

Инфицирование пациентов с ВИЧ-инфекцией *M. tuberculosis* и заболеваемость туберкулезом: 8-летнее наблюдение

Е. М. Богородская², Е. М. Белиловский*¹, Л. Б. Аюшеева¹, Е. Н. Посадская³

¹ ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

Актуальность. Пациенты с ВИЧ-инфекцией входят в группу риска по заболеванию туберкулезом. Согласно данным ВОЗ, наличие ВИЧ-инфекции повышает вероятность заболевания туберкулезом в 26 раз и является в мире вторым после недоедания фактором, способствующим заболеванию. **Цель.** Изучение первичной инфицированности *M. tuberculosis*, распространения латентной инфекции и заболеваемости туберкулезом ВИЧ-инфицированных пациентов в течение 8 лет наблюдения. **Материалы и методы.** Исследование было проведено на большом массиве данных, полученных в когорте пациентов с ВИЧ-инфекцией, впервые обратившихся в 2016 г. в кабинет профилактики и раннего выявления туберкулеза ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». Пациенты наблюдались в течение 8 лет (2016–2023 гг.). **Результаты и обсуждение.** Для оценки распространения туберкулезной инфекции среди людей, живущих с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС), была выделена подгруппа из 5754 человек (80,8%), у которых в 2016 г. были известны результаты тестов с аллелом туберкулезным рекомбинантным – АТР. В этой группе за 8 лет (2016–2023 гг.) заболело 38 (13,1%) человек из 291 пациента с АТР (+) и 55 (1,0%) человек из 5503 лиц с АТР (-). Проведен анализ информации о скрининге на наличие латентной и активной туберкулезной инфекции и о течении ВИЧ-инфекции: даты регистрации в Центре СПИД, даты получения положительного результата иммуноблота, уровень CD4+ лимфоцитов, стадия ВИЧ-инфекции, сведения о приеме антиретровирусной терапии. В течение первых четырех лет наблюдения (2017–2020 гг.) за ЛЖВС с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) было зарегистрировано 91,7% от всех случаев заболевания туберкулезом в 2017–2023 гг. **Заключение.** Наличие ЛТИ у пациентов с ВИЧ-инфекцией увеличивает вероятность заболевания туберкулезом более чем в 10 раз, при этом шанс заболеть более чем в пять раз меньше у лиц с ЛТИ, получивших полный курс превентивного лечения туберкулеза. Отсутствие превентивной терапии туберкулеза ускоряет и увеличивает вероятность заболевания туберкулезом ЛЖВС: в течение первого года наблюдения заболевает 70% из них.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, туберкулез, инфицирование, латентная туберкулезная инфекция, Диаскинтест, превентивная терапия, химиопрофилактика, эпидемиологический мониторинг, заболеваемость туберкулезом. Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Богородская Е. М., Белиловский Е. М., Аюшеева Л. Б. и др. Инфицирование *M. tuberculosis* пациентов с ВИЧ-инфекцией и заболеваемость туберкулезом: 8-летнее наблюдение. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(5):73–83. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-73-83>

M. tuberculosis Infection in Patients with HIV Infection and Incidence of Tuberculosis: 8-year Follow-up

EM Bogorodskaya², EM Belilovskiy**¹, LB Ayusheeva¹, EN Posadskaya³

¹ The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

* Для переписки: Белиловский Евгений Михайлович, д. б. н., заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», 107014, Москва, ул. Строминка, д. 10, стр. 1. +7 (916) 124-04-92, факс +7 (499) 785-20-82, belilo5@mail.ru. ©Богородская Е. М. и др.

** For correspondence: Belilovskiy Evgeny M., Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Epidemiological Surveillance of Tuberculosis, The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, 10-1, Stromynka street, Moscow, 107014, Russia. +7 (916) 124-04-92, факс +7 (499) 785-20-82, belilo5@mail.ru. ©Bogorodskaya EM, et al.

Abstract

Relevance. Patients with HIV infection is of the leading risk groups for tuberculosis. According to WHO, the presence of HIV infection increases the likelihood of developing tuberculosis by 26 times and is the second factor in the world after malnutrition that affects the number of cases of tuberculosis. **Aims.** Study of primary infection with *M. tuberculosis*, spread of latent infection and incidence of tuberculosis in HIV-infected patients during 8 years of observation. **Materials & Methods.** An analysis of the data from the register of requests to the Cabinet was carried out. We studied a cohort of persons living with HIV

who first visited the TB office in 2016. We studied information about screening for latent and active tuberculosis infection. We studied information about the course of HIV infection: the date of registration at the AIDS Center, the date of receiving a positive immunoblot result, the level of CD4+ lymphocytes, the stage of HIV infection, information about taking antiretroviral therapy. **Results and discussion.** The study was conducted on a large array of data obtained in a cohort of patients with HIV infection who first applied in 2016 to the office for the prevention and early detection of tuberculosis of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health and was observed for 8 years until 2023. For evaluation of the spread of tuberculosis infection among persons living with HIV, a subgroup of 5754 people was identified for whom the test results with recombinant tuberculosis allergen -ATR, were known in 2016, which amounted to 80.8%. A total of 6,733 ATR were administered, with 15.0% of patients not presenting for evaluation, 1.0% refusing the test, and 3.2% having a medical exemption from the skin test. In this group, over 8 years (2016-2023), 38 (13.1%) people out of 291 patients with ATR(+) and 55 (1.0%) people out of 5503 people with ATR(-) fell ill. During the first 4 years of observation in 2017-2020, 91.7% of all tuberculosis cases were registered for persons living with HIV with LTBI in 2017-2023. **Conclusion.** The presence of LTBI in patients with HIV infection increases the likelihood of developing tuberculosis by more than 10 times, while the chance of developing tuberculosis is more than five times lower in people with LTBI who have received a full course of preventive treatment for tuberculosis. The lack of preventive therapy for tuberculosis accelerates and increases the likelihood of persons living with HIV contracting tuberculosis: during the first year of observation, 70% of all cases become ill.

Keywords: HIV infection, antiretroviral therapy, tuberculosis, infection, latent tuberculosis infection, preventive therapy, chemoprophylaxis, epidemiological monitoring, tuberculosis incidence

No conflict of interest to declare.

For citation: Bogorodskaya EM, Belilovskiy EM, Ayusheeva LB et al. *M. tuberculosis* infection in patients with HIV infection and incidence of tuberculosis: 8-year follow-up. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(5):73-83 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-73-83>

Введение

Пациенты с ВИЧ-инфекцией входят в группу риска по заболеваемости туберкулезом. Согласно данным ВОЗ, наличие ВИЧ-инфекции повышает вероятность заболевания туберкулезом в 26 раз и является в мире вторым после недоедания фактором, способствующей заболеванию туберкулезом [1–4].

В Российской Федерации в 2022 г. заболеваемость туберкулезом пациентов с ВИЧ-инфекцией составляла 1240 на 100 тыс. пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете, а в Москве – 540 на 100 тыс. пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете, при том, что заболеваемость туберкулезом всего населения в РФ и Москве в том же году значительно ниже – 31,1 и 16,4 на 100 тыс. соответственно [5].

В многочисленных публикациях также указан высокий риск инфицирования *M. tuberculosis* лиц, живущих с ВИЧ/СПИДом (далее – ЛЖВС), и значительный уровень распространенности латентной туберкулезной инфекции среди них [6,7].

В связи с этим профилактика туберкулеза, проведение превентивной терапии (далее – ПТ) и раннее своевременное выявление туберкулезной инфекции или активных форм туберкулеза среди ЛЖВС является одним из ведущих направлений противотуберкулезных мероприятий.

Представляет интерес изучение процесса и скорости инфицирования *M. tuberculosis* популяции пациентов с ВИЧ-инфекцией, оценка риска возникновения активных форм заболевания у инфицированных больных и роль превентивной терапии в предотвращении перехода стадии инфицирования, сопровождающейся латентной инфекцией, в стадию заболевания.

Имеется лишь ограниченное число публикаций, посвященных динамике процесса инфицирования *M. tuberculosis* пациентов с ВИЧ-инфекцией и роли ПТ в профилактике заболевания туберкулеза или снижения риска его развития [8–10]. Это связано со сравнительно невысоким уровнем заболеваемости туберкулезом, по сравнению со многими более контагиозными инфекциями, что ведет к сложности сбора информации, а именно, необходимостью иметь выборки значительного размера и возможность достаточно длительного наблюдения за ними для получения статистически достоверных выводов. В ряде случаев для получения большого массива данных при оценке эффективности ПТ применяют мета-анализ, в частности, с использованием базы данных Cochrane [11].

В Москве начиная с 2015 г. на территории Московского городского Центра профилактики и борьбы со СПИДом (далее – Центр СПИД) действует кабинет профилактики и раннего выявления

туберкулеза (далее – Кабинет), который является подразделением ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» (далее – МНПЦ БТ). В функции Кабинета входит [4,10]:

- скрининг ЛЖВС на предмет наличия латентной туберкулезной инфекции (далее – ЛТИ) или активных форм туберкулеза (сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, анализ результатов лучевого обследования, проведение иммунологических тестов на туберкулез, определение показаний для углубленного обследования, направления в филиалы МНПЦ БТ, ГКБ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы» и др.);
- привлечение ЛЖВС к профилактическим мероприятиям по туберкулезу (определение показаний, назначение и контроль проведения превентивного лечения туберкулеза);
- маршрутизация лиц с подозрением на туберкулез на углубленное обследование в диагностические отделения противотуберкулезных учреждений, а больных туберкулезом – на лечение в клиники МНПЦ БТ, туберкулезные больницы;
- при выявлении других вторичных заболеваний – госпитализация в инфекционную больницу;
- оформление заключения по результатам обследования, рекомендации для дальнейшего наблюдения.

Организация Кабинета вне стен туберкулезного диспансера непосредственно на территории Центра СПИД позволяет исключить любое взаимодействие между ЛЖВС без туберкулеза и больными туберкулезом. Кроме того, это позволяет организовать незамедлительную консультацию врача-фтизиатра в месте пребывания ЛЖВС, которые приходят за медицинской помощью в Центр СПИДа, исключив потери, связанные с тем, что пациент не доходит до врача-фтизиатра, и обеспечить тесное взаимодействие между инфекционистами и фтизиатрами.

В рамках развития системы регионального эпидемиологического мониторинга туберкулеза с 2016 г. в Кабинете был организован электронный регистр обращений к фтизиатру, в котором к 2023 г. было накоплено данных о более 33 000 пациентов, включая информацию о результатах скрининга пациентов на наличие латентной или активной форм туберкулеза, профилактических мероприятий, организации и проведении ПТ [10].

Наличие такого регистра, интегрированного в развитую систему регионального эпидемиологического мониторинга туберкулеза (работает в Москве с 1996 г.), позволяет реализовать различные задачи, в том числе оценку факторов, влияющих на возникновение ЛТИ и активных форм туберкулеза. Первые результаты такого анализа по данным 2015–2017 гг. были опубликованы в [10].

Цель – изучение первичной инфицированности *M. tuberculosis*, распространения латентной инфекции и заболеваемости туберкулезом ВИЧ-инфицированных пациентов в течение 8 лет наблюдения.

Материалы и методы

Проведен анализ данных регистра обращений в Кабинет, где в качестве обращения рассматривали несколько посещений фтизиатра, проведенных в ограниченное время и связанных единым комплексом обследований на наличие туберкулезной инфекции и назначением курса превентивной терапии.

Изучили когорту ЛЖВС, которые первый раз обратились в кабинет фтизиатра в 2016 г. (далее – когорта 2016 г.). В когорту были включены 7 118 пациентов, которые не состояли на учете в противотуберкулезном диспансере как больные туберкулезом и ранее не болели туберкулезом. Проанализировали данные, полученные при обращениях пациентов в Кабинет с 2016 г. по 2023 г.

Помимо демографических сведений, включающих возраст и пол, изучили информацию о скрининге на наличие латентной и активной туберкулезной инфекции: сведения о проведении пробы с использованием аллерегена туберкулезного рекомбинантного «Диаскинтест»® (далее – АТР), или лабораторными IGRA тестами, данные лучевого обследования. Изучили информацию о течении ВИЧ-инфекции: дату регистрации в Центре СПИД, дату положительного результата иммуноблота, уровень CD4+ лимфоцитов, стадию ВИЧ-инфекции, сведения о приеме антиретровирусной терапии (далее – АРТ) и др.

Изучили сведения о выявлении туберкулеза и диспансерном наблюдении за ЛЖВС в сочетании с туберкулезом в 2016–2023 гг. из когорты 2016 г. – 93 случая заболевания. Данные о пациентах получены из регистров системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза (СЭМТ), разработанных на основе системы управления базами медицинских данных «Барклай-СВ» (свидетельство о госрегистрации программы № 2019661941 от 12.09.2019, Реестровая запись в реестре Российского программного обеспечения № 21931 от 20.03.2024).

Для оценки развития ЛТИ и активных форм туберкулеза были выбраны 5794 пациента с известными результатами кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®, проба с АТР).

В данной статье результат иммунологической пробы на туберкулез с использованием АТР рассматривали как индикатор наличия латентной туберкулезной инфекции [12, 13], а отрицательный результат АТР – как индикатор его отсутствия. Наличие определенного числа случаев, когда отрицательный результат пробы с АТР встречается у лиц с активным туберкулезом и у инфицированных

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

МБТ лиц – ограничен и составляет 10–15% [12, 13]. Ввиду того, что у взрослого населения проба Манту с 2 ТЕ не проводится, наличие впервые положительной пробы с АТР расценивали как индикатор первичного инфицирования и появления латентной туберкулезной инфекции в том случае, если уровень CD4+ лимфоцитов был >500, при котором АТР дает положительный ответ на пробу у 70% лиц с установленной ЛТИ методами IGRA [14].

При изучении динамики тестов с АТР отдельно рассматривали:

- результаты при первом посещении Кабинета, которые в определенной мере отражали распространенность ЛТИ, т. к. было неизвестно, как давно данный тест стал положительным,
- момент получения положительного теста с АТР у тех пациентов, у которых при первом визите он был отрицательным, для условной оценки первичного инфицирования.

Обработка данных и оценка достоверности сделанных выводов была проведена с применением основных методов статистики (расчет достоверности различий по критерию χ^2 -квадрат и 95% доверительных интервалов) с определением статистической значимости результатов не менее 95%.

Результаты

Описание обращений в Кабинет пациентов когорты 2016 г., приведено в таблице 1. Лишь 18,8% пациентов из 7118 человек обратились в Кабинет только один раз, а 43,6% (3106 чел.) – находились под наблюдением вплоть до 2023 г. Основная часть когорты 2016 г. успешно наблюдалась у фтизиатра в течение нескольких лет: более 70% – свыше 3 лет, а более 60% – свыше 5 лет.

Среди обратившихся в Кабинет лиц доля мужчин составляла 58,5%, 50,5% пациентов была в возрасте от 36 до 45 лет.

В когорте 2016 г. 45,9% пациентов были из тех, кого поставили на учет в Центре СПИД в 2015 и 2016 гг., т. е. являлись впервые выявленными больными ВИЧ-инфекцией за последние два года.

Среди 3106 пациентов, у которых имелись обращения к фтизиатру вплоть до 2023 г., за годы наблюдения значительно снизилась доля лиц с уровнем CD4+ <350 кл/мл – с 36,6% до 11,7%, а доля пациентов с уровнем CD4+ >500 кл/мл, наоборот, достоверно увеличилась с 39,1% до 70,4% ($p < 0,01$, табл. 2).

Этот факт напрямую связан с тем, что за 8 лет наблюдения в когорте 2016 г. значительно возросла доля пациентов, получающих антиретровирусную терапию (далее – АРТ) (табл. 3). Если при первом обращении в Кабинет доля получающих АРТ в зависимости от длительности заболевания ВИЧ-инфекцией была равна 20–55%, то в 2023 г. – уже не менее 95%, что в целом определило увеличение уровня CD4+ лимфоцитов у исследуемых пациентов.

На рисунке 1 представлена схема распределения пациентов по группам в зависимости от результатов АТР и их обследования на наличие туберкулезной инфекции при первом обращении в Кабинет, проведения превентивной терапии туберкулеза (ПТ) и выявление среди них заболевших туберкулезом.

При первом обращении в Кабинет в 2016 г. у 291 пациента результат АТР был положительным. Среди них у 16 пациентов был выявлен туберкулез. У остальных 275 пациентов была диагностирована ЛТИ, что составляет 4,8% (95% ДИ: 4,2–5,4%) среди тех, у кого был известен результат АТР.

В последующие годы наблюдения когорты 2016 г. при проведении АТР у 2200–2800 пациентов ежегодно выявляли от 40 до 67 новых случаев ЛТИ, что составило от 1,7 до 3,0% первичного инфицирования *M. tuberculosis* (рис. 2). Ежегодный темп прироста случаев ЛТИ составил 9,6%, 17,5%,

Таблица 1. Информация о посещениях Кабинета в 2016–2023 гг. пациентами когорты 2016 г., $n = 7118$.
Table 1. Information on visits to the Office in 2016–2023 by patients of the 2016 cohort, $n=7118$.

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Число пациентов, обратившихся в Кабинет в текущем году один раз и более, абс. Number of patients who visited the Office one or more times in the current year, abs.	7118	2512	2571	2678	1960	2425	2824	3106
Число обращений пациентов, абс. Number of patient visits, abs.	8180	3136	3185	3420	2250	2870	3328	3841
При первом обращении к врачу-фтизиатру получены результаты пробы с АТР At the first visit to a TB doctor, the results of the ATP test were obtained								
Число пациентов, обратившихся в Кабинет в текущем году один раз и более, абс. Number of patients who visited the Office one or more times in the current year, abs.	5794	2146	2234	2307	1674	2069	2447	2693
Число обращений пациентов, абс. Number of patient visits, abs.	6660	2710	2781	2968	1934	2450	2879	3338

Таблица 2. Уровень CD4+ лимфоцитов в кл/мл у пациентов когорты 2016 г., наблюдавшихся в Кабинете до 2023 г.
Table 2. CD4+ lymphocyte count in cells/ml in patients of the 2016 cohort observed in the office until 2023

	Данные по CD4+ есть CD4+ data received	≤100	>100, ≤350	> 350 ≤500	>500
2016, абс. abs	2481	168	739	605	969
%	100,0	6,8	29,8	24,4	39,1
95% ДИ 95% CI	-	5,8-7,8	28,0-31,6	22,7-26,1	37,1-41,0
2023, абс. abs	2935	30	315	525	2065
%	100,0	1,0	10,7	17,9	70,4
95% ДИ 95% CI	-	0,7-1,5	9,6-11,9	16,5%-19,3	68,7-72,0

Таблица 3. Получение АРТ ВИЧ-инфицированными пациентами когорты 2016 г., n = 7118.
Table 3. Receipt of ART by HIV-infected patients of the 2016 cohort, n = 7118

	2016 г. 2016			2023 г. 2023		
	Всего Total	Получали АРТ Received ART		Всего Total	Получали АРТ Received ART	
		%	Абс. Abs		%	Абс. Abs
Когорта 2016 г., в том числе: Cohort 2016, including:	7118	40,6	2889	3086	95,6	2949
пациенты, у которых были обращения в Кабинет вплоть до 2023 г. patients who had visits to the Cabinet up until 2023.	3086	44,2	1373			
ВИЧ-инфекция впервые выявлена в 2015-2016 гг. HIV infection was first detected in 2015-2016.	3216	21,8	712	1307	94,7	1238
ВИЧ-инфекция выявлена ранее 2015 г. HIV infection was detected before 2015.	3843	56,3	2171	1756	96,2	1689
Пациенты, имевшие результаты АТР в 2016 г. и обращения в кабинет вплоть до 2023 г. Patients who had ATR results in 2016 and visited the office up until 2023.	2693	44,9	1210	2674	96,0	2566

10,4%, 5,4%, 9,0%, 8,2%, 7,6% в 2017–2023 гг. соответственно. В целом к 2023 г. среди когорты 2016 г. был выявлен 651 случай ЛТИ или 9,9% (95% ДИ: 9,2–10,7%) от 6551 пациента с известными результатами АТР, сделанными в 2016–2023 гг.

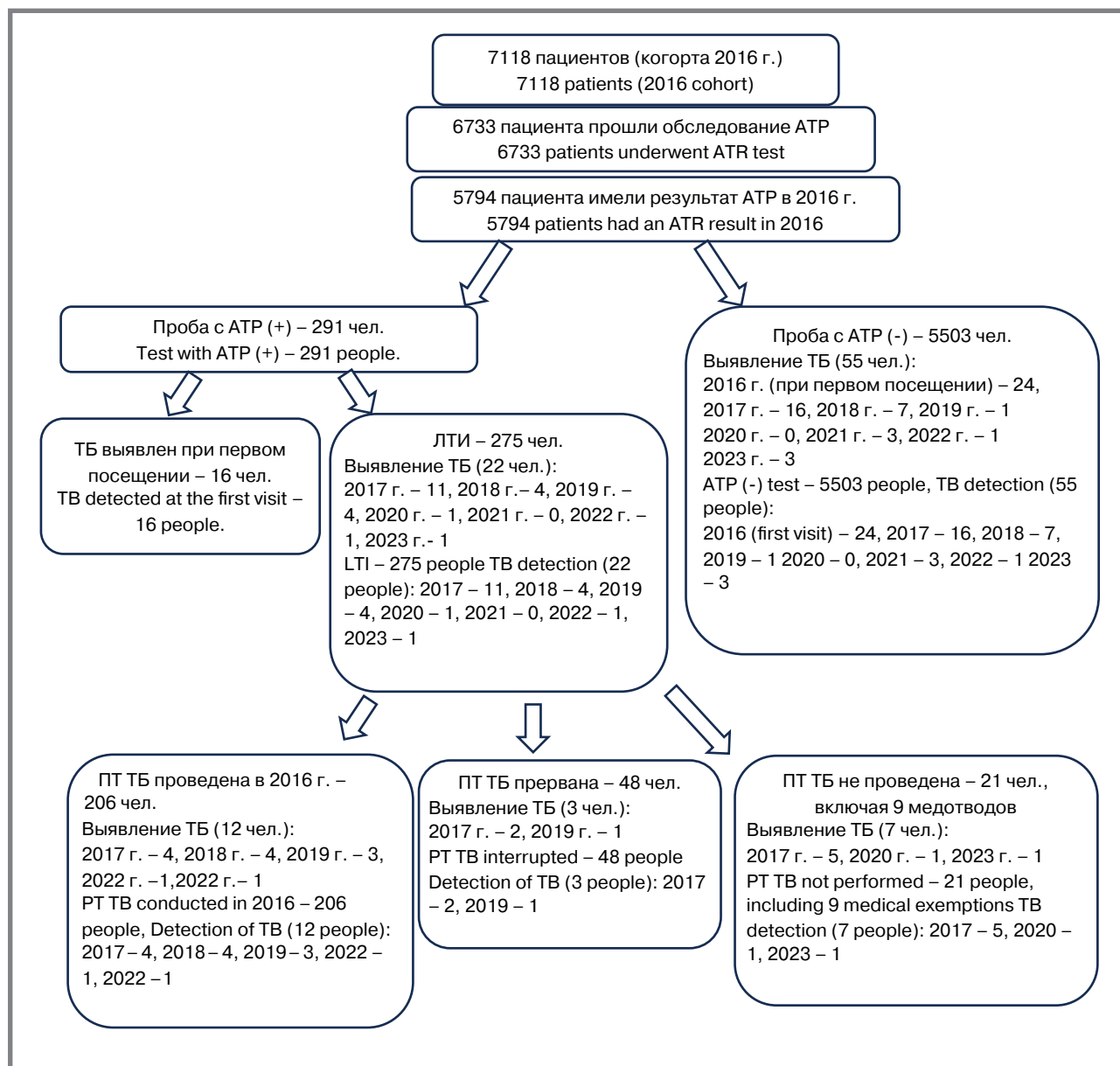
Для оценки распространения туберкулезной инфекции среди пациентов были исследованы результаты 6733 тестов с АТР, однако 15,0% пациентов не явились за результатом, 1,0% – отказались от теста и 3,2% – имели медицинский отвод от кожной пробы. Была выделена группа из 5794 пациентов, у которых в 2016 г. были известны результаты АТР, что составило 80,8% от общего числа ЛЖВС, посетивших фтизиатра в 2016 г. В этой группе был 291 пациент с АТР (+), из которых в процессе наблюдения в течение 8 лет (2016 –2023 гг.) заболело туберкулезом 38 (13,1%) человек, а из 5503 пациентов с АТР (–) – 55 (1,0%) человек. При

первичном обращении к фтизиатру в этих двух группах (с АТР (+) и АТР (–)) было выявлено соответственно 16 и 24 больных туберкулезом.

В течение первых четырех лет наблюдения в 2017–2020 гг. за ЛЖВС с ЛТИ было зарегистрировано 91,7% от всех случаев заболевания туберкулезом в 2017–2023 гг. У пациентов без диагностированной ЛТИ в тот же период было выявлено 90,0% от всех случаев (рис. 3).

В целом среди группы из 275 пациентов с ЛТИ в течение семи лет (2017–2023 гг.) было выявлено 22 случая заболевания туберкулезом – 8,0% (95% ДИ: 5,1–11,9%), в то время как среди 5479 пациентов с результатом – АТР(–), без выявленных больных туберкулезом при первом посещении к фтизиатру, в последующие 7 лет (2017–2023 гг.) заболел туберкулезом 31 человек – 0,6% (95% ДИ: 0,4–0,8%), $p < 0,01$.

Рисунок 1. Схема распределения пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от результатов АТР и проведения превентивной терапии туберкулеза (ПТ ТБ), число заболевших туберкулезом (ТБ)
Figure 1. Distribution scheme of patients with HIV infection depending on the results of ATR and the implementation of preventive therapy for tuberculosis (PT TB), the number of people with tuberculosis (TB)



Note: ATR – immunological test with recombinant tuberculosis allergen. LTI – Latent tuberculosis infection.

Годовая заболеваемость туберкулезом в 2017 г. у ЛЖВС при наличии ЛТИ составила 400 на 10 тыс. соответствующего контингента, а при отсутствии ЛТИ – 29,2 на 10 тыс., $p < 0,01$. При наличии ЛТИ в первые три года наблюдения заболеваемость составила – 233,7 на 10 тыс. человеко-лет, а без ЛТИ – 14,3 на 10 тыс. человеко-лет, а за семь лет наблюдения – 117,4 и 8,1 на 10 тыс. человеко-лет.

Оценка влияния превентивной терапии туберкулеза (ПТ) на заболеваемость туберкулезом показана на рисунке 5.

В течение 7 лет после проведенного курса ПТ заболело туберкулезом только 5,8% (95% ДИ: 3,0–

10,0%) ЛЖВС с ЛТИ. Из них 92% заболели туберкулезом в течение первых трех лет.

Среди ЛЖВС, инфицированных *M. tuberculosis*, которым не была проведена ПТ, эта доля была достоверно выше: заболело туберкулезом 14,5% (95% ДИ: 7,2–25,0%), $p = 0,022$ (отношение шансов ОШ = 5,3). Из них 70% заболели в первый год наблюдения (2017 г.).

Заболеваемость туберкулезом в группах ЛЖВС, инфицированных *M. tuberculosis*, в первый год наблюдения (2017 г.) существенно различалась в зависимости от факта проведения ПТ. Если после проведения ПТ она составляла 194,2 на 10 тыс., то среди тех, кому не была проведена ПТ, была на

Рисунок 2. Первичное инфицирование *M. tuberculosis* (%) по данным кожной пробы с АТР среди когорты 2016 г. и распространенность ЛТИ у ЛЖВС (5) в зависимости от длительности наблюдения (при расчете доли выявленной ЛТИ в 2016 г. были учтены также 26 случаев, выявленных в течение года не при первом обращении), $n = 6551$.

Figure 2. Primary *M. tuberculosis* infection (%) according to ATP skin test data among the 2016 cohort and the prevalence of LTBI in PLWHA (5) depending on the duration of observation (when calculating the proportion of LTBI detected in 2016, 26 cases detected during the year not at the first visit were also taken into account), $n = 6551$

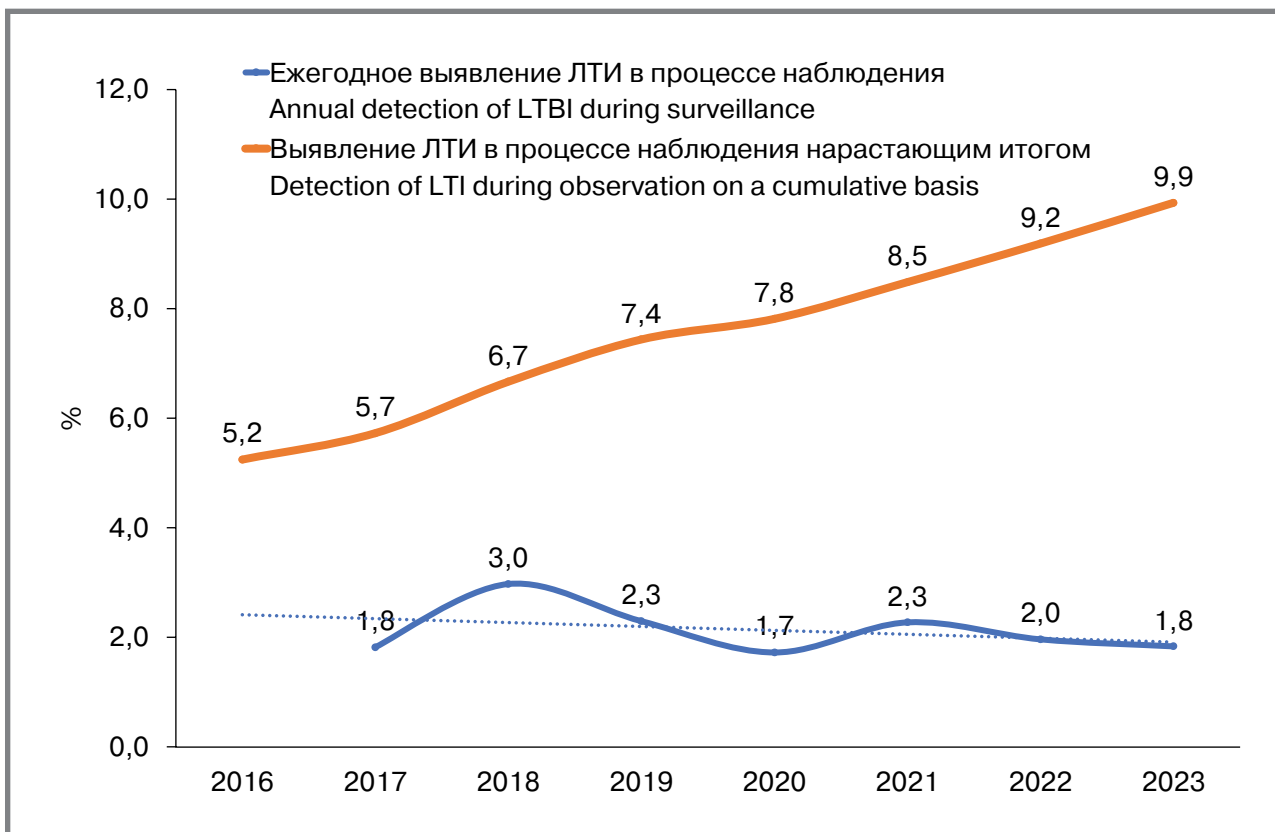
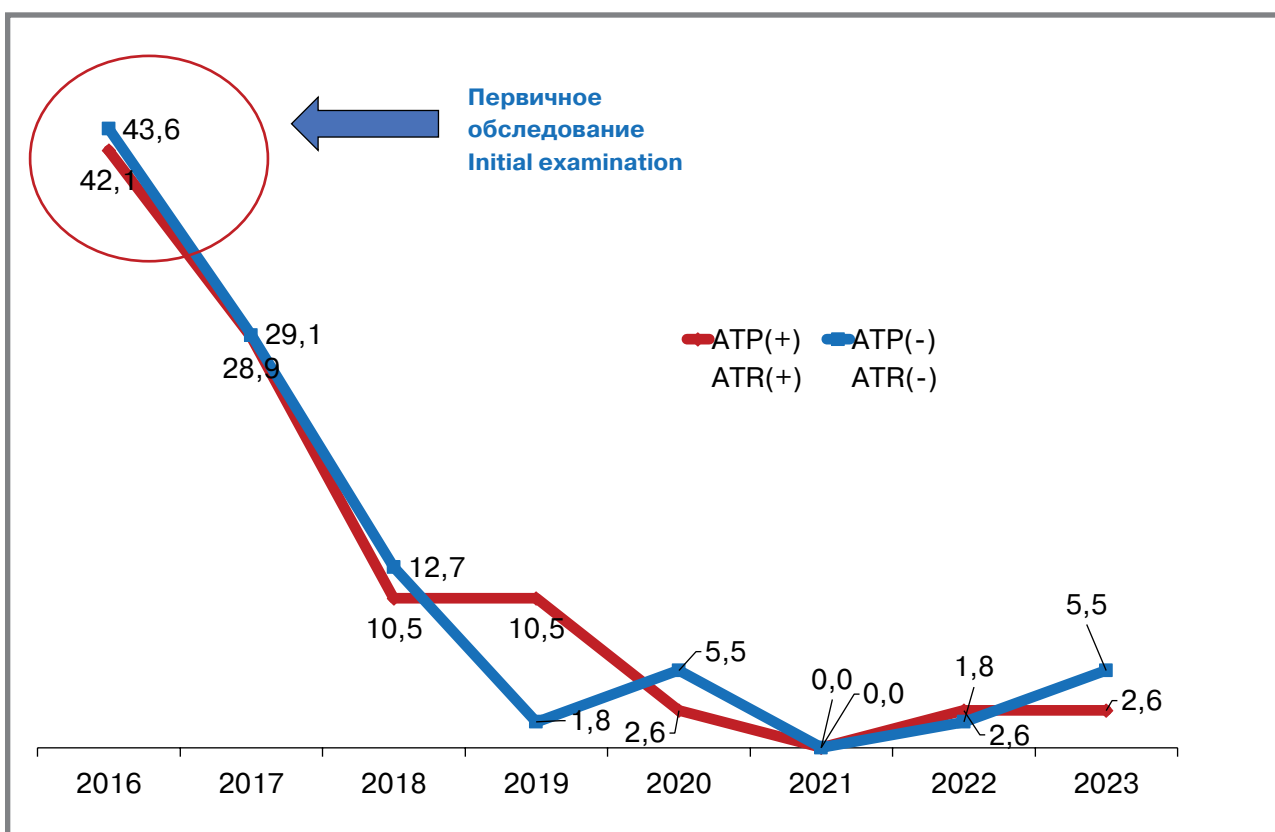


Рисунок 3. Распределение заболевших туберкулезом по годам наблюдения
Figure 3. Distribution of tuberculosis cases by years of observation



Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 4. Доли заболевших туберкулезом ЛЖВС в зависимости от результата АТР в 2016 г. за 8 лет наблюдения, %
Figure 4. Proportion of people living with tuberculosis who are infected depending on the ATR result in 2016 for 8 years of observation, %

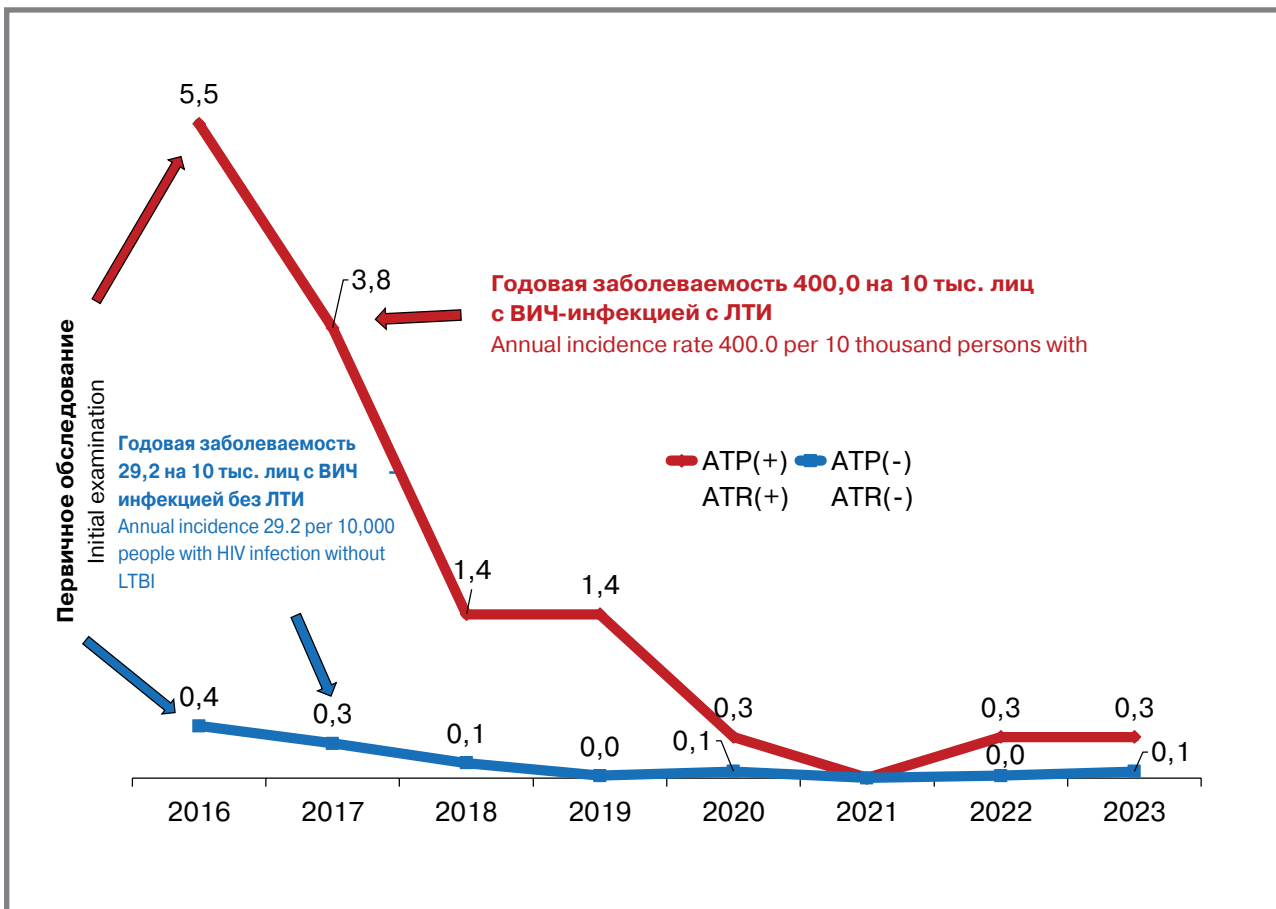
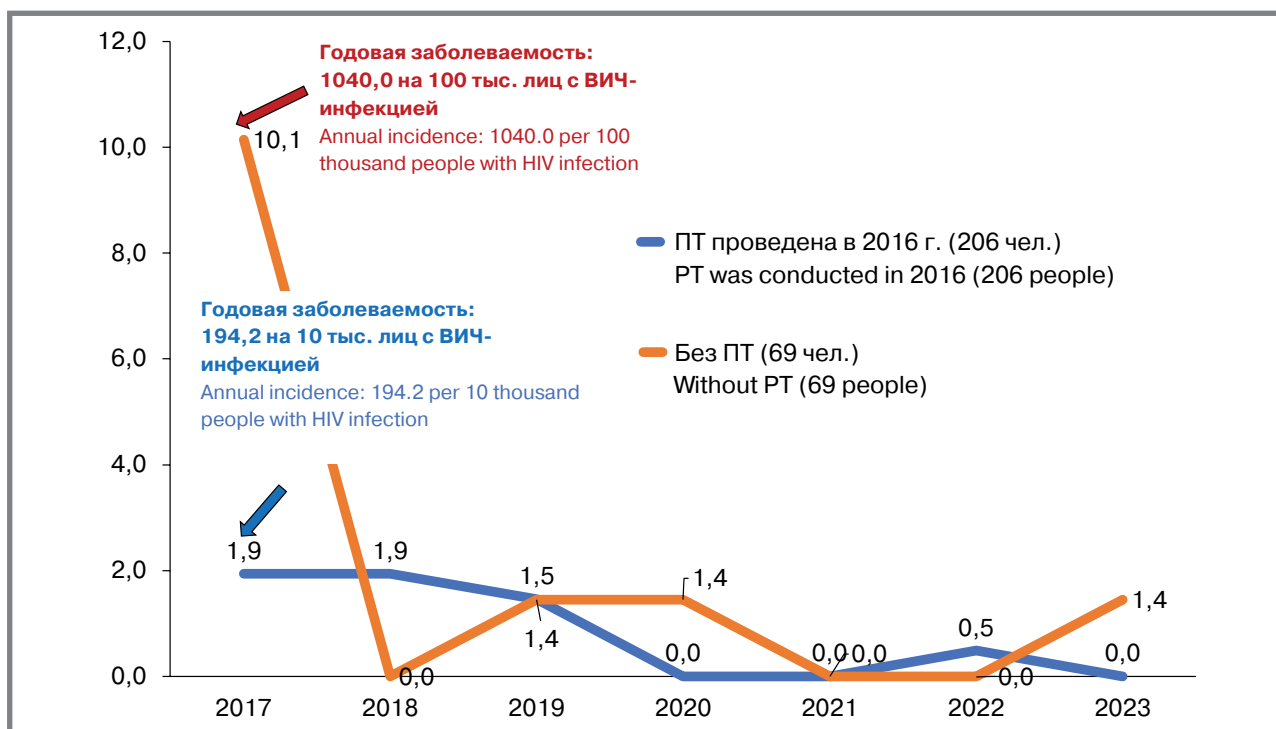


Рисунок 5. Доля заболевших туберкулезом по годам в течение 2017–2023 гг. среди ЛЖВС с наличием ЛТИ в зависимости от проведения превентивной терапии туберкулеза в 2016 г. (12 и 10 заболевших туберкулезом среди получивших и не получивших ПТ соответственно) %
Figure 5. Distribution of tuberculosis cases by year during 2017–2023 among PLWHA with LTBI depending on the implementation of preventive therapy for tuberculosis in 2016 (12 and 10 cases of tuberculosis among those who received and did not receive PT respectively) %



порядок выше – 1040 на 10 тыс. пациентов. В первые три года наблюдения заболеваемость ЛЖВС с ЛТИ после проведения ПТ была равна 181,5, а без ПТ – 414,5 на 10 тыс. человеко-лет.

Обсуждение

Результаты, полученные в нашем исследовании, еще раз подчеркивают, что профилактическая работа по предупреждению и раннему выявлению туберкулеза среди ЛЖВС является одним из важнейших противотуберкулезных мероприятий на уровне региона, и требует особого контроля и анализа ее эффективности.

Исследование было проведено на большом массиве данных, полученных в когорте пациентов с ВИЧ-инфекцией, впервые обратившихся в 2016 г. в кабинет профилактики и раннего выявления туберкулеза ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» и наблюдаемой в течение 8 лет до 2023 г.

На основе динамики данных по охвату АРТ и уровню CD4+ лимфоцитов была показана эффективность работы врачей-инфекционистов Центра СПИД, на базе которого расположен Кабинет, и врачей-фтизиатров с пациентами вне зависимости от длительности заболевания ВИЧ-инфекцией к моменту первого посещения Кабинета. Привлечение ЛЖВС, посещающих фтизиатра, к приему АРТ безусловно оказывает влияние на значимый рост доли пациентов, охваченных АРТ. Этот рост был отмечен как у лиц, которые были поставлены на учет у инфекциониста в 2015–2016 гг., т.е. у впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией – с 21,8% до 94,7%, так и у тех, которые состояли на учете в Центре СПИД более двух лет, – с 56,3% до 96,2%.

В результате к 2023 г. в когорте 2016 г. пациентов с ВИЧ-инфекцией свыше 70% лиц имели уровень CD4+ свыше 500 кл/мл, в то время как в 2016 г. таких лиц было только 39,1%.

На основе информации из региональных регистров системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза была изучена динамика инфицирования *M. tuberculosis* ЛЖВС и заболевания активными формами туберкулеза.

Было показано, что при первом посещении врача-фтизиатра доля пациентов с ЛТИ составляла 4,8%. В последующие годы происходит увеличение числа пациентов с ЛТИ в среднем на 2,1% каждый год.

Увеличение числа и доли ЛТИ среди ЛЖВС за 8 лет с 5,2% до 9,9% может быть связано как с ростом числа бытовых контактов с больными туберкулезом при увеличении возраста пациентов (все пациенты за это время постарели на 8 лет) [15], так и с влиянием роста уровня CD4+ на результативность кожной пробы с АТР. При низких значениях CD4+, менее 100 кл/мл, чувствительность кожной пробы с АТР ощутимо падает [16, 17]. Наше исследование было сделано на когорте ЛЖВС, которые не посещали противотуберкулезный диспансер в связи с расположением Кабинета врача-фтизи-

атра на базе Центра СПИДа, поэтому даже ничтожная вероятность инфицирования *M. tuberculosis* в медицинском учреждении была полностью исключена.

Результаты исследования еще раз продемонстрировали, что ЛЖВС с ЛТИ являются группой высокого риска по туберкулезу. В течение 8 лет наблюдения 8,0% пациентов с ЛТИ заболело туберкулезом в то время, как среди пациентов без ЛТИ – только 0,6%. Годовая заболеваемость туберкулезом в первый год наблюдения ЛЖВС, инфицированных *M. tuberculosis*, составила 400 на 10 тыс. против 29,2 на 10 тыс. при отсутствии ЛТИ, т.е. ее значение было выше более чем в 10 раз. Полученные результаты меняют представления эпидемиологов и врачей-фтизиатров о годовом риске заболевания туберкулезом ЛЖВС, которые были инфицированы *M. tuberculosis*. Разными авторами назывались разные цифры от 5–15% в год и до 30% в течение жизни [18], в то время как без ВИЧ-инфекции такой риск составляет 10% на протяжении жизни [19, 20]. В нашем исследовании 8-летний риск составил 8,0%, то есть в среднем по 1,0% в год, при этом 90% заболело в первые 4 года, что подразумевает уменьшение дальнейшего риска заболевания при сохранении прежнего уровня CD4+ и исключении повторного инфицирования *M. tuberculosis*.

У ЛЖВС с ЛТИ (275 пациентов) значительное влияние на заболеваемость туберкулезом оказывал факт проведения превентивной противотуберкулезной терапии (ПТ). После проведения ПТ в 2016 г. заболеваемость туберкулезом в первый год наблюдения, была равна 194,2 на 10 тыс., что существенно меньше в случае отсутствия факта проведения ПТ – более 1 000 на 10 тыс.

В целом за 8 лет наблюдения туберкулезом заболело 5,8% прошедших ПТ, в то время как у лиц без успешного проведения ПТ, этот показатель составил 14,5%. Отсутствие ПТ ускоряет заболевание туберкулезом ЛЖВС: в течение первого года наблюдения заболело 70% из всех заболевших. После ПТ в течение первого года заболело в два раза меньше – только 33,3% ВИЧ-инфицированных, а 91,7% – в течении первых 3-х лет наблюдения. Таким образом, полученные результаты демонстрируют достоверную эффективность ПТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Наше исследование проведено с использованием большого массива данных – анализируемая когорта включала более 7000 пациентов, в том числе более 5000 с известными результатами АТР. Полученные результаты достоверно отражают выявленные тенденции и закономерности, хотя авторы и понимают, что изучаемая выборка была в определенной степени нестабильна в течение восьми лет наблюдения и разнородна по иммунному статусу. Кроме того, авторы учитывали только факт проведения первого курса ПТ, без учета последующих повторных курсов.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Последнее связано с тем, что для исследования была взята не специально подобранная группа пациентов, а все лица, посещавшие врача-фтизиатра на базе Центра СПИД и отвечающие указанным выше простым критериям – отсутствие туберкулезного анамнеза до 2016 г. и наличие результатов пробы с АТР. Таким образом, был проведен анализ реальной практически используемой базы данных, отражающей посещения фтизиатра достаточно разнородного континента, для которого обеспечить проведение обследований через фиксированные периоды времени достаточно сложно.

Таблица 1 отражает факт, что в целом исследуемый контингент посещал врача-фтизиатра относительно регулярно и в течение длительного времени (около 3000 посещений ежегодно), а согласно форме № 61 по городу Москве доля лиц, ежегодно снимаемых с диспансерного наблюдения в Центре СПИД в связи с выбытием за пределы города и смертью, сравнительно невелика и составляет 1,1% и 2,0% соответственно. Это позволяет говорить, что сделанные выводы достаточно достоверно отражают реальные тенденции.

Авторы также не планировали использовать для оценки инфицированности и заболеваемости туберкулезом методы теории выживаемости (survival analysis), поскольку результаты пробы с АТР в первые годы наблюдения в определенной степени за-

висят от уровня CD4+, который влияет на качество результатов теста. Это сложно учесть при выделении цензурированных записей, т.е. записей, в которых на момент прекращения наблюдения еще не были выявлены ЛТИ или активный туберкулез, но был известен последний отрицательный результат пробы АТР.

Заключение

На большом массиве данных было показано, что доля ЛЖВС, реагирующих положительно на пробу с АТР (то есть имеющих латентную туберкулезную инфекцию) увеличивается с возрастом как в виду наличия определенной вероятности бытового контакта с больным туберкулезом, так и (в нашей когорте) с ростом уровня CD4+лимфоцитов и доли пациентов, получающих АРТ. Наличие ЛТИ у пациентов с ВИЧ-инфекцией увеличивает вероятность заболевания туберкулезом более чем в 10 раз, при этом шанс заболеть более чем в пять раз меньше у лиц с ЛТИ, получивших полный курс превентивного лечения туберкулеза.

Наибольшая вероятность заболевания туберкулезом возможна в первые четыре года наблюдения. Отсутствие превентивной терапии туберкулеза ускоряет и увеличивает вероятность заболевания туберкулезом ЛЖВС: в течение первого года наблюдения заболевает 70% из всех заболевших.

Литература

1. Global TB control WHO, 2015, с. 78.
2. Global TB report WHO, 2023, с. 35-36.
3. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., и др. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни лёгких. Том 95, №9–2017, С. 8–18
4. Богородская Е.М., Силицын М.В., Белиловский Е.М., и др. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве. Туберкулез и болезни легких. 2017;95(10):17–26.
5. Эпидемиология, профилактика и лечение туберкулеза в г. Москве, 2022 г., под ред. проф. Е.М. Богородской, М.: МНПЦБТ- 2023 г. 300 с.
6. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000 Jan 1;23(1):75–80. doi: 10.1097/00126334-200001010-00010. PMID: 10708059.
7. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020 Mar 10;368:m549. doi: 10.1136/bmj.m549. PMID: 32156698; PMCID: PMC7190060.
8. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, РОФ, 2016. М.
9. Силицын М.В., Аюшеева Л.Б., Белиловский Е.М., и др. Латентная туберкулезная инфекция среди ВИЧ-инфицированных лиц в Москве, «Туберкулез и социально-значимые заболевания», №2, 2017 г., с. 42–49
10. Е.М. Богородская, А.И. Мазус, М.В. Силицын, и др. Эпидемиологическая эффективность организации профилактики и раннего выявления туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией //Туберкулез и социально значимые заболевания, № 2, 2018, с. 4–15
11. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD000171. doi: 10.1002/14651858.CD000171.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD000171. PMID: 14973947
12. Слозюк Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011 – № 2 – С. 20–24.
13. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow // Plos ONE. – 2018. – Vol. 13(12). – e0208705.
14. Ванеева Т. В., Силицын М. В., Куликовская Н.В. и др. Применение иммунологических тестов для диагностики туберкулезной инфекции у людей, живущих с ВИЧ //Туберкулез и социально значимые заболевания. 2017;5(4):34–39
15. Houben R.M.G.J., Dodd P.J. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling // PLoS Med. – 2016. – Oct 25;13(10). – https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152
16. Л.В. Слозюк, В.И. Литвинов, П.П. Сельцовский, и др. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией, Пульмонология, 2011, 1, 60–64.
17. Т.В. Ванеева, Н.В. Куликовская, М.А. Краснова, и др. Результаты применения иммунологических методов диагностики туберкулеза in vivo и in vitro у больных ВИЧ-инфекцией, Туберкулез и социально значимые заболевания, 2016, 2, 66–71.
18. Ридер Г.Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом / Пер. с англ. — М.: Издательство «Весь Мир», 2001. — 192 с.
19. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis. Дата обращения 3 мая 2024 г.
20. Styblo K., Bumgarner J.R. Tuberculosis can be controlled with existing technologies: evidence. The Hague: Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report; 1991. p. 60–72.

References

1. Global TB control WHO, 2015, page 78
2. Global TB report WHO, 2023, pages 35–36
3. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., et al. Tuberculosis combined with HIV infection in countries around the world and in the Russian Federation // Tuberculosis and lung diseases. Volume 95, No. 9–2017, pp. 8–18

4. Bogorodskaya E.M., Sinitsyn M.V., Belilovsky E.M., et al. The influence of HIV infection on the structure of newly diagnosed tuberculosis patients registered in the city of Moscow // *Tuberculosis and lung diseases*. 2017;95(10):17–26.
5. *Epidemiology, prevention and treatment of tuberculosis in Moscow, 2022*, ed. prof. E.M. Bogorodskaya, M.: MNPTSBT. – 2023. 300 p.
6. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndrome*. 2000 Jan 1;23(1):75–80. doi: 10.1097/00126334-200001010-00010. PMID: 10708059.
7. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Mar 10;368:m549. doi: 10.1136/bmj.m549. PMID: 32156698; PMCID: PMC7190060.
8. Federal clinical recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection, ROF, 2016. M.
9. Sinitsyn M.V., Ayusheeva L.B., Belilovsky E.M., et al. Latent tuberculosis infection among HIV-infected persons in Moscow. *Tuberculosis and socially significant diseases*, No. 2, 2017 g., s. 42–49.
10. Bogorodskaya E.M., Mazus A.I., Sinitsyn M.V., et al. Epidemiological effectiveness of organizing the prevention and early detection of tuberculosis among patients with HIV infection // *Tuberculosis and socially significant diseases*, No. 2, 2018, p. 4–15.
11. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD000171. doi: 10.1002/14651858.CD000171.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD000171. PMID: 14973947
12. Slogotskaya L.V., Litvinov V.I., Kochetkov Ya.A., Senchikhina O.Yu. Potential of the new skin test «Diaskintest» in diagnostics of tuberculosis infection in children // *Diagnostic issues in pediatrics*. – 2011 – No. 2 – P. 20–24.
13. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow // *Plos ONE*. – 2018. – Vol. 13(12). – e0208705
14. Vaneva T. V., Sinitsyn M. V., Kulikovskaya N. V. et al. Use of immunological tests for the diagnosis of tuberculosis infection in people living with HIV // *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2017; 5 (4): 34–39
15. Houben R.M.G.J., Dodd P.J. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modeling // *PLoS Med*. – 2016. – Oct 25;13(10). – <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>
16. Slogotskaya L.V., Litvinov V.I., Seltsovsky P.P., et al. Use of a skin test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) for the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV infection // *Pulmonology*, 2011, 1, 60–64.
17. Vaneva T.V., Kulikovskaya N.V., Krasnova M.A., et al. Results of using immunological methods for diagnosing tuberculosis in vivo and in vitro in patients with HIV infection // *Tuberculosis and socially significant diseases*, 2016, 2, 66–71.
18. Reader G.L. *Epidemiological foundations of the fight against tuberculosis* / Trans. from English – M.: Publishing house «Ves Mir», 2001. –192 p.
19. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. Accessed May 3, 2024.
20. Styblo K., Bumgarner J.R. Tuberculosis can be controlled with existing technologies: evidence. *The Hague: Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report*; 1991. p. 60–72.

Об авторах

- **Елена Михайловна Богородская** – д. м. н., профессор, главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы, +7 (925) 381-02-18, el_bogorodskaya@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4552-5022.
- **Евгений Михайлович Белиловский** – к. б. н., заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». +7 (916) 124-04-92, belilo5@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9767-4022.
- **Лидия Булатовна Аюшеева** – к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части (для работы с пациентами, больными туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией) ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». +7 (929) 649-23-19, ayusheevalida64@gmail.com. ORCID: 0009-0007-1966-3057.
- **Елизавета Николаевна Посадская** – студентка 4 курса Института клинической медицины им Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (933) 777-71-74, liza.usenko.1999@mail.ru. ORCID: 0009-0004-0471-1691.

Поступила: 05.07.2024. Принята к печати: 03.09.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Elena M. Bogorodskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, chief freelance specialist phthisiatrician of the Moscow Department of Health, +7 (925) 381-02-18, el_bogorodskaya@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4552-5022.
- **Evgeny M. Belilovskiy** – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department of Epidemiological Surveillance of Tuberculosis, The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health. +7 (916) 124-04-92, belilo5@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9767-4022.
- **Lidiya B. Ayusheeva** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs (for working with patients with tuberculosis combined with HIV infection) The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health. +7 (929) 649-23-19, ayusheevalida64@gmail.com. ORCID: 0009-0007-1966-3057.
- **Elizaveta N. Posadskaya** – 4th year student Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of Russia (Sechenov University). +7 (933) 777-71-74, liza.usenko.1999@mail.ru. ORCID: 0009-0004-0471-1691.

Received: 05.07.2024. Accepted: 03.09.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.