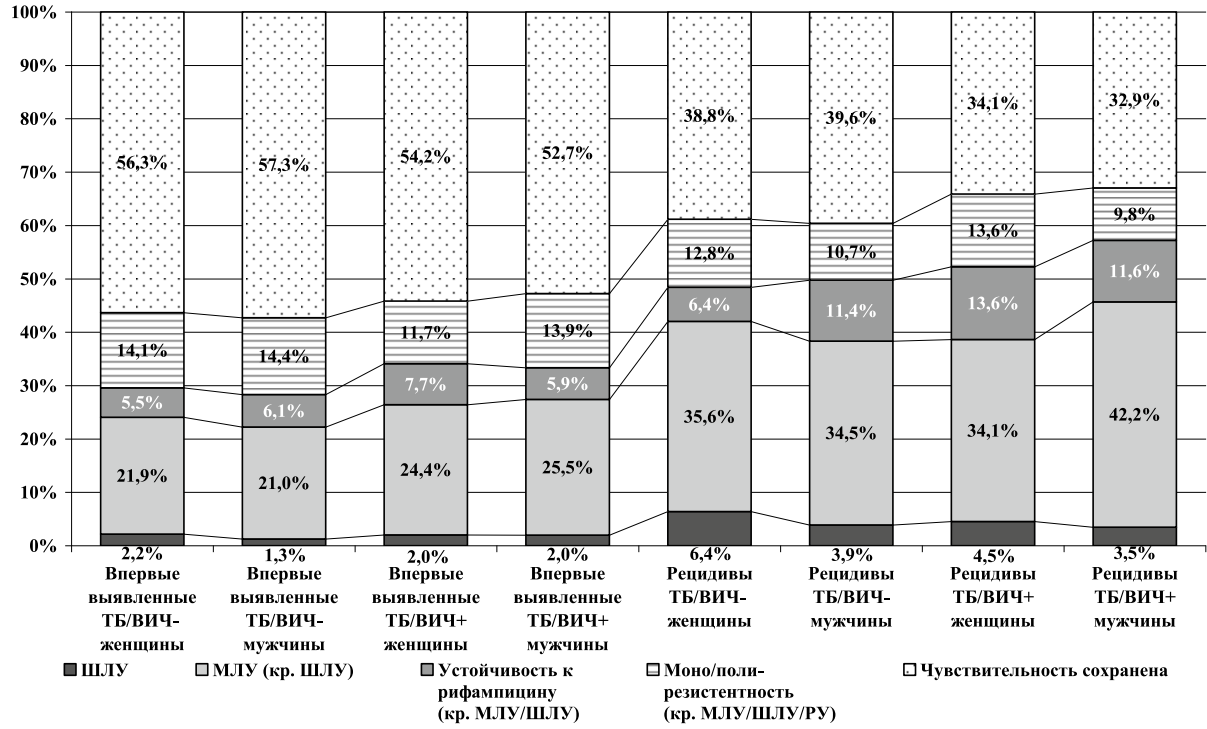


Рисунок 5.2. Результаты ТЛЧ у впервые выявленных больных туберкулёзом и с рецидивом туберкулёза при наличии и отсутствии ВИЧ-инфекции в гендерных подгруппах.

На рис. 5.2 представлены результаты ТЛЧ в гендерных подгруппах у впервые выявленных больных и больных с рецидивом туберкулёза при наличии и отсутствии ВИЧ-инфекции, Статистическая значимость различий частоты наблюдения устойчивости к рифампицину в основных и контрольных группах $p<0,05$ отмечена только среди мужчин: среди впервые выявленных ТБ/ВИЧ- – 28,3% и ТБ/ВИЧ+ – 33,3%, а среди рецидивов соответственно: 49,7% и 57,2%.

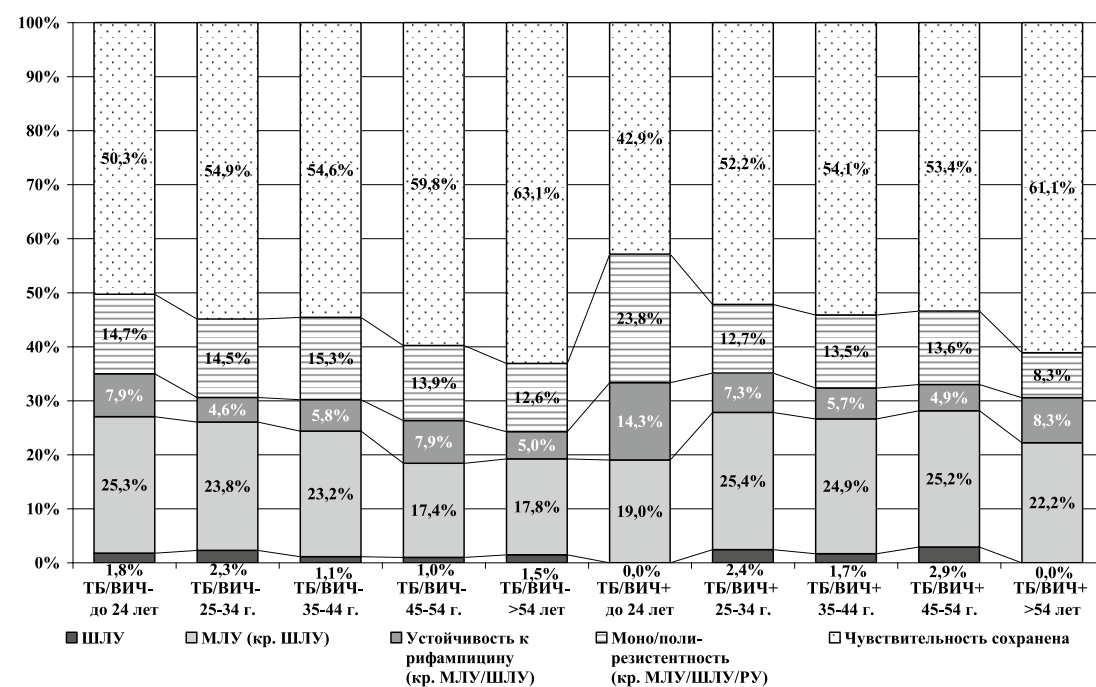


Рисунок 5.3. Результаты ТЛЧ у впервые выявленных больных туберкулёзом при наличии и отсутствии ВИЧ-инфекции в возрастных группах.

В возрастных подгруппах у впервые выявленных больных (рис. 5.3) в группе ТБ/ВИЧ- отмечается тенденция снижения с возрастом доли пациентов с устойчивостью к рифампицину с 35,0% в возрасте до 24 лет до 24,3% в возрасте старше 54 лет и соответственно роста доли пациентов с сохраненной чувствительностью МБТ с 50,3% до 63,1% ($p<0,01$). При рецидивах отмечена похожая тенденция с изменением аналогичных показателей соответственно с 65,2% до 42,8% и с 21,7% до 44,3% ($p<0,05$).

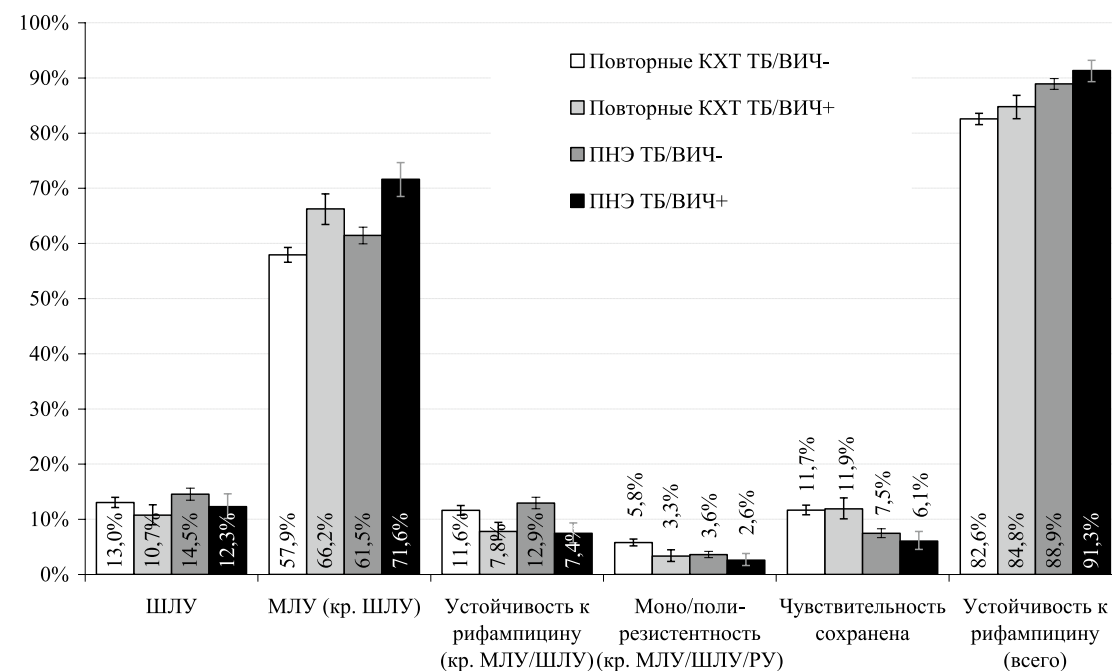


Рисунок 5.4. Результаты ТЛЧ у больных туберкулёзом в случаях повторного лечения, в том числе после неэффективного курса химиотерапии (ПНЭ), при наличии и отсутствии ВИЧ-инфекции.

В случаях повторного лечения лекарственная устойчивость возбудителя как минимум к рифампицину во всех группах выявляется более чем у 80% больных, достигая 91,3% при назначении курса химиотерапии после неэффективного пациентам с ВИЧ-инфекцией, а доля пациентов с ШЛУ-ТБ во всех группах превышает 10% без существенных отличий при наличии и отсутствии ВИЧ-инфекции (рис. 5.4).

Отмечено более частое выявление МЛУ (без учета ШЛУ) при наличии ВИЧ-инфекции (66,2% и 71,6% у ТБ/ВИЧ+, соответственно), чем при ее отсутствии (57,9% и 61,5% у ТБ/ВИЧ-, соответственно; $p<0,001$).

Отмечено более частое выявление устойчивости к рифампицину (без учета МЛУ/ШЛУ) при отсутствии ВИЧ-инфекции (11,6% и 12,9% у ТБ/ВИЧ-, соответственно), чем при ее наличии (7,8% и 7,4%, у ТБ/ВИЧ+, соответственно; $p<0,05$). В то же время в случаях повторного лечения больных с ТБ/ВИЧ+ частота моно/полирезистентности (кроме РУ/МЛУ/ШЛУ) оказалась наиболее высокой – 5,8%, достоверно выше, чем у больных с ТБ/ВИЧ- (3,3%, $p<0,01$).

Доля больных с сохраненной чувствительностью возбудителя в случаях повторного лечения при наличии и отсутствии ВИЧ-инфекции составила 11,7%–11,9%. Следует отметить, что минимальный уровень этого показателя наблюдается в случаях лечения после неэффективного курса химиотерапии: при отсутствии ВИЧ-инфекции – 7,5%, а при наличии – 6,1% ($p>0,05$).

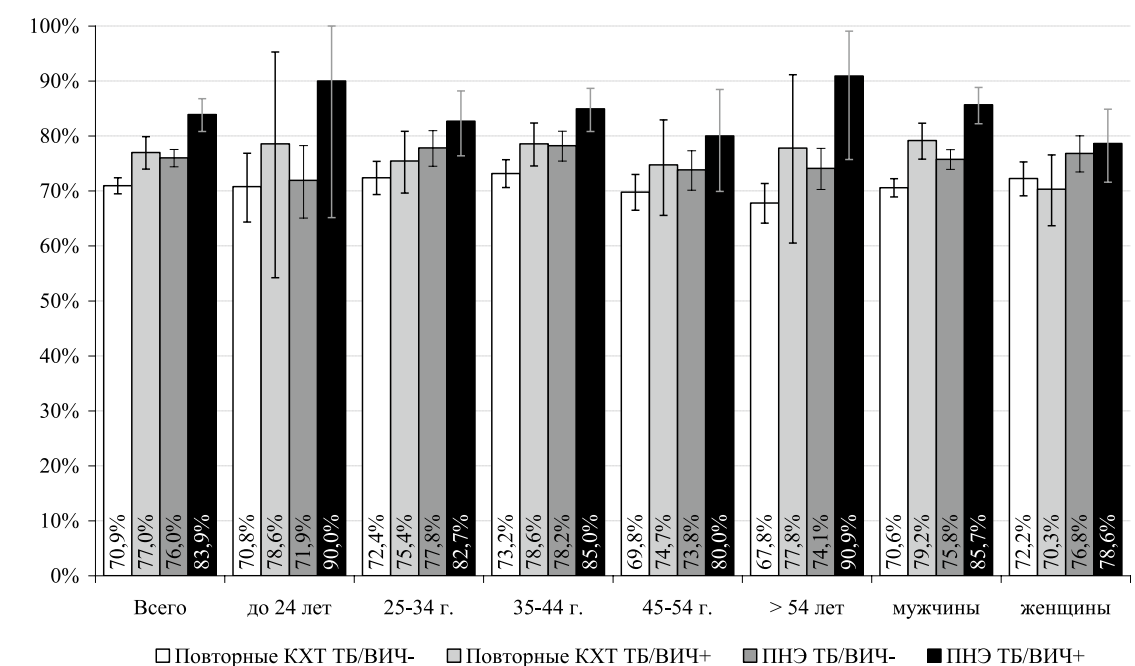


Рисунок 5.5. Доля больных туберкулёзом с выявлением МЛУ-ТБ, зарегистрированных для проведения повторных КХТ, включая лечение после неэффективного курса химиотерапии (ПНЭ), при наличии и отсутствии ВИЧ-инфекции в зависимости от возраста и пола.

Из данных, представленных на рис. 5.5, видно, что при наличии ВИЧ-инфекции у больных, получающих повторные курсы химиотерапии, чаще выявляется МЛУ-ТБ (ТБ/ВИЧ+ – 77,0% и ТБ/ВИЧ- – 70,9%, $p<0,001$), в том числе в случаях лечения после неэффективного курса химиотерапии (у ТБ/ВИЧ+ – 83,9% и у ТБ/ВИЧ- – 76,0%, $p<0,001$). Однако следует отметить, что эта тенденция характерна только для мужчин (соответственно, в случаях повторного лечения ТБ/ВИЧ+ 79,2% и ТБ/ВИЧ- – 70,6%; в т.ч. в случаях лечения после неэффективного курса химиотерапии ТБ/ВИЧ+ 85,7% и ТБ/ВИЧ- – 75,8%; $p<0,001$), и не имеет достоверных отличий у женщин.

Соотношения долей МЛУ-ТБ в случаях повторного лечения в большинстве возрастных групп не имеет достоверных отличий за исключением возрастной группы 35–44 года, где МЛУ-ТБ чаще выявляется при ТБ/ВИЧ+, чем при ТБ/ВИЧ- (в 78,6% и 73,2% случаев, соответственно; $p < 0,05$). У больных туберкулёзом, получающих лечение после неэффективного курса химиотерапии, доля МЛУ-ТБ при наличии ВИЧ-инфекции достигает в подгруппах: 35–44 года – 85,0% и старше 55 лет – 90,9%, а при ее отсутствии – соответственно – 78,2% и 74,1% ($p < 0,05$).

Таким образом, при назначении как первичных, так и повторных курсов лечения, особенно после неэффективного курса химиотерапии, в младших и старших возрастных группах, следует учитывать, что наличие ВИЧ-инфекции у больных мужского пола повышает риск выявления лекарственной устойчивости МТБ. Для больных женского пола это не характерно. При отсутствии ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом отмечена тенденция к росту доли пациентов с сохраненной чувствительностью МБТ в старших возрастных подгруппах.

Глава VI

Исходы курсов химиотерапии у больных туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

В.Б. Галкин, Г.Ж. Ашенова, О.Г. Зырянова, М.А. Комкова, Д.С. Кононенко, Б.М. Малиев, Н.Д. Пирогова, О.А. Подгайная, А.К. Свичарская, С.В. Смердин, А.Н. Стрелков, Л.Н. Чиганова, Е.А. Юхнова

Наличие ВИЧ-инфекции оказывает, негативное влияние на результаты лечения больных туберкулезом [7, 12]. Вместе с тем, формы федерального и отраслевого статистического наблюдения не содержат сведений о результатах лечения больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и без неё, хотя имеются отдельные работы на основе региональных регистров больных туберкулезом с данными по этой проблеме [5].

Нашей задачей было сопоставление исходов курсов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией и без неё. Учитывая отличие возрастной и гендерной структуры больных туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией и без неё, результаты исследования стратифицировали по гендерному и возрастному признакам.

В исследование включили 14453 пациента с впервые выявленным туберкулёзом (ТБ) или подозрением на его наличие, и 2389 с рецидивом туберкулёза (или подозрением на рецидив туберкулёза), зарегистрированных для лечения в 2015–2016 годах в субъектах Российской Федерации, ведущих электронный регистр больных туберкулёзом, позволяющий сделать выгрузку в определённом стандартном формате. Результаты курсов химиотерапии (КХТ) стратифицировали по гендерному и возрастному признакам. Статистическая значимость различий оценивалась с использованием метода углового преобразования Фишера.

Среди впервые выявленных больных ТБ или подозрением на его наличие было 9419 мужчин и 5034 женщины; в возрасте: до 17 лет – 666, 18–24 – 831, 25–34 – 3765, 35–44 – 3876, 45–54 – 2369, 55–64 – 1754, 65 лет и старше – 954, у 238 данные о возрасте отсутствовали (н.д.). Основную группу составили 2117 больных туберкулёзом с наличием ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ+). В контрольную группу вошли 12336 больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-).

Среди больных с рецидивами туберкулёза было 1825 мужчин и 564 женщины; в возрасте: до 17 лет – 4, 18–24 – 53, 25–34 – 406, 35–44 – 767, 45–54 – 527, 55–64 – 383, 65 лет и старше – 220, отсутствовали данные о возрасте (н.д.) у – 29 больных с рецидивом туберкулёза. Основную группу составили 385 больных ТБ/ВИЧ+. В контрольную группу вошли 2004 больных ТБ/ВИЧ-.

Распределение пациентов ТБ/ВИЧ+ и ТБ/ВИЧ- по полу и возрасту представлено в таблице 6.1.

Таблица 6.1.

Возрастная и гендерная характеристика больных туберкулёзом.

		всего	Возрастные группы (лет)						Пол	
			< 25	25-34	35-44	45-54	≥ 55	н.д.	Мужчины	Женщины
Всего впервые выявленных больных ТБ	ВИЧ+	2117	55	746	1007	225	66	18	1417	700
	ВИЧ-	12336	1442	3019	2869	2144	2642	220	8002	4334
из них: диагноз туберкулёза снят	ВИЧ+	13	1	3	7	2	0	0	11	2
	ВИЧ-	313	15	41	47	61	148	1	205	108
перерегистрированы в связи с МЛУ	ВИЧ+	429	11	164	196	40	13	5	299	130
	ВИЧ-	1828	220	485	482	307	290	44	1246	582
проведены КХТ по I, II, III режимам	ВИЧ+	1675	43	579	804	183	53	13	1107	568
	ВИЧ-	10195	1207	2493	2340	1776	2204	175	6551	3644
Всего больных с рецидивом туберкулёза	ВИЧ+	385	2	72	234	59	16	2	306	79
	ВИЧ-	2004	55	334	533	468	587	27	1519	485
из них: диагноз туберкулёза снят	ВИЧ+	1	0	0	0	1	0	0	1	0
	ВИЧ-	48	1	1	8	12	26	0	42	6
перерегистрированы в связи с МЛУ	ВИЧ+	168	2	27	110	18	9	2	134	34
	ВИЧ-	643	23	111	196	153	151	9	500	143
проведены КХТ по I, II, III режимам	ВИЧ+	216	0	45	124	40	7	0	171	45
	ВИЧ-	1313	31	222	329	303	410	18	977	336

У 326 (2,3%) пациентов с подозрением на впервые выявленный туберкулёз, его диагноз в ходе лечения был снят. Частота отмены диагноза нарастала в старших возрастных подгруппах пациентов ТБ/ВИЧ-: если в подгруппах до 44 лет она составляла 1,0-1,6%, то при 45-54 – 2,8%, 55-64 – 5,2%, а в возрасте 65 лет и старше достигала 6,3%. Среди 2117 пациентов с ВИЧ-инфекцией эта тенденция не прослеживалась, а сама отмена диагноза регистрировалась значительно реже – только у 13 пациентов (0,6%) в возрасте от 18 до 54 лет.

Из 14127 впервые выявленных больных туберкулёзом с подтвержденным диагнозом 2257 (16,0%) были перерегистрированы на лечение по IV, V режиму химиотерапии, причем при сопутствующей ВИЧ-инфекции (2104 больных) к перерегистрации на IV, V режим химиотерапии прибегали значительно чаще – в 20,4% (429 случаев), чем при ее отсутствии – 15,2%: 1828 случаев; $p<0,001$ (рис. 6.1).

При ТБ/ВИЧ- умеренно выраженный максимум частоты перерегистрации на IV, V режим химиотерапии приходится на средние возрастные группы от 18 до 44 лет – 16,3%–17,1%, снижаясь до 8,6% в возрасте 65 лет и старше ($p<0,05$). При ТБ/ВИЧ+ доля перерегистрированных в различных возрастных подгруппах не имеет достоверных отличий, но в возрасте 25–34 года (22,1%) она оказалась значительно выше, чем у пациентов ТБ/ВИЧ- (16,3%, $p<0,001$). Перерегистрация на IV, V режим химиотерапии чаще наблюдается при сочетании туберкулёза с ВИЧ-инфекцией как среди мужчин (21,3%), так и среди женщин (18,6%), по сравнению со случаями без нее (соответственно, 16,0% и 13,8%, $p<0,001$).

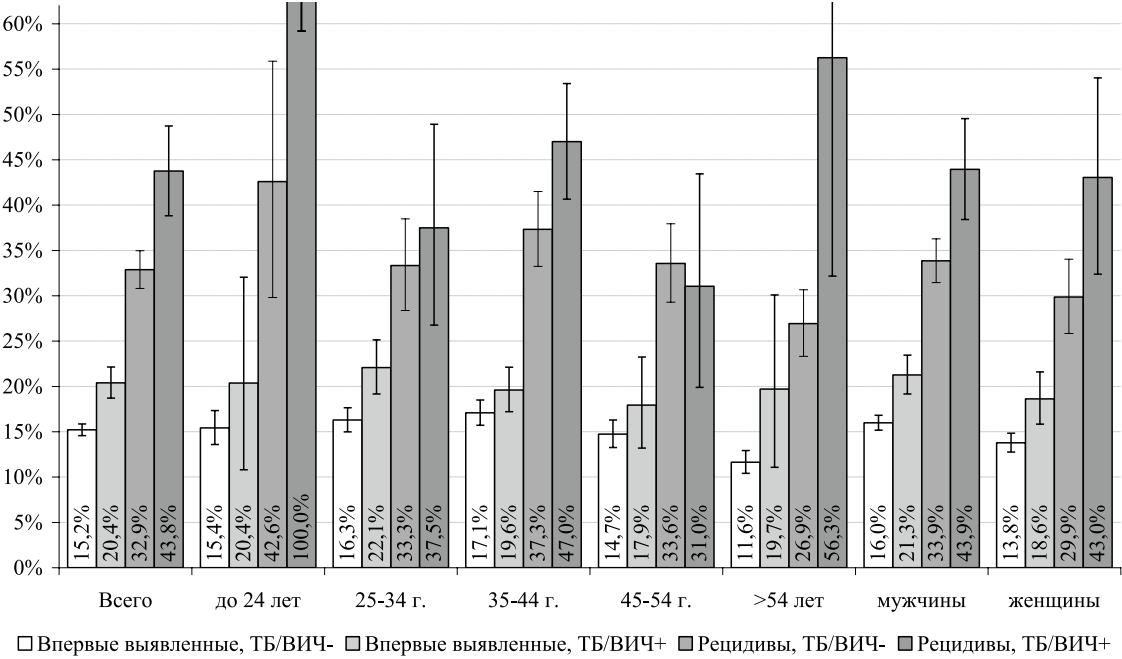


Рисунок 6.1. Доля больных туберкулёзом, перерегистрированных для лечения по IV, V режиму химиотерапии, при наличии и отсутствии ВИЧ-инфекции в зависимости от пола и возраста.

Из 2340 больных с подтвержденным диагнозом рецидива туберкулёза 811 (34,7%) были перерегистрированы на лечение по IV, V режиму химиотерапии, причем при ТБ/ВИЧ+ (168 из 384 случаев – 43,8%) также значительно чаще, чем при ТБ/ВИЧ- (643 из 1956 случаев – 32,9%; $p<0,001$). Доля перерегистрированных для лечения на IV, V режим больных рецидивом туберкулёза была достоверно выше, чем у впервые выявленных больных (рис. 6.1). В гендерных и большинстве возрастных подгрупп также отмечена тенденция к увеличению доли перерегистрированных для лечения на IV, V режимы химиотерапии при наличии ВИЧ-инфекции.

Исходы курсов химиотерапии изучили у 11870 пролеченных впервые выявленных больных туберкулёзом различных локализаций, в том числе: 10785 больных туберкулёзом легких и 1085 – туберкулёзом внелёгочных локализаций (639 – туберкулёзом органов дыхания без туберкулёза легких и 446 – туберкулёзом других органов), включая 1675 случаев сочетания туберкулёза и ВИЧ-инфекции; а также у 1529 пролеченных пациентов с рецидивом туберкулёза, в том числе: 1439 больных туберкулёзом легких и 90 – туберкулёзом внелёгочных локализаций (35 – туберкулёзом органов дыхания без туберкулёза легких и 55 – туберкулёзом других органов), включая 1675 случаев сочетания с ВИЧ-инфекцией.

Сочетание туберкулёза с ВИЧ-инфекцией значительно снижает долю успешного лечения как у впервые выявленных больных: с 77,1% у ТБ/ВИЧ- до 53,4% у ТБ/ВИЧ+, так и при рецидивах туберкулёза: соответственно с 64,8% до 43,5% ($p<0,001$), что также можно наблюдать в гендерных и большинстве возрастных подгрупп (рис. 6.2).

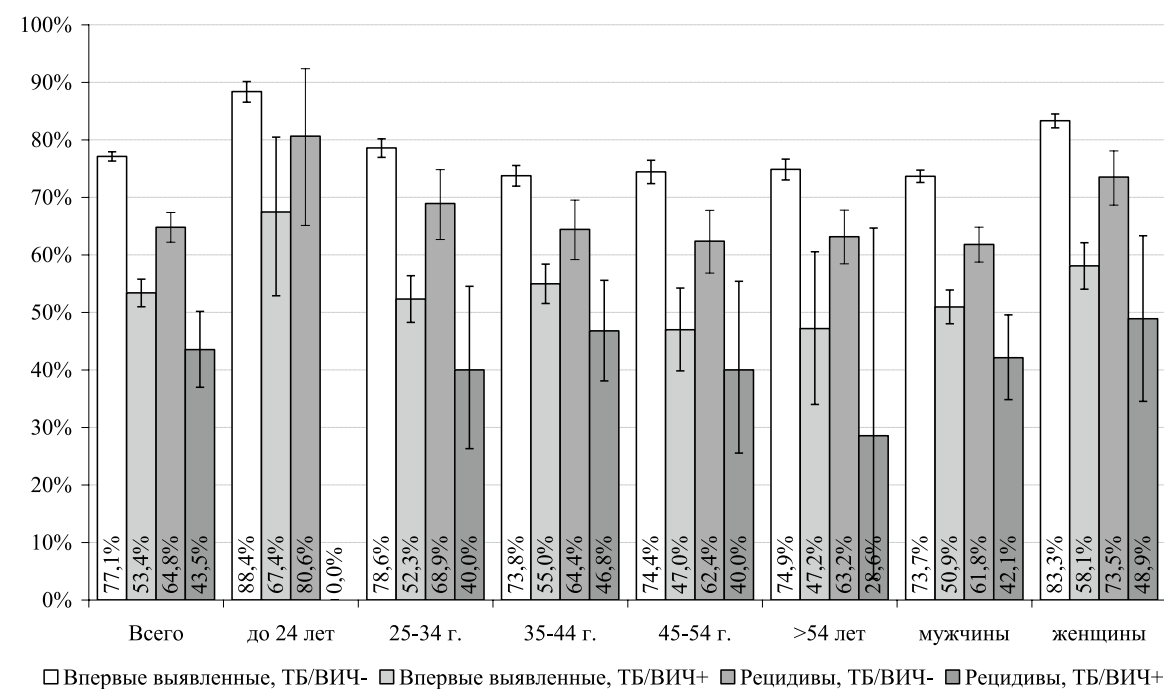


Рисунок 6.2. Частота успешного лечения больных туберкулёзом при наличии и отсутствии ВИЧ-инфекции в возрастных и гендерных подгруппах.

Успешное лечение больных туберкулёзом внелёгочных локализаций наблюдалось чаще (80,6%), чем больных туберкулёзом легких (73,1%, $p<0,001$), причем эта тенденция характерна только для пациентов ТБ/ВИЧ-, как мужчин, так и женщин (рис. 6.3). У пациентов ТБ/ВИЧ+ статистически значимых отличий частоты успешного лечения при легочном и внелёгочном туберкулёзе не отмечено.

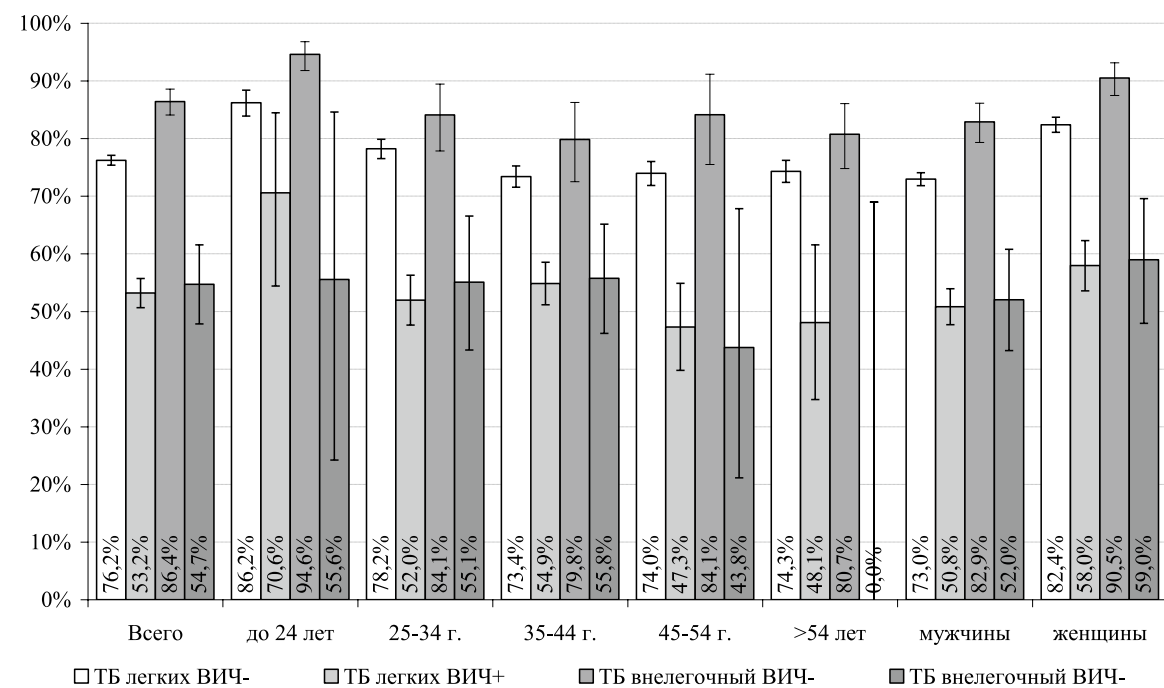


Рисунок 6.3. Частота успешного лечения впервые выявленных больных туберкулёзом легких и внелёгочных локализаций в возрастных и гендерных подгруппах.

Если проанализировать структуру пяти неблагоприятных исходов у впервые выявленных больных туберкулёзом (приняв общее количество неблагоприятных исходов за 100%) можно отметить, что при ТБ/ВИЧ- исходы «неэффективный КХТ», «умер не от

туберкулёза» и «прервал курс химиотерапии» составляют по 19%–21% неблагоприятных исходов, «выбыл» – 24,1% и «умер от туберкулёза» – 12,1% (рис. 6.4). В группе ТБ/ВИЧ+ существенно увеличивается доля исхода «умер не от туберкулёза» (до 64,4%) за счет снижения долей остальных исходов: «неэффективный курс химиотерапии» – 9,6%, «умер от туберкулёза» – 2,7%, «прервал курс химиотерапии» – 13,9% и «выбыл» – 9,5%. Все различия в группах ТБ/ВИЧ+ и ТБ/ВИЧ- статистически значимы ($p<0,001$), в гендерных подгруппах существенных различий не отмечено.

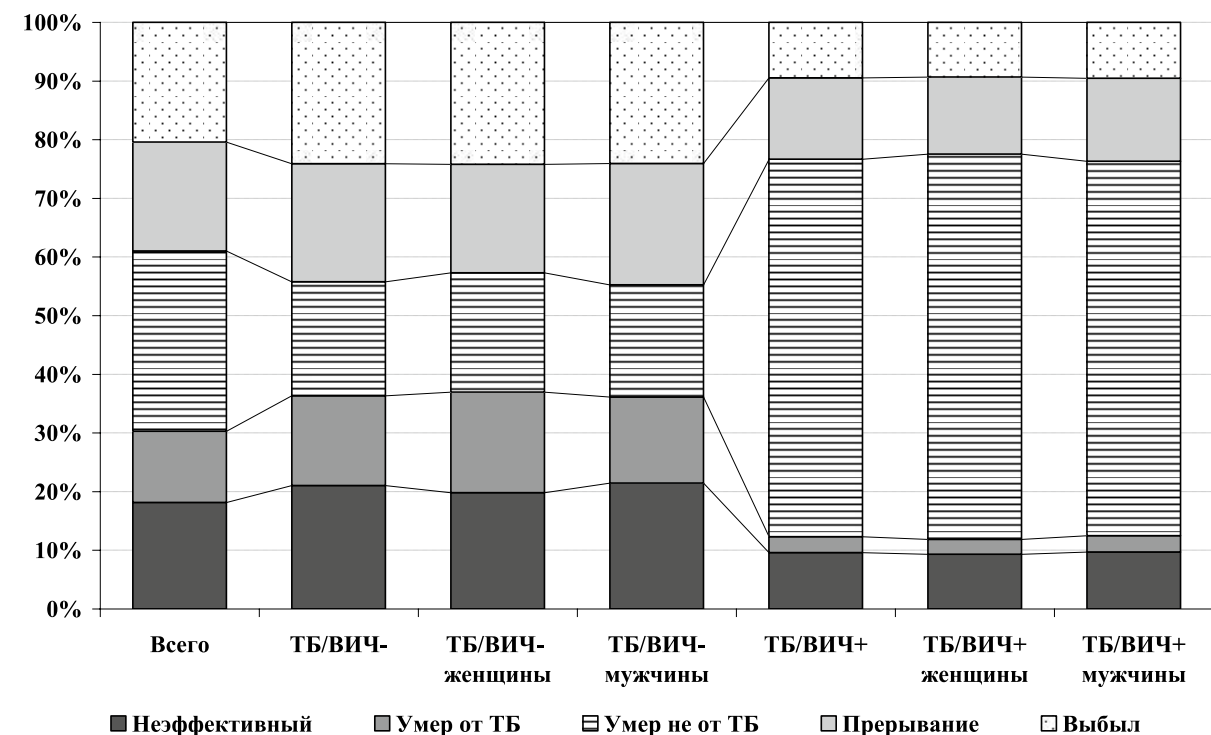


Рисунок 6.4. Структура неблагоприятных исходов курса химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулёзом при наличии и отсутствии ВИЧ-инфекции и в гендерных подгруппах.

В возрастных подгруппах (рис. 6.5) при ТБ/ВИЧ- отмечается наиболее выраженные тенденции роста летальности не от туберкулёза (с 6,9% до 31,0%) и снижения с возрастом доли исхода «выбыл» (с 45,0% до 11,0%) и, а при ТБ/ВИЧ+ – рост летальности от туберкулеза (с 0% до 18,5%) и снижения прерывания КХТ (с 28,6% до 7,4%). Доля умерших не от туберкулёза при ТБ/ВИЧ- достигает максимума в возрасте старше 54 лет – 27,5%, а при ТБ/ВИЧ+ уже в возрасте 25-44 года превышает 50%, а в возрасте 45-54 года достигает 72,3%.

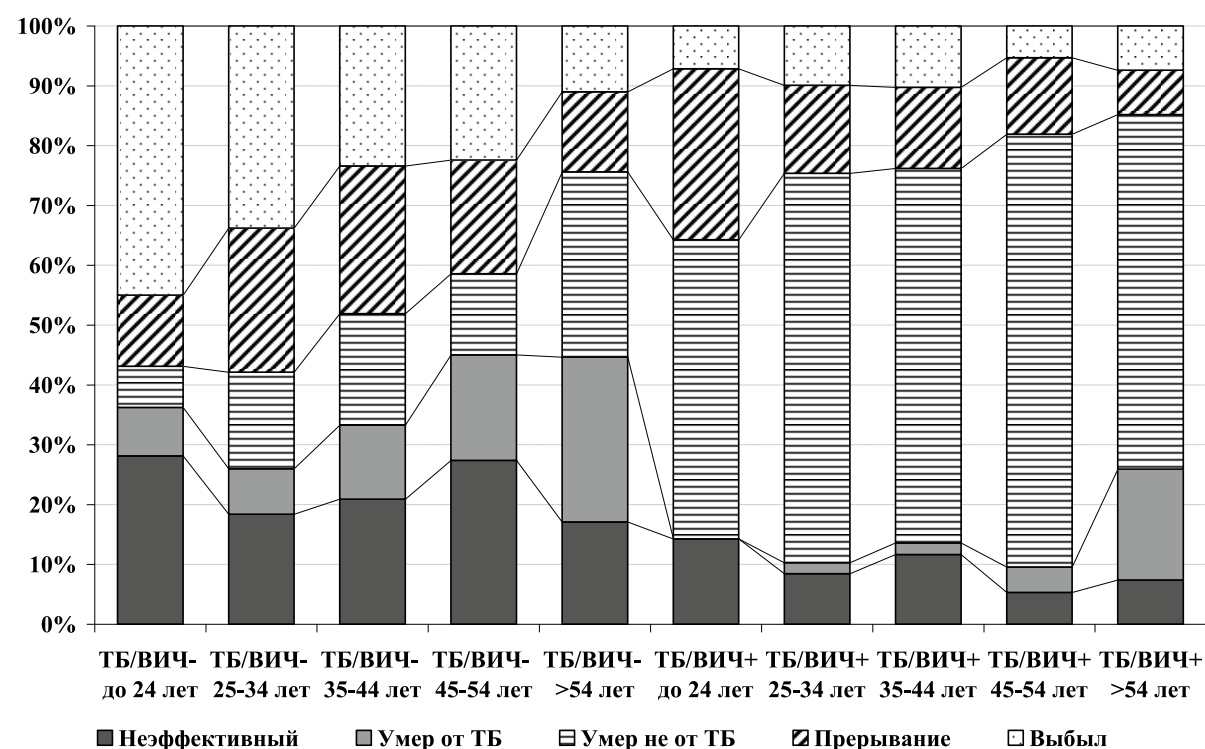


Рисунок 6.5. Структура неблагоприятных исходов курса химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулёзом при наличии и отсутствии ВИЧ-инфекции в возрастных подгруппах.

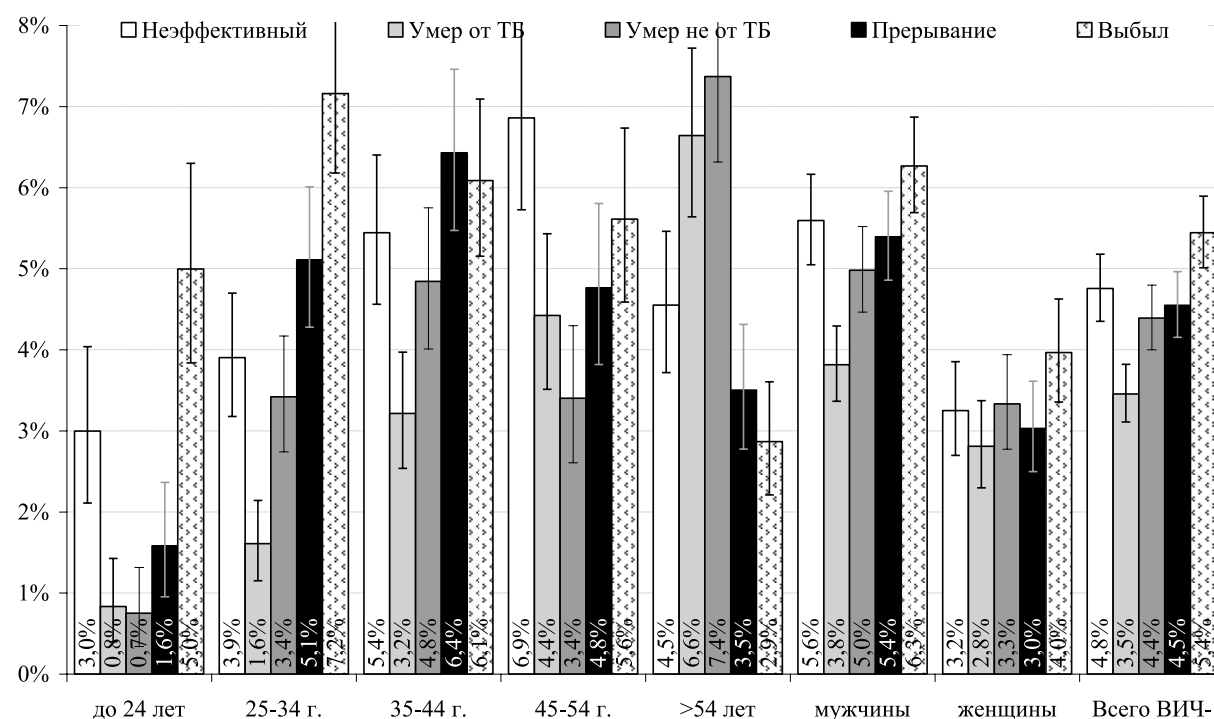


Рисунок 6.6. Частота неблагоприятных исходов курса химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулёзом при отсутствии ВИЧ-инфекции в возрастных и гендерных подгруппах.

Среди всех исходов лечения в группе ТБ/ВИЧ- (рис. 6.6) доля каждого из неблагоприятных исходов КХТ составляла менее 6%: «неэффективный курс химиотерапии», «прервал курс химиотерапии» и летальный исход не от туберкулеза наблюдались в 4,4%–4,8% случаев, несколько реже – летальный исход от туберкулеза (3,5%), а чаще всего – «выбыл» (5,4%). Частота регистрации всех неблагоприятных исходов у мужчин (3,8%–6,3%) была выше, чем у женщин (2,8%–4,0%, $p<0,01$). Возрастные тенденции наиболее наглядно проявляются при сравнении подгрупп 25–34 года и старше 54 лет. Если в молодом возрасте преобладают исходы «прервал курс химиотерапии» (5,1%) и «выбыл» (7,2%), а частота летальных исходов низка (от туберкулёза – 1,6%, не от туберкулёза – 3,4%), то в старшем возрасте они наоборот достигают максимума (соответственно, 6,6% и 7,4%) при низкой доле прерывания курса химиотерапии (3,5%) и выбытия (2,9%); $p<0,01$.

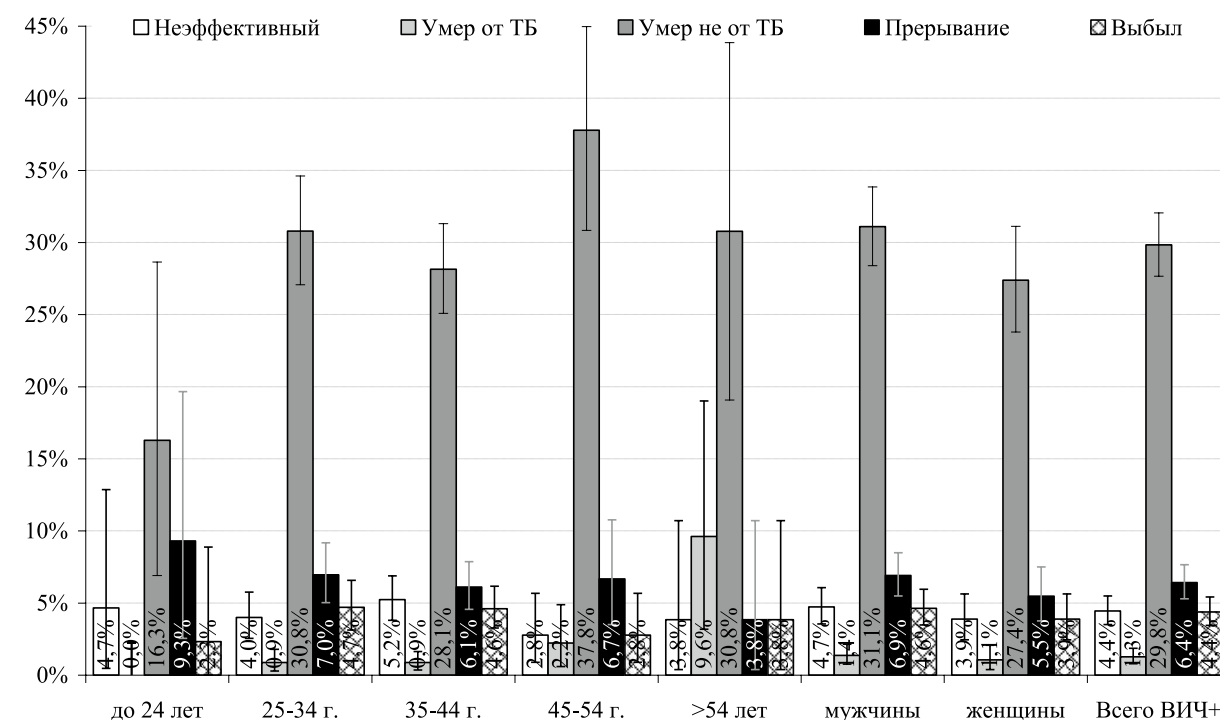


Рисунок 6.7. Частота неблагоприятных исходов курса химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулёзом при наличии ВИЧ-инфекции в возрастных и гендерных подгруппах.

При наличии ВИЧ-инфекции (рис. 6.7) безусловным лидером среди неблагоприятных является летальный исход не от туберкулёза – 29,8% исходов курса химиотерапии, в том числе среди мужчин – 31,1% и среди женщин – 27,4% ($p<0,05$). Возрастной максимум приходится на 45-54 года (37,8%). В возрастных подгруппах ТБ/ВИЧ+ отмечаются схожие с ТБ/ВИЧ- тенденции снижения с возрастом доли прерывания и выбытия при росте летальности от туберкулёза, однако вероятность статистической ошибки данного утверждения велика, при аналогичном сравнении возрастных подгрупп 25-34 года и старше 54 лет статистическая значимость различий $p<0,05$ отмечена лишь по доле летального исхода от туберкулёза.

Среди пациентов с рецидивами ТБ/ВИЧ- все виды неблагоприятных исходов за исключением «выбыл», регистрировались значительно чаще, чем среди впервые выявленных больных: «неэффективный курс химиотерапии» – 4,8% и 9,8%, «прервал курс химиотерапии» – 4,5% и 7,9%, летальный исход от ТБ – 3,5% и 6,6%, а от других причин – 4,4% и 6,2%, соответственно ($p<0,01$). Различия частоты неблагоприятных исходов были статистически значимы ($p<0,05$) среди мужчин. Среди женщин различия менее выражены

и достигают порога статистической значимости $p<0,05$ по частоте неэффективного, летального исхода не от туберкулёза и прерывания. Эти различия характерны для большинства возрастных подгрупп (рис. 6.6 и 6.8).

Аналогично группе впервые выявленных больных, для рецидивов ТБ/ВИЧ- также было характерно повышение частоты летальных исходов и снижение частоты прерывания КХТ в старшей возрастной подгруппе (рис. 6.8). Статистически значимые различия ($p<0,05$) долей неблагоприятных исходов у мужчин и женщин отмечены по доле исходов «неэффективный КХТ» (соответственно, 10,9% и 6,6%) и летальности от туберкулёза (7,4% и 4,2%).

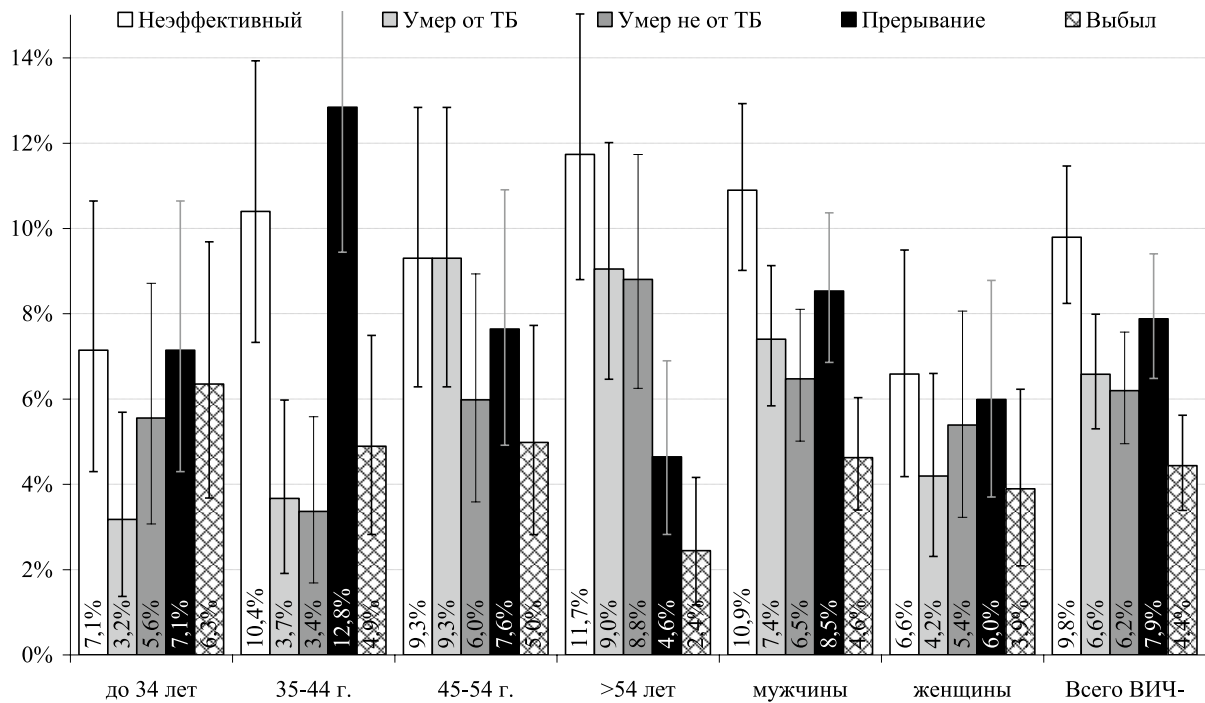


Рисунок 6.8. Частота неблагоприятных исходов курса химиотерапии у больных с рецидивом туберкулёза при отсутствии ВИЧ-инфекции в возрастных и гендерных подгруппах.

У больных с рецидивом туберкулёза при наличии ВИЧ-инфекции (рис. 6.9) в структуре неблагоприятных исходов ожидаемо превалирует летальность не от туберкулеза – 33,0%, без существенных различий по возрастным и гендерным подгруппам. Значительно чаще по сравнению с впервые выявленными больными, регистрировалось только прерывание КХТ: 10,7% и 6,4%, причем за счет мужчин: 11,8% и 6,9% ($p<0,05$).

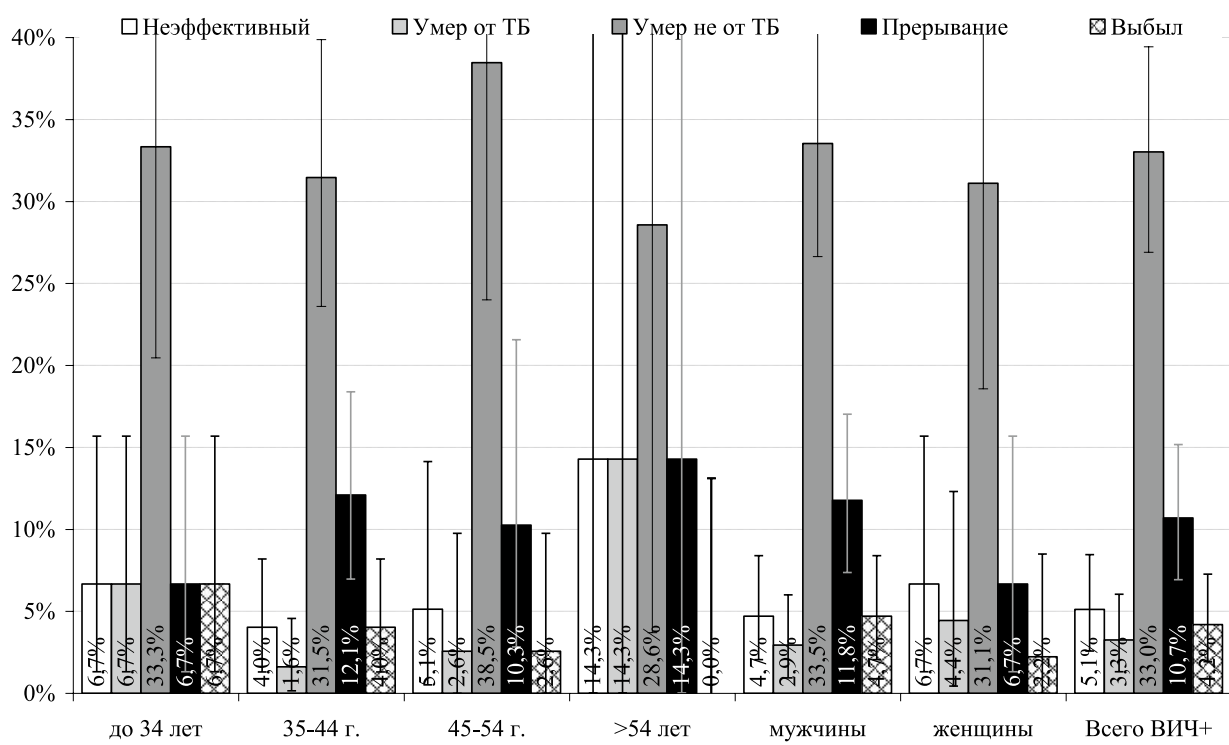


Рисунок 6.9. Частота неблагоприятных исходов курса химиотерапии у больных с рецидивом туберкулёза при наличии ВИЧ-инфекции в возрастных и гендерных подгруппах.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать ряд выводов.

При регистрации впервые выявленных больных на курс химиотерапии частота отмены диагноза туберкулёза нарастает с возрастом (до 6,3% в возрасте старше 64 лет), что, вероятно, связано с трудностями дифференциальной диагностики, прежде всего с онкологическими процессами. При наличии ВИЧ-инфекции она наблюдается реже (0,6%), что объясняется необходимостью более быстрой тактики диагностики, при которой большинство случаев снятия диагноза туберкулёза, вероятно, происходит в кварталный период, и они не попадают в сформированную когорту.

Перерегистрация пациентов для лечения по IV, V режиму химиотерапии при наличии ВИЧ-инфекции происходит чаще и у впервые выявленных больных туберкулёзом – 20,4% (ТБ/ВИЧ- – 15,2%), и у больных с рецидивом туберкулёза – 43,8% (ТБ/ВИЧ- – 32,9%), как среди мужчин, так и среди женщин. При ТБ/ВИЧ- умеренно выраженный максимум приходится на средние возрастные группы от 18 до 44 лет – 16,3-17,1%, снижаясь до 8,6% в возрасте 65 лет и старше ($p<0,05$). При ТБ/ВИЧ+ доля перерегистрированных в возрасте 25-34 года (22,1%) оказалась значительно выше, чем у пациентов ТБ/ВИЧ- (16,3%, $p<0,001$).

Частота успешного лечения у впервые выявленных больных туберкулёзом внелёгочных локализаций без ВИЧ-инфекции выше (80,6%), чем у больных туберкулёзом легких (73,1%, $p<0,001$). У пациентов ТБ/ВИЧ+ статистически значимых отличий частоты успешного лечения при легочном и внелёгочном туберкулёзе не отмечено.

У впервые выявленных больных без ВИЧ-инфекции частота регистрации всех неблагоприятных исходов у мужчин (3,8%–6,3%) была выше, чем у женщин (2,8–4,0%, $p<0,01$). У больных с рецидивом туберкулёза эта тенденция отмечается только для исходов «неэффективный курс химиотерапии» и «умер от туберкулёза». В группе ТБ/ВИЧ+ аналогичных достоверных различий не выявлено.

Сочетание туберкулёза с ВИЧ-инфекцией значительно снижает долю успешного лечения как у впервые выявленных больных: с 77,1% у ТБ/ВИЧ- до 53,4% у ТБ/ВИЧ+, так и при

рецидивах туберкулёза: соответственно с 64,8% до 43,5% (p<0,001), что также можно наблюдать в гендерных и большинстве возрастных подгрупп.

У пациентов с рецидивами ТБ/ВИЧ- все виды неблагоприятных исходов за исключением «выбыл», регистрировались значительно чаще, чем у впервые выявленных больных. Эти различия (кроме исхода «умер от других причин») были характерны для мужчин, а также для большинства возрастных подгрупп.

В возрастных подгруппах при ТБ/ВИЧ+ и ТБ/ВИЧ- отмечается общая тенденция снижения с возрастом доли исходов «выбыл» и «прервал курс химиотерапии» и рост летальности от туберкулёза. Первое, вероятно, связано с большей мобильностью и меньшей приверженностью к лечению лиц молодого возраста. У пожилых лиц, как известно, лечение туберкулеза осложняется многими факторами вне зависимости от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции.

При наличии ВИЧ-инфекции летальный исход не от туберкулёза составляет при впервые выявленных случаях – 29,8%, при рецидивах – 33,0%, с возрастным максимумом в 45-54 года. Наиболее часто причиной смерти в подобных случаях, как известно, регистрируется ВИЧ-инфекция, при которой в стадии СПИДа туберкулёз имеет характер вторичной инфекции.

Глава VII
Исходы лечения больных
РУ-ТБ/ВИЧ, МЛУ-ТБ/ВИЧ и ШЛУ-ТБ/ВИЧ.

С.А. Стерликов, В.Б. Галкин, Л.И. Русакова, Б.М. Малиев, М.А.
Комкова, Г.Ж. Ашенова, О.А. Подгайная, Е.А. Юхнова, П.А.
Милютина, О.В. Овсянкина

Как следует из результатов предыдущих исследований, наличие ТБ/ВИЧ ассоциировано с высоким риском РУ-ТБ, либо устойчивости как минимум к рифампицину. В связи с этим, изучение исходов случаев лечения туберкулёза с устойчивостью как минимум к рифампицину представляет существенный интерес, поскольку позволяет провести планирование актуальных прикладных научных исследований, направленных на повышение организации оказания медицинской помощи пациентам с РУ-ТБ/ВИЧ.

Вместе с тем, получение репрезентативной выборки для данного исследования было связано с существенными трудностями; в исследование были включены сведения лишь из 7 субъектов российской Федерации. Были изучены сведения о 1221 случае лечения, отобранных по критерию лабораторно (в ходе культурального исследования, или с использованием быстрых методов) подтверждённой устойчивости МБТ как минимум к рифампицину, в том числе основная группа (с подтверждённым диагнозом ВИЧ) – 231 случаев лечения, контрольная группа (случаи лечения без подтверждённого диагноза ВИЧ) – 990 случаев лечения. Медианный возраст случаев, включенных в исследование, различался несущественно: в группе РУ-ТБ/ВИЧ+ он составил 38 лет, а в группе РУ-ТБ/ВИЧ- – 40 лет. Гендерный состав также существенно не различался: доля мужчин в группе РУ-ТБ/ВИЧ+ составила 78,8%; в группе РУ-ТБ/ВИЧ- – 77,6%. В группе РУ-ТБ/ВИЧ+ по сравнению с группой РУ-ТБ/ВИЧ- была несколько ниже доля сельских жителей: 23,8 и 38,3%, соответственно (p<0,01).

Структура регистрационных групп по профилю лекарственной устойчивости представлена в таблице 7.1. При этом профиль лекарственной устойчивости представлен как не инклюзивный.

Таблица 7.1.

Профиль лекарственной устойчивости групп, включенных в исследование исходов случаев лечения РУ-ТБ/ВИЧ+ и РУ-ТБ/ВИЧ-, %.

Профиль лекарственной устойчивости	РУ-ТБ/ВИЧ+		РУ-ТБ/ВИЧ-		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Любая устойчивость к рифампицину, исключая МЛУ и ШЛУ*	41	17,7	192	19,4	0,5
МЛУ, исключая ШЛУ	154	66,7	619	62,5	0,3
ШЛУ	36	15,6	179	18,1	0,3
Всего	231	100,0	990	100,0	

* выявленная с использованием молекулярно-генетических методов, или культуральной диагностики.

Включенные в исследование группы были сопоставимы по лекарственной устойчивости МБТ к ПТП.

Структура регистрационных групп представлена в таблице 7.2.

Таблица 7.2.

Структура регистрационных групп, включенных в исследование исходов случаев лечения РУ-ТБ/ВИЧ+ и РУ-ТБ/ВИЧ-, %.

Регистрационная группа	РУ-ТБ/ВИЧ+		РУ-ТБ/ВИЧ-		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Впервые выявленный	20	8,7	93	9,4	0,6
Рецидив	6	2,6	41	4,1	0,2
После НКХТ	189	81,8	726	73,3	0,01
После ПКХТ	5	2,2	66	6,7	0,005
Прочие	5	2,2	55	5,6	0,02
Переведенные*	6	2,6	9	0,9	0,08

* в данном исследовании случаи, переведенные для продолжения лечения, не исключались из оценки исходов, поскольку вероятность двойной их оценки чрезвычайно мала.

В структуре группы ТБ/ВИЧ- было в несколько раз больше случаев лечения после прерывания курса химиотерапии и «прочих» случаев лечения; т.е. она была несколько менее благоприятной в отношении показателя успешности лечения – пациенты указанных регистрационных групп, как правило, реже излечиваются из-за досрочного прекращения лечения.

Результаты сопоставления исходов случаев лечения представлены в таблице 7.3.

Таблица 7.3.

Исходы случаев лечения РУ-ТБ/ВИЧ+ и РУ-ТБ/ВИЧ-.

Исход КХТ	РУ-ТБ/ВИЧ+		РУ-ТБ/ВИЧ-		p
	Абс.	%, 95%ДИ	Абс.	%, 95%ДИ	
Эффективный КХТ	38	16,5 [12,0–21,5]	304	30,7 [27,9–33,6]	<0,001
Неэффективный КХТ	35	15,2 [10,8–20,1]	166	16,8 [14,5–19,2]	0,5
Умер от туберкулёза	14	6,1 [3,4–9,5]	147	14,9 [12,7–17,3]	<0,001
Умер от др. причин	76	32,9 [27,0–39,1]	60	6,1 [4,7–7,6]	<0,001
Умерло, всего	90	39,0 [32,8–45,3]	207	20,9 [18,4–23,5]	<0,001
Прервал КХТ	21	9,1 [5,7–13,1]	115	11,6 [9,7–13,7]	0,2
Выбыл	22	9,5 [6,1–13,6]	85	8,6 [6,9–10,4]	0,8
Продолжает лечение	25	10,8 [7,2–15,41]	113	11,4 [9,5–13,5]	0,7
Размер когорты	231	-	990	-	-

Почти в двое (1,9 раза) более низкая частота успешного лечения РУ-ТБ/ВИЧ+ по сравнению с РУ-ТБ/ВИЧ- обусловлена почти вдвое более высокой летальностью (RR=1,9). Остальные различия были статистически малозначимыми (p>0,1). Тем не менее, учитывая наличие двух факторов, которые могут потенциально влиять на результаты сопоставления исходов лечения (соотношение городского и сельского населения, а также различия включенных в исследование регистрационных групп случаев лечения), необходимо было провести дополнительный анализ возможного влияния указанных факторов. Для этого мы провели процедуру стандартизации группы РУ-ТБ/ВИЧ- как по структуре регистрационных групп, так и по соотношению городского/сельского населения.

Таблица 7.4.

Стандартизованные исходы случаев лечения РУ-ТБ/ВИЧ+ и РУ-ТБ/ВИЧ-.

Исход КХТ	РУ-ТБ/ВИЧ+		РУ-ТБ/ВИЧ-		p
	Абс.	%, 95%ДИ	Абс.	%, 95%ДИ	
Эффективный КХТ	38	16,5 [12,0–21,5]	304	30,7 [27,9–33,6]	<0,001
Неэффективный КХТ	35	15,2 [10,8–20,1]	171	17,3 [15,0–19,7]	0,4
Умерло, всего	90	39,0 [32,8–45,3]	194	19,6 [17,2–22,6]	<0,001
Прервал КХТ	21	9,1 [5,7–13,1]	114	11,5 [9,6–13,6]	0,2
Выбыл	22	9,5 [6,1–13,6]	95	9,6 [7,8–11,5]	0,9
Продолжает лечение	25	10,8 [7,2–15,41]	112	11,3 [9,4–13,4]	0,7
Размер когорты	231	-	990	-	-

Процедура стандартизации практически не оказала влияния на соотношение исходов. Таким образом, сделанный нами вывод о том, что наличие ВИЧ-инфекции у пациента с РУ-ТБ является самостоятельным предиктором, снижающим вероятность успешного лечения в 1,9 раза, и повышающим риск летального исхода в 1,9 раза – правомерен.

Результаты исследования позволяют констатировать низкую результативность лечения больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и устойчивость. МБТ как минимум к рифампицину. Наличие ВИЧ-инфекции почти вдвое снижает вероятность успешного лечения, повышая при этом летальность больных туберкулёзом.

Заключение.

Несмотря на очевидные успехи в борьбе с туберкулёзом, стабилизация эпидемической ситуации по туберкулёзу не носит устойчивого характера, в первую очередь – вследствие роста ВИЧ-инфекции, и высокой заболеваемости туберкулёзом лиц, инфицированных ВИЧ. Неблагоприятный прогноз ситуации усугубляется ростом доли пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции. Неуклонно растёт доля лиц, инфицированных ВИЧ, среди больных туберкулёзом, как в гражданских учреждениях, так и в учреждениях ФСИН России. Если в гражданских учреждениях заболеваемость ТБ/ВИЧ определяется прежде всего заболеваемостью населения туберкулёзом, то в учреждениях ФСИН она в первую очередь определяется ростом частоты распространения ВИЧ-инфекции. В учреждениях ФСИН ярко прослеживается связь заболеваемости ТБ/ВИЧ с наркотрафиком, а также гендерные особенности заболеваемости сочетанной патологией в социально-уязвимых слоях населения: женщины в учреждениях ФСИН заболевают ТБ/ВИЧ почти столь же часто, как и мужчины. Рост ТБ/ВИЧ в первую очередь угрожает трудовым ресурсам России – новые случаи и рецидивы ТБ/ВИЧ регистрируются, прежде всего, у лиц трудоспособного (преимущественно – молодого) возраста, на который приходится более 98% всех случаев заболевания. Доля больных ТБ/ВИЧ среди больных туберкулёзом выше среди городских жителей.

В Российской Федерации отмечается высокий охват больных туберкулёзом тестированием на ВИЧ, благодаря чему ожидаемая частота ТБ/ВИЧ близка к реальному их количеству, однако отмечается недостаточная частота назначения больным ТБ/ВИЧ антиретровирусной терапии

Результативность лечения случаев ТБ/ВИЧ (новых и с рецидивом) в Российской Федерации ниже, чем в целом в мире и Европейском регионе ВОЗ, в первую очередь – за счёт более высокой летальности больных ТБ/ВИЧ от всех причин.

В ходе анализа клинической картины и особенностей течения ВИЧ-инфекции были выявлены существенные возрастные и гендерные особенности, что привело к необходимости рассмотрения результатов исследования раздельно для мужчин и женщин.

Для впервые выявленных больных ТБ/ВИЧ (как мужчин, так и женщин) характерна повышенная (в 1,6 раза) частота экстрапульмонального туберкулёза: как респираторного экстрапульмонального туберкулёза, который встречался в 1,7 раза чаще, так и туберкулёза экстрареспираторных локализаций, который встречался в 2,2 раза чаще. Кроме того, для мужчин, в отличие от женщин, характерно повышение частоты туберкулёза экстрареспираторных локализаций.

Меньшая частота деструктивных изменений у впервые выявленных больных с туберкулёзом лёгких с ВИЧ-инфекцией была характерна для мужчин, но не для женщин. Вместе с тем, для больных ТБ/ВИЧ характерно повышение частоты бактериовыделения, определяемого всеми методами, а также более высокая частота выделения ДНК возбудителя.

Среди впервые выявленных больных ТБ/ВИЧ мужчин ниже доля случаев с сохранённой лекарственной чувствительностью возбудителя, выше доля больных с первичной множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. При этом для женщин указанная тенденция не характерна. Это позволяет сделать вывод, что определённую роль в повышении риска МЛУ МБТ у них может играть фактор пребывания в социальной среде, в которой пребывают также больных МЛУ-ТБ.

Интересным представляется то, что вероятность выявления туберкулёза без ВИЧ инфекции с сохранённой лекарственной чувствительностью, снижалась с увеличением возраста больного, что вполне отражает более высокую вероятность изначального инфицирования лиц старшего возраста (которое, скорее всего, происходило в более ранние годы) чувствительными штаммами возбудителя. У больных ТБ/ВИЧ такой тенденции не было. Это может быть связано с более высокой вероятностью суперинфекции, которая происходила в современной эпидемической ситуации в условиях высокого распространения лекарственно-устойчивого туберкулёза. О существенном влиянии суперинфекции у больных ТБ/ВИЧ свидетельствует более высокая частота МЛУ-ТБ в случаях повторного лечения среди пациентов с ТБ/ВИЧ, чем среди пациентов с туберкулёзом без ВИЧ-инфекции (для женщин отличия статистически незначимы). Большую частоту лекарственной устойчивости у больных ТБ/ВИЧ мужчин следует учитывать при назначении им лечения.

При детальном изучении результатов лечения ТБ/ВИЧ было установлено, что в Российской Федерации, как и во всём мире, сочетание туберкулёза с ВИЧ-инфекцией снижает частоту успешного лечения в 1,5 (для новых случаев и случаев рецидива туберкулёза) – 1,9 (для больных с устойчивостью возбудителя, как минимум, к рифампицину) раза.

И при ТБ/ВИЧ, и при туберкулёзе без ВИЧ-инфекции с повышением возраста отмечается тенденция к снижению доли больных, досрочно прекративших лечение, но повышается доля больных, умерших от туберкулёза. Это может быть связано с большей мобильностью и меньшей приверженностью к лечению лиц молодого возраста. При наличии ВИЧ-инфекции летальный исход не от туберкулёза составляет более четверти исходов с возрастным максимумом в 45–54 года (почти половина исходов). Наиболее часто причиной смерти в подобных случаях, как известно, регистрируется ВИЧ-инфекция, при которой в стадии СПИДа туберкулёз имеет характер вторичной инфекции.

В заключение, мы ещё раз благодарим всех участников исследования, в том числе, кто не вошёл в число его авторов, однако способствовал его проведению. Надеемся, что его результаты принесут пользу в практической деятельности каждого специалиста.

Список литературы

1. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру показателя заболеваемости туберкулёзом в условиях мегаполиса /Е.М. Богородская, М.В. Сеницын, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, Е.А. Котова, Л.Н. Рыбка //Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2016.– № 3.– С. 3–17.
2. НаноСтат. Версия 1.9 /С.А. Стерликов [Электронный документ]. – Режим доступа: http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/NanoStat_1.9.xls
3. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2009–2014 гг. Методика расчёта показателей и статистические материалы по результатам пятилетнего наблюдения /Л.А. Габбасова, Т.Ч. Касаева, С.А. Стерликов, О.Б. Нечаева, О.В. Обухова, В.В. Тестов, В.Е.Одинцов, Т.Ю. Чебагина: под ред. С.А. Стерликова. Москва: РИО ЦНИИОИЗ. – 2015.– 95 с.
4. Разъяснения по правилам ведения учётной и отчётной документации мониторинга туберкулёза, утверждённой приказом Минздрава России №50 от 13.02.2004 «О введении в действие учётной и отчётной документации мониторинга туберкулёза». Письмо Минздрава России № 17-7-8635 от 10.12.2014 .– 6 с.
5. Сравнительная оценка эффективности лечения больных туберкулезом в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции /М.В. Сеницын, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, Л.Н. Рыбка, И.Д. Данилова, Е.А. Котова //Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2016.– №5.– С. 18–25.
6. Сутягина Г.В. Правовые и организационные проблемы исполнения уголовного наказания в виде лишения свободы в отношении женщин /Г.В. Сутягина //Проблемы исполнения наказания и ресоциализации женщин, осужденных к лишению свободы: сборник межрегиональной научно-практической конференции (Вологда, 22 – 23 июня, 2016 г.). Вологда, 2016. – С. 148–151.
7. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и мире. – М., 2015.– 312 с.
8. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 240 с.
9. Чебагина, Т.Ю. Туберкулёз у женщин, находящихся в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы Российской Федерации /Т.Ю. Чебагина, Е.А. Самарина, С.А. Стерликов //Здоровье населения и среда обитания. – 2017.– № 2.– С. 48-52.
10. Association of HIV infection with extrapulmonary tuberculosis: a systematic review /R. Shivacoti, D. Sharma, G. Mamoon, K. Pham //Infection. – 2017. – № 1. – С. 11-21. doi: 10.1007/s15010-016-0960-5.
11. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): the facts [Электронный ресурс].- Режим доступа: http://www.stoptb.org/events/world_tb_day/2007/assets/documents/5.5%20xdr%20tb.pdf (дата обращения: 20.07.2017)
12. Global tuberculosis report 2017. WHO/HTM/TB/2017.23. – 249 с.
13. Harries, A.D. Tuberculosis in Africa: clinical presentation and management /A.D. Harries //Pharmacology and Therapeutic. – 1997. – № 73. – С. 1–50.
14. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in HIV-Infected Persons, Peru /P.E. Campos, P.G. Suarez, J. Sanchez, D. Zavala, J. Arevalo, E. Ticona, C.M. Nolan, T.M. Hooton, K.K. Holmes //Emerging Infect. Dis. – 2003. – Vol. 9. – № 12. – С. 1571–1578.
15. Multidrug-resistant tuberculosis in the New York State prison system, 1990-1991 / S.E. Valway, R.B. Greifinger, M. Papania, J.O. Kilburn, C. Woodley, G.T. DiFerdinando, S.W. Dooley // J. infect. Dis. – 1994. – Vol. 170. – N 1. – С. 151–156.
16. Mycobacterium tuberculosis Complex and HIV Co-Infection among Extrapulmonary Tuberculosis Suspected Cases at the University of Gondar Hospital, Northwestern Ethiopia. /A. Fanosie, B. Gelaw, B. Tessema, W. Tesfay, A. Admasu, G. Yitayew //PLoS One. – 2016. – № 3. – doi: 10.1371/journal.pone.0150646.
17. Prevalence of Acquired MDR-TB and HIV Co-Infection /C.N. Deivanayagam, S. Rajasekaran, R. Venkatesan, A. Mahimaran, P.R. Khaiser, Ahmed, S. Annadurai, S. Kumar, C. Chandrasekar, N. Ravixhandran, R. Pencillaiah //The Indian Journal of Chest Dis. – 2002. – Vol. 44. – С. 237–242.
18. Torheim, J.A. Tuberculosis Associated with HIV Infection /J.A. Tornheim, K.E. Dooley // Microbiol. Spectr. – 2017. – № 1. – doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0028-2016.
19. Tuberculosis and HIV: current status in Africa /M.C. Raviglione, A.D. Harries, R. Misiska, D. Wilkinson, P. Nunn //AIDS. – 1997. – № 11. – С. 115–123.
20. Women's health in prison. Correcting gender inequity in prison health.- WHO: EUR/09/5086974. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2009. – 56 с.

Сведения об авторах.

Ашенова Гульмира Жакслыковна – врач-фтизиатр ГБУЗ «Ямало-Ненецкий противотуберкулёзный диспансер»

Галкин Владимир Борисович – ведущий научный сотрудник научно-методического отдела ФГБУ «СПБ НИИФ» Минздрава России, к.м.н.

Загдын Зинаида Моисеевна – старший научный сотрудник организационно-методического отдела ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России, к.м.н.

Зырянова Оксана Геннадьевна – врач-фтизиатр, врач-методист ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница»

Комкова Марина Алексеевна – заместитель главного врача ГБУЗ «Камчатский краевой противотуберкулёзный диспансер» по организационно-методической работе

Кононенко Юлия Сергеевна – главный врач ГБУЗ «РПТД», к.м.н.

Лехляйдер Марина Владимировна – главный врач ГБУЗ «Челябинский противотуберкулёзный диспансер», к.м.н.

Милютина Полина Анатольевна – специалист по мониторингу ГБУЗ «РПТД»

Малиев Батарбек Мусаевич – заведующий кафедрой фтизиопульмонологии СОГМА, д.м.н., профессор

Нечаева Ольга Брониславовна – руководитель федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулёза в Российской Федерации, д.м.н., профессор

Овсянкина Ольга Валерьевна – врач-методист ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер»

Панасюк Вера Ивановна – врач-фтизиатр ГБУЗ МО «МОКПТД»

Петухова Светлана Владимировна – врач-фтизиатр, ответственный за лечебную работу и экспертизу временной нетрудоспособности ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

Пирогова Наталья Давыдовна – главный врач ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер»

Подгайная Олеся Александровна – заведующая организационно-методическим отделом ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии»

Пономарёв Сергей Борисович – главный научный сотрудник ФКУ НИИ ФСИН России, д.м.н., профессор

Попов Сергей Александрович – заведующий лабораторией бактериологии ГБУЗ МО «Мытищинская противотуберкулезная больница», к.м.н.

Русакова Лариса Ивановна – заведующий научно-организационным отделом ФГБНУ «ЦНИИТ», д.м.н.

Свичарская Анна Константиновна – заведующий амбулаторным отделением ГБУЗС «Севастопольский противотуберкулезный диспансер»

Смердин Сергей Викторович – главный врач ГБУЗ МО «МОКПТД»

Стерликов Сергей Александрович – зам. руководителя федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулёза в Российской Федерации по программному мониторингу, д.м.н.

Стрелков Александр Николаевич – зав. организационно-методическим кабинетом ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулёзный клинический диспансер»

Тинькова Валентина Вячеславовна – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Челябинский противотуберкулёзный диспансер», к.м.н.

Фролов Евгений Геннадьевич – заместитель главного врача ГБУЗ МО «МОКПТД» по организационно-методической работе

Чиганова Людмила Николаевна – заведующий организационно-методическим отделом «Челябинский противотуберкулёзный диспансер»

Юхнова Евгения Александровна – фельдшер организационно-методического отдела ГОБУЗ «Новгородский клинический специализированный центр фтизиопульмонологии»

Также выражаем благодарность за содействие в подготовке данных для текущего и первого издания монографии:

Еленкиной Жанне Валерьевне, Елифанцевой Наталье Анатольевне, Зайцевой Светлане Михайловне, Зелениной Альбине Евгеньевне, Кустовой Ирине Владимировне, Овчинниковой Ольге Александровне, Панковой Надежде Ивановне, Самариной Елене Алексеевне, Суцевских Марине Анатольевне, Яруллиной Розе Дадахановне

ПЕРХЛОЗОН®

(Тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат)

**ПЕРВОЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ СРЕДСТВО НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 40 ЛЕТ**

**Новый химический класс противотуберкулезных препаратов
группы ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ**

Реклама



- ОКАЗЫВАЕТ СТРОГО ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА МБТ
- АКТИВИЗИРУЕТ ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГОВ
- СОКРАЩАЕТ ВРЕМЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОЧАГОВ ДЕСТРУКЦИИ В ЛЕГКИХ
- ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ ЖНВЛП

Перхлозон.рф

Формат А4 210x297мм. Тираж 1000 экз.
Отпечатано в типографии ООО «АЛЬЯНС-К»
105318, г. Москва, ул. Ибрагимова, д. 12
тел. 8 (495)365-22-53, E-mail: julia@prostor-optima.ru

ФАРМАСИНТЕЗ
АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД



ISBN: 978-5-9906257-4-7



9 785990 625747