

На правах рукописи

Синицын Михаил Валерьевич

**Совершенствование противотуберкулезной
помощи больным ВИЧ-инфекцией
в условиях мегаполиса**

14.01.16 – Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Богородская Елена Михайловна

Официальные оппоненты:

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фтизиатрии

Морозова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой фтизиатрии

Нечаева Ольга Брониславовна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации

Ведущая организация:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «11» июня 2019 г. в 13.00 на заседании диссертационного совета Д 001.052.01, созданного на базе ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; www.critub.ru)

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза является в настоящее время глобальной неразрешенной проблемой общественного здравоохранения. В 2017 году в мире насчитывалось 36,9 млн больных ВИЧ-инфекцией, включая 1,8 млн пациентов с впервые установленным диагнозом. Эпидемическая ситуация по туберкулезу имеет отчетливые тенденции к улучшению, в то же время порядка 10 млн человек заболело туберкулезом в мире в 2017 году, при этом доля больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез составила 11%, умерло от туберкулеза 1,6 млн человек, включая не менее 300 тыс. больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез до настоящего времени остается одной из основных причин смерти больных ВИЧ-инфекцией [UNAIDS, 2019; WHO, 2019].

В последние десятилетия распространение туберкулеза в первую очередь сопряжено со значительной пораженностью населения ВИЧ-инфекцией [И.А. Васильева и соавт., 2017].

В Российской Федерации на фоне улучшения основных эпидемиологических показателей по туберкулезу продолжается увеличение числа и доли больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез. В 2017 году среди впервые выявленных больных туберкулезом 20,9% имели ВИЧ-инфекцию. Сочетание двух инфекций существенно затрудняет дальнейшее улучшение ситуации по туберкулезу [О.Б. Нечаева, 2018].

В г. Москве на фоне относительно благоприятной обстановки по туберкулезу наблюдалась высокая распространенность коинфекции ВИЧ/туберкулез. С начала XXI века г. Москва входила в число 24-х субъектов Российской Федерации с наибольшим бременем коинфекции ВИЧ/туберкулез [О.Б. Нечаева и соавт., 2015; Е.М. Богородская и соавт., 2018].

Практически повсеместно в мире отмечается недостаточная эффективность мер по профилактике и выявлению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, в первую очередь вследствие отсутствия четкого алгоритма взаимодействия противотуберкулезной службы и Центров СПИД [О.П. Фролова и соавт., 2014; T. D. Ledibane et al., 2015; M. J. van der Werf et al., 2017; S.-A. Meehan et al., 2017].

Диагностика и лечение туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, сопровождается значительными трудностями, эффективность химиотерапии остается недостаточной [В.Н. Зими́на, И.А. Васильева и соавт., 2014; А.М. Пантелеев и соавт., 2017; F.A. Khan et al., 2010; G.M.

Varghese et al., 2013; P. Isaakidis et al., 2015; R. Parchure et al., 2016; A. Trebucq et al., 2018].

Сложная нестабильная эпидемическая обстановка по коинфекции ВИЧ/туберкулез в г. Москве, в сочетании с высокой миграционной нагрузкой, плотностью населения и реальной угрозой быстрого распространения инфекционных заболеваний в мегаполисе определили актуальность данной научной работы.

Степень разработанности темы исследования. Проблеме оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией уделяется достаточно большое внимание, однако проведенные научные исследования по сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции носят несистемный характер и до настоящего времени не привели к ощутимому улучшению ситуации. В подавляющем большинстве исследования выполнены в странах с крайне неблагоприятной политической и экономической ситуацией, отсутствием системы здравоохранения или в США и государствах Европы на ограниченных достаточно специфичных группах больных (мужчины, имеющие секс с мужчинами, потребители инъекционных наркотиков, работники коммерческого секса) в условиях иной системы организации медицинской помощи населению – поэтому их результаты обладают невысокой научно-практической значимостью для России.

Выполненные ранее научно-исследовательские работы связаны в основном с изучением отдельных эпидемиологических или клинических составляющих коинфекции ВИЧ/туберкулез, в которых недостаточно освещены вопросы этапного оказания специализированной фтизиатрической помощи как профилактической и диагностической, так и лечебной. В Российской Федерации, а также за ее пределами, имеется дефицит исследований, направленных на комплексное решение проблемы коинфекции ВИЧ/туберкулез с момента установления диагноза ВИЧ-инфекции и далее в течение всего срока диспансерного наблюдения за пациентом, в условиях мегаполиса со сложной многоступенчатой системой медицинской помощи организациями с различным уровнем подчиненности, на амбулаторном и стационарном этапах объединенной противотуберкулезной службой.

Таким образом, несмотря на значительное число исследований, посвященных различным проблемам, связанным с туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией, в настоящее время имеется необходимость дальнейшего научно-обоснованного совершенствования противотуберкулезной помощи этой группе пациентов с учетом особенностей современной эпидемической ситуации в мегаполисе.

Цель исследования. Повышение эффективности противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в мегаполисе на основе совершенствования научно-обоснованных клинических, лабораторных, эпидемиологических и организационных методов.

Задачи исследования:

1. Изучить эпидемиологию сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции в г. Москве, определить влияние ВИЧ-инфекции на отдельные составляющие эпидемиологического процесса распространения туберкулеза в условиях мегаполиса с высокой плотностью населения, значительной миграционной нагрузкой и относительно благоприятной эпидемической обстановкой по туберкулезу.

2. Разработать и внедрить усовершенствованные методы мониторинга сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции.

3. Изучить распространенность латентной туберкулезной инфекции среди больных ВИЧ-инфекцией в мегаполисе, разработать и внедрить ее мониторинг.

4. Провести оценку эпидемиологической и экономической эффективности химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

5. Усовершенствовать методику выявления и диагностики локальных форм туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

6. Изучить влияние ВИЧ-инфекции на эффективность лечения больных туберкулезом, выявить возможные пути ее повышения.

Научная новизна работы. Впервые выявлены и изучены современные особенности эпидемической ситуации по сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции в г. Москве. Получены новые данные о влиянии ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в мегаполисе.

Научно обоснованы усовершенствованные методы организации противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в условиях высокой плотности населения, значительной миграции и относительно благоприятной эпидемической обстановки по туберкулезу, основанные на:

- интеграции противотуберкулезной службы и Центра СПИД;
- применении нового алгоритма обследования больных ВИЧ-инфекцией на туберкулез с включением иммунологического тестирования, компьютерной томографии органов грудной клетки;
- дифференцированном назначении противотуберкулезных препаратов с профилактической целью;
- обеспечении больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией доступной многопрофильной медицинской помощью.

Впервые разработаны и внедрены электронные регистры, позволяющие проводить эпидемиологический мониторинг больных ВИЧ-инфекцией с латентной туберкулезной инфекцией, а также с клинически манифестированным туберкулезом.

Доказано влияние комплекса противотуберкулезных мероприятий среди больных ВИЧ-инфекцией, включая химиопрофилактику туберкулеза, на эпидемическую ситуацию в субъекте. Показана возможность повышения эффективности комплексного лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией за счет применения новых схем химиотерапии туберкулеза, хирургических методов и психологического сопровождения пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработан комплекс мероприятий по эффективному выявлению, диагностике и лечению больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией, основанный на внедрении усовершенствованных методов противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией.

Внедрено определение исходной распространенности латентной туберкулезной инфекции среди больных ВИЧ-инфекцией, разработаны принципы дальнейшего ее мониторинга с использованием электронных регистров, определены показания к превентивному назначению противотуберкулезных препаратов.

Проведена рациональная маршрутизация больных при выявлении клинически манифестированного туберкулеза в зависимости от ведущей локализации процесса, повышающая качество и доступность специализированной медицинской помощи. Внедрены хирургические методы лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в составе комплексного лечения. Обоснована необходимость психологического сопровождения больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией на протяжении курса лечения.

Определена роль ВИЧ-инфекции в поддержании эпидемического процесса по туберкулезу в условиях относительно благоприятной обстановки по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в мегаполисе. Научно обоснованы организационные мероприятия и управленческие решения, направленные на предотвращение распространения сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции в крупном мегаполисе.

Показана эффективность раннего выявления и химиопрофилактики туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией, выполнено обоснование экономических затрат на проведение диагностики латентной туберкулезной инфекции и профилактического назначения лекарств, что

позволяет в дальнейшем планировать профилактические мероприятия в столичном мегаполисе и других субъектах Российской Федерации.

Методология и методы исследования. Проведено клинико-эпидемиологическое проспективное и ретроспективное исследование, включающее кросс-секционное, когортное и случай-контроль исследования по общепринятым стандартным методам выполнения диссертационной работы.

Предмет исследования: результативность совершенствования методов профилактики, выявления, диагностики и лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. **Объект исследования:** больные ВИЧ-инфекцией, больные туберкулезом, больные сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией.

Тема и актуальность исследования научно обоснованы, поставлена цель и определены задачи работы, для решения которых был использован комплекс методов: эпидемиологический, клинический, аналитический, экспертный, статистический, экономический, клинико-экономическое и математическое моделирование. Статистический анализ проведен с использованием методов, принятых в медицинской статистике.

Положения, выносимые на защиту:

1. Ведущим фактором, определяющим особенности эпидемиологического процесса по туберкулезу в г. Москве, в настоящее время является ВИЧ-инфекция, которая оказывает существенное влияние на социально-демографические и возрастно-половые характеристики всех впервые выявленных больных туберкулезом.

2. Разработанная и внедренная система мониторинга больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией позволила получить ранее недоступные данные о течении ВИЧ-инфекции и клинических проявлениях туберкулеза. Регистрация внелегочных локализаций туберкулеза увеличилась в 3,3 раза в сравнении с принятой методикой, при этом множественные локализации установлены у 41,3% пациентов.

3. Совершенствование диагностики и создание мониторинга латентной туберкулезной инфекции позволили установить ее распространенность среди больных ВИЧ-инфекцией в г. Москве, которая составила 4,5%, и выделить целевую группу с наибольшим риском заболевания туберкулезом для проведения превентивных мероприятий.

4. Применение разработанного алгоритма обследования больных ВИЧ-инфекцией с включением иммунологического тестирования, компьютерной томографии органов грудной клетки привело к более раннему выявлению туберкулеза: среди выявленных больных доля очагового туберкулеза увеличилась в 2,8 раза, доля диссеминированного

уменьшилась в 2,2 раза, доля больных с бактериовыделением сократилась в 1,4 раза.

5. Профилактическое назначение противотуберкулезных препаратов привело к снижению заболеваемости туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией в 6,5 раз по сравнению с пациентами, не прошедшими профилактический курс. Проведение химиопрофилактики способствует экономии до 2/3 выделенных на лечение туберкулеза средств, за счет снижения затрат, связанных с уменьшением числа больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией.

6. Обеспечение доступности многопрофильной специализированной медицинской помощи для больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией, в сочетании с интеграцией с Центром СПИД привело к существенному улучшению эпидемической ситуации в течение 5 лет – снижению заболеваемости на 43,2%, распространенности туберкулеза на 40% среди больных ВИЧ-инфекцией в г. Москве. Улучшились результаты лечения: доля впервые выявленных больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, досрочно прервавших лечение сократилась на 45,3%, доля эффективно завершивших химиотерапию увеличилась на 11,8%, а среди пациентов, прошедших полный курс успех лечения отмечен у 91,7%.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов обеспечена использованием адекватных поставленной цели и задачам исследования, методов медицинской математической статистики, а также тщательным анализом и интерпретацией полученных результатов.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 5 международных конгрессах и 28 национальных, в том числе: на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза и инфекционных заболеваний», посвященной памяти М. И. Перельмана и 100-летию первого научно-исследовательского института туберкулеза в России (Москва, 2018 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом» (Москва, 2018 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез и сочетанные инфекции: вызовы и перспективы» (Москва, 2017 г.); XXVII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2017 г.); Научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез: инновационные решения – от идеи до практики» (Новосибирск, 2017 г.); на II, III, IV, V, VI Ежегодных конференциях московских фтизиатров (Москва,

2014, 2015, 2016, 2017, 2018 гг.); на IV, V, VI, VII конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров России (Санкт-Петербург, 2015, 2016, 2017, 2018 гг.); XXV Российском Национальном конгрессе «Человек и Лекарство» (Москва, 2018 г.). Конгрессах European Respiratory Society - ERS (Лондон, 2016 г., Милан, 2017 г., Париж, 2018 г.); The First Sino-Russian Symposium on infectious diseases (Пекин, 2018 г.).

Апробация диссертации проведена на Ученом совете ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» 28 июня 2018 года.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Представленная работа соответствует шифру и формуле специальности «14.01.16 Фтизиатрия» – области медицинской науки о туберкулезе как инфекционном заболевании человека и области исследования (согласно паспорту научной специальности):

п.3. Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий;

п.4. Выявление, эпидемиология и статистика туберкулеза, диспансерное наблюдение за контингентами больных туберкулезом, организация борьбы с туберкулезом. Профилактика, противотуберкулезная вакцинация, химиопрофилактика, санитарная профилактика туберкулеза, лучевая диагностика, туберкулинодиагностика, бактериологическая и молекулярно-генетическая диагностика в выявлении туберкулеза, эпидемиология туберкулеза в меняющихся условиях, изучение резервуара туберкулезной инфекции и путей заражения, взаимозаражения туберкулезом человека и животных, новые формы противотуберкулезных мероприятий, диспансерной, стационарной и санаторной работы, статистической отчетности и обработки статистических данных.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в научно-организационную, методическую и клиническую работу ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», «Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД», используются в повседневной работе в медицинских организациях Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2», ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина», ГБУЗ

«Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина»). Применяются в процессе последипломного обучения ординаторов, врачей-фтизиатров, врачей-инфекционистов и врачей других специальностей на кафедре «Фтизиатрии» ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России, кафедре «Фтизиатрии» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

На основании результатов исследования издан Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 30 декабря 2015 г. № 1009 «Об организации профилактики, выявления, диагностики и лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы». Этим приказом утверждены: «Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией», «Инструкция по организации раннего выявления и диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией 18 лет и старше, состоящих на диспансерном учете в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИД» и «Алгоритм обследования и ведения больных ВИЧ-инфекцией с положительным и сомнительным результатом кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)». Результаты исследования вошли в «Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВИЧ-инфекции у взрослых» (Национальная ассоциация вирусологов, 2014 г.), явились одним из доказательных материалов для составления Федеральных клинических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (Российское общество фтизиатров, 2016 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 60 печатных работ, в том числе, 18 в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Личный вклад автора в получении научных результатов. Диссертация является результатом самостоятельной работы автора от планирования исследования, постановки цели и задач до анализа полученных данных, оценки результатов, подведения итогов, формулировки выводов и создания рекомендаций. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез, выполнял торакальные операции.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 272 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы,

описания материалов и методов работы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, а также 5 приложений. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 50 рисунками. Библиография содержит 324 источника (135 отечественных и 189 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования

Исследование проведено в г. Москве на базе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (далее – МНПЦ борьбы с туберкулезом) в период с 2014 по 2018 годы.

Изучены данные о 48 131 пациенте, из них больных ВИЧ-инфекцией было 32 543, туберкулезом – 15 588, включая 5579 больных сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез.

Источниками информации служили официальные учетные и отчетные документы, медицинские карты, также использованы данные электронных регистров системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза г. Москвы, электронной базы данных Централизованной клинко-диагностической лаборатории МНПЦ борьбы с туберкулезом, журналов назначения химиопрофилактики, журналов постановки иммунологических проб кабинета фтизиатра в МГЦ СПИД. Исследование включало в себя несколько этапов (табл. 1).

Таблица 1 – Этапы диссертационного исследования

Этап исследования	Методы	Материал
Предварительный этап		
Аналитический обзор литературных данных	Аналитический	Медицинская литература, сборники статистической информации, нормативно-правовые документы различного уровня. Всего 324 источника.
Этап 1. Изучение эпидемической ситуации по сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции в городе Москве		
Изучение эпидемиологический показателей по ВИЧ-инфекции, туберкулезу и коинфекции ВИЧ/туберкулез	Статистический Аналитический	Данные по ВИЧ-инфекции 2007-2017 гг. по г. Москве. Источник: форма «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» № 61, данные, предоставленные МГЦ СПИД о 32 325 больных ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете на 31.12.2017 г. Данные о 4606 впервые выявленных больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез (2004-2017 гг.); о 12 821 впервые выявленных больных туберкулезом на территории г. Москвы, в том

		числе 6271 непостоянным жителе (2014-2017 гг.). Источники: форма «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» № 61 и «Сведения о больных туберкулезом» № 33.
Этап 2. Совершенствование эпидемического мониторинга сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции		
Разработка и внедрение электронных регистров больных ВИЧ-инфекцией и сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией	Экспертный Аналитический	Форма № 089/у-туб «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза, с рецидивом туберкулеза»; № 263/у-ТБ «Карта персонального учета больного туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией»; «Карта № 263/У-ТВ-М регистрации нового случая сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулез или случая смерти больного ВИЧ/ТБ»; № 03-ТБ/у «Журнал регистрации больных туберкулезом»; № 081/у «Медицинская карта больного туберкулезом»; № 030-4/у «Контрольная карта диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулезных учреждений»; № 106/у «Врачебное свидетельство о смерти»; № 25/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» (период 2014-2016 гг.).
Этап 3. Изучение влияния ВИЧ-инфекции на характеристики впервые выявленных больных туберкулезом, локализацию и формы туберкулеза		
Определение влияния ВИЧ-инфекции на структуру больных туберкулезом, локализацию и формы заболевания	Статистический Аналитический	Данные о 6504 впервые выявленных в г. Москве больных туберкулезом, из них 878 больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез (2015-2016 гг.). Источники: электронные регистры, формы № 089/у-туб «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза, с рецидивом туберкулеза».
Этап 4. Совершенствование раннего выявления и профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией		
Изучение эффективности раннего выявления и химиопрофилактики туберкулеза	Клинический Статистический Экономический Экспертный Клинико-экономическое моделирование	Данные о 22 190 больных ВИЧ-инфекцией г. Москва (2014-2017 гг.). Источники: форма № 25/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях», форма № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», электронные регистры. Включая данные о 12 490 пациентах из электронного регистра (2016-2017 гг.).
Этап 5. Совершенствование диагностики туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией		
Изучение значения иммунологических тестов в диагностике туберкулезной инфекции	Аналитический Статистический	Данные о результатах обследования 345 больных ВИЧ-инфекцией с применением пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и T-SPOT.TB, г. Москва (2014-2016 гг.). источники: база данных централизованной лаборатории МНПЦ борьбы с туберкулезом, медицинские карты.

Изучение распространенности ЛТИ среди больных ВИЧ-инфекцией	Аналитический Статистический	Данные электронного регистра о 12 490 больных ВИЧ-инфекцией, г. Москва (2016-2017 гг.).
Изучение эффективности методов лабораторной диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией	Аналитический Статистический	Данные о результатах исследования 235 проб диагностического материала от 143 больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез, г. Москва (2014-2016 гг.). Источники: база данных централизованной лаборатории МНПЦ борьбы с туберкулезом.
Изучение эффективности КТ в диагностике множественных локализаций туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией	Клинический Статистический Экспертный	Данные о 118 больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез, обследованных в МНПЦ борьбы с туберкулезом, г. Москва (2014-2016 гг.). Источники: медицинские карты, протоколы исследований.
Изучение эффективности операционной диагностики заболеваний органов грудной клетки	Клинический Статистический Экспертный	Данные о 102 больных ВИЧ-инфекцией, которым выполнены диагностические торакальные вмешательства г. Москва (2014-2016 гг.). Источники: медицинские карты, протоколы операций.
Этап 6. Изучение эффективности лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и возможностей его повышения		
Изучение влияния ВИЧ-инфекции на эффективность лечения больных туберкулезом	Аналитический Когортный Статистический	Данные об исходах лечения когорт 2013-2014 гг.: 2998 впервые выявленных в г. Москве больных туберкулезом (из них 409 с коинфекцией ВИЧ/туберкулез); 424 больных с рецидивом туберкулеза (из них 57 больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез). Когорта из 423 больных впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией 2015-2016 гг. Когорта 2013 г. 360 больных туберкулезом с МЛУ МБТ. Источники: форма № 8-ТБ «Сведения о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом легких», карты № 01-ТБ /МЛУ и журнал № 03-ТБ/МЛУ.
Изучение эффективности новых схем химиотерапии у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией	Клинический Статистический Экспертный	Данные за 2015-2016 гг. о результатах лечения 36 больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией с МЛУ МБТ с использованием линезолида, бедаквилина и моксифлоксацина. Источник: медицинские карты.
Изучение безопасности и эффективности хирургического	Клинический Статистический Экспертный	Данные за 2010-2017 гг. о результатах хирургического лечения туберкулеза у 335 больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией и 125 больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией		Источники: медицинские карты, протоколы операций.
Изучение социально-психологического состояния больных ВИЧ-инфекцией	Статистический Аналитический Экспертный	Данные о 323 больных ВИЧ-инфекцией, из них 207 с туберкулезом (2016 г.). Источник: разработанная анкета.

На первом этапе исследования изучены эпидемиологические данные по распространению ВИЧ-инфекции, туберкулеза и коинфекции ВИЧ/туберкулез в г. Москве.

На втором этапе выполнена разработка и внедрение электронных регистров системы мониторинга для систематизации информации и контроля за проводимыми мероприятиями. Регистры созданы на базе Excel Microsoft Office и системы управления медицинскими базами данных "BARCLAY SW".

На третьем этапе проведено изучение социально-демографических и медицинских характеристик больных, структуры клинических форм туберкулеза у 6504 впервые выявленных в 2015-2016 гг. больных туберкулезом в г. Москве (100% от всех зарегистрированных), из них 878 больных имели сочетанную инфекцию ВИЧ/туберкулез.

Четвертым этапом выполнено изучение эффективности раннего выявления и химиопрофилактики туберкулеза. Изучены данные кабинета профилактики и раннего выявления туберкулеза (кабинет фтизиатра, расположенный в МГЦ СПИД), в том числе сведения из разработанного нами для этого исследования и внедренного электронного регистра больных ВИЧ-инфекцией, наблюдающихся в этом кабинете.

Изучение результатов химиопрофилактики выполнили у 4413 больных ВИЧ-инфекцией, которые имели показания к ее проведению в 2014-2017 гг. Оценивали охват химиопрофилактикой больных ВИЧ-инфекцией, долю прервавших и завершивших профилактический курс. Оценивали случаи заболевания после химиопрофилактики туберкулеза, которые зарегистрированы не ранее чем через 6 месяцев после даты первого приема противотуберкулезных препаратов. Также изучали развитие нежелательных побочных реакций (НПР) на противотуберкулезные препараты.

Изучение экономической эффективности профилактических мероприятий провели с помощью клинко-экономического анализа «затраты-выгода» и моделирования ситуации. Выполнена оценка затрат на выявление туберкулеза, диагностику латентной инфекции и химиопрофилактику на основании данных о 5858 больных ВИЧ-

инфекцией, оценка затрат на лечение выполнена по сведениям о 179 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Для каждого пациента учитывалась информация о режиме химиотерапии, соответственно о перечне противотуберкулезных препаратов и полученных дозах. Учтены медицинские и немедицинские расходы на один курс стационарного и амбулаторного лечения.

Пятый этап исследования посвящен совершенствованию диагностики туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией. Изучена результативность иммунологических тестов диагностики туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции у 345 больных ВИЧ-инфекцией. Из них больных туберкулезом было 213 и без туберкулеза – 132. Используются иммунологические тесты: T-SPOT[®].TB (Oxford Immunotec Ltd., UK, лабораторный тест IGRA, далее – T-SPOT.TB) и Диаскинтест[®] (Генериум, РФ, далее – кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным). Учитывали только положительные и отрицательные результаты.

Распространенность латентной туберкулезной инфекции в г. Москве среди больных ВИЧ-инфекцией также изучена по информации электронного регистра о 12 490 пациентах, прошедших через кабинет фтизиатра в МГЦ СПИД в 2016-2017 гг., 470 пациентов исключили из дальнейшего анализа, т.к. они у них были выявлены изменения при лучевом обследовании, требовавшие проведения дифференциальной диагностики. Соответственно, число пациентов, составило 12 020. В качестве иммунологического теста использовали кожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Методы комплексной лабораторной диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией изучены на основании исследования 235 проб диагностического материала от 143 впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Применяли люминесцентную микроскопию и культуральный метод – посев на жидкой питательной среде *Middlebrook 7H9* в автоматизированном анализаторе ВАСТЕС[™] MGIT[™] 960 (Becton Dickinson, Netherlands). Также проводили исследование с помощью тест-системы Xpert MTB/Rif в анализаторе Gene Xpert[®] (Cepheid, USA). Выделение ДНК *M. tuberculosis complex* проводили с использованием реагентов М-СорбТуб (СИНТОЛ, РФ) в роботизированной станции Freedom Evo (Tecan Schweiz AG, Switzerland). Определение лекарственной чувствительности (выявление мутаций) к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам в осадке диагностического материала и выделенной культуре *M. tuberculosis complex* проводили с

использованием тест-систем ТБ-БИОЧИП и ТБ-БИОЧИП 2 (БИОЧИП-ИМБ, РФ).

Изучена роль в диагностике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией рентгеновской компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением. Материал представлен ретроспективным анализом КТ-исследований, выполненных в отделении лучевой диагностики, 2014-2016 гг. 118 больным сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией с выраженной иммуносупрессией (среднее число $CD4^+$ лимфоцитов $134 \pm 19,8$ кл/мкл). Сканирование проводили на 64-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе «Aquilion Prime» (Toshiba, Japan) с внутривенным контрастированием (йогексол 350 мг/мл). Согласно разработанному нами протоколу исследования диапазон сканирования включал головной мозг, грудную клетку, брюшную полость и малый таз.

Изучение возможности хирургической диагностики проведено у 102 больных ВИЧ-инфекцией с патологическими изменениями со стороны органов грудной клетки, которым выполнили торакальные хирургические вмешательства в хирургическом отделении МНПЦ борьбы с туберкулезом, 2014-2016 гг.

На шестом этапе исследования, изучены возможности совершенствования лечения больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез и оценка его эффективности. Оценку эффективности лечения больных туберкулезом проводили отдельно в зависимости от ВИЧ-статуса пациента. Методика основана на когортном анализе.

Изучены сведения о результатах лечения 2998 впервые выявленных больных туберкулезом и о 424 больных с рецидивом заболевания без МЛУ МБТ. Сравнение эффективности лечения выполнено с когортой впервые выявленных больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, объединившей больных, начавших лечение в 2015-2016 гг. (423 пациента). Результаты лечения 360 больных туберкулезом с МЛУ МБТ изучены отдельно по данным когорты 2013 года, у 61 из них установлена ВИЧ-инфекция и у 299 был туберкулез без ВИЧ-инфекции.

Проведено изучение результатов использования новых схем лечения туберкулеза у 36 больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, с МЛУ МБТ, в 2015-2016 гг. Антиретровирусную терапию получали 91,6% больных. Число $CD4^+$ лимфоцитов в среднем было $220 \pm 35,6$ кл/мкл. Назначали схему противотуберкулезной химиотерапии с включением линезолида, бедаквилаина и моксифлоксацина с дополнением тремя другими противотуберкулезными препаратами, к которым была сохранена чувствительность возбудителя. Показанием к назначению указанной схемы послужило ранее неэффективное лечение.

Бактериовыделение отмечено у всех больных: МЛУ МБТ у 33,3% и у 66,7% ШЛУ МБТ. Полости распада в легочной ткани определены у 22,2% пациентов. Курс лечения составил 24 недели, дозы препаратов соответствовали установленным рекомендациям и инструкциям по применению.

Изучены результаты хирургического лечения больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией. За период 2010-2017 гг. всего оперировано 335 больных ВИЧ-инфекцией. Сравнительную оценку эффективности и безопасности хирургического лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией провели по результатам 69 операций (у 67 больных), в сравнении с исходами подобных 133 операций, выполненных 125 больным туберкулезом без ВИЧ-инфекции в том же хирургическом отделении МНПЦ борьбы с туберкулезом.

Изучение социально-психологического состояния проведено у 323 больных ВИЧ-инфекцией. Из них больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез было 207 человек, больных ВИЧ-инфекцией – 116. Использован метод анкетирования.

Последним этапом провели анализ влияния проведенных мероприятий на эпидемическую ситуацию в г. Москве по сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции.

Все больные, включенные в исследование, проходили комплексное клиничко-рентгенологическое и лабораторное обследование, принятое во фтизиатрической практике в соответствии с клиническими рекомендациями.

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических методов. Вычисляли среднее значение, стандартное отклонение, t-тест, 95% доверительный интервал для пропорции, коэффициент корреляции по Пирсону(r) и p . Рассчитывали медиану (Me), интерквартильный и межквартильный размах. Оценку достоверности качественных признаков для одной группы проводили, используя критерий Мак-Нимара, для нескольких групп – χ^2 Пирсона, при сравнении малых выборок – точный критерий Фишера. Взаимосвязь признаков оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмана (ρ). Для оценки согласованности результатов тестов рассчитывали коэффициент каппа Коэна (κ). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для проведения многофакторного анализа использовали логистическую регрессию. Для определения меры риска исхода лечения вычисляли относительный риск развития события, отношение шансов, их 95% доверительные интервалы и p . Статистическую

обработку данных проводили с помощью программ: «Epi Info 7.1.4.0.», «Statistica», «Медицинская статистика», «SciStatCalc».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эпидемиологических данных показало, что к началу исследования в г. Москве сложилась неблагоприятная эпидемическая обстановка по коинфекции ВИЧ/туберкулез. На фоне снижения основных эпидемиологических показателей по туберкулезу и продолжающегося роста пораженности населения ВИЧ-инфекцией наблюдалось ежегодное увеличение числа больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез и их доли среди больных туберкулезом. Абсолютное число впервые выявленных больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией за период 2004-2012 гг. увеличилось в 3,6 раза и достигло 438 чел., рис. 1.

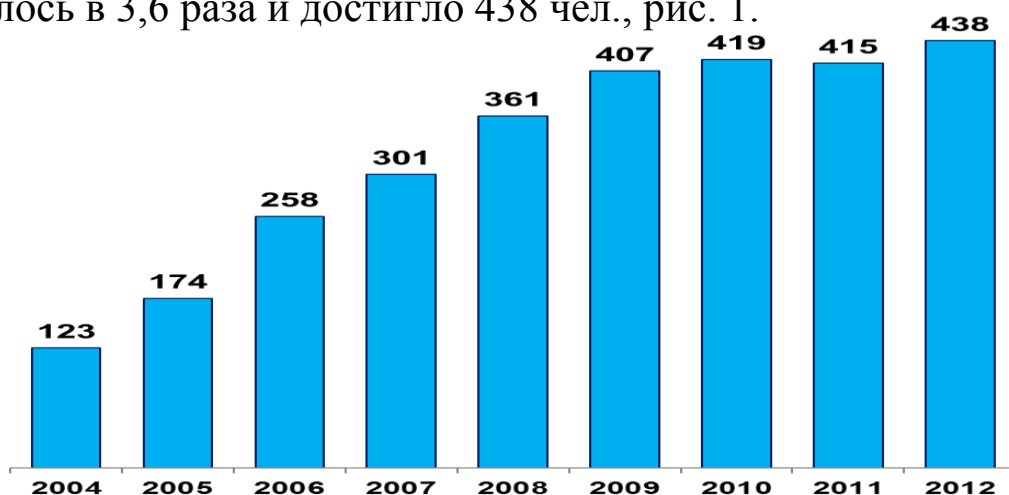


Рисунок 1 – Впервые выявленные больные сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией в г. Москве среди постоянных жителей, 2004-2012 гг., абс.

За тот же период времени среди контингентов, состоящих на учете в МНПЦ борьбы с туберкулезом, число больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез увеличилось в 3,0 раза, к 2012 году под диспансерным наблюдением находился 891 чел. с диагнозом активного туберкулеза. Увеличение доли больных ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом достигло максимальных значений в 2013 и 2014 годах, когда она составляла 19,6% и 20,3%. Установлено, что мигранты и лица БОМЖ оказывают существенное влияние на эпидемиологические показатели по сочетанной инфекции, их доля в структуре впервые выявленных больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез превышала 30%.

Исследование показало, что значительное влияние на заболеваемость туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией в г. Москве оказывает распространенность туберкулеза ($r = 0,86$; $p < 0,01$) при том, что

пораженность населения ВИЧ-инфекцией влияет в меньшей степени ($r = 0,32$; $p > 0,05$).

Совершенствование мониторинга за больными сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией позволило получить ранее недоступные системные динамические данные по течению ВИЧ-инфекции, иммунному статусу, вирусной нагрузке, наличию оппортунистических заболеваний, о локализациях туберкулеза и его формах, генерализации процесса. Разработаны и внедрены: «Регистр диспансерного наблюдения больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией» и «Электронный регистр больных ВИЧ-инфекцией, находящихся под наблюдением фтизиатра кабинета профилактики и раннего выявления туберкулеза в МГЦ СПИД».

Появилась возможность проведения разнопланового дезагрегированного анализа в зависимости от ВИЧ-статуса пациента при регистрации впервые выявленных больных туберкулезом и рецидивов заболевания, случаев смерти, включая смерти от ВИЧ-инфекции и других заболеваний, при анализе заболеваемости туберкулезом, диспансерном наблюдении, оценке эффективности лечения, в том числе больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью МБТ.

Организованный нами отдельный сбор данных на больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса, внедрение двух новых электронных регистров также обеспечили: возможность контроля за проведением обследования на туберкулез, оценку эффективности химиопрофилактики туберкулеза, мониторинг латентной туберкулезной инфекции.

Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом в г. Москве оказалось весьма значительным. Так, среди больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез преобладали постоянные жители московского мегаполиса – 68,5% [95% ДИ 65,3-71,6], в отличие от больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, среди которых их было менее половины – 47,2% [95% ДИ 45,9-48,6], $p < 0,05$. У большинства больных (55,9%) туберкулез развился в течении пяти лет после установления диагноза ВИЧ-инфекции. При этом в подавляющем большинстве при выявлении туберкулеза регистрировали поздние стадии ВИЧ-инфекции (96%) с выраженной иммуносупрессией, определившей быстрое присоединение туберкулеза – уровень CD4⁺лимфоцитов ниже 350 кл/мкл наблюдался у 74,3% пациентов.

Изучен возрастно-половой состав и социально-демографические характеристики впервые выявленных больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса. Определены существенные половые отличия: среди больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией

преобладали мужчины – 68,6% [95%ДИ 64,6-72,2], среди больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции их было только 58,0% [95%ДИ 56,1-59,8], $p < 0,05$. Установлено, что среди больных туберкулезом постоянных жителей доля коинфекции ВИЧ/туберкулез у мужчин была выше, чем у женщин: 20,6% и 14,2%, ОШ 1,6 [95%ДИ 1,3-1,9], $p < 0,01$. Среди мигрирующих групп населения такой закономерности не выявлено.

Установлено значительное влияние ВИЧ-инфекции на возрастные характеристики всех больных туберкулезом в мегаполисе за счет более молодого возраста пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез, среди которых в возрастном диапазоне 31-40 лет находилось 63,3% [95%ДИ 59,4-67,2] больных, по сравнению с 20,4% [95%ДИ 18,9-22,0] среди больных туберкулезом, не инфицированных ВИЧ, $p < 0,05$. У впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, средний возраст составил 37,1 [95%ДИ 36,5-37,7] года, у неинфицированных ВИЧ – 44,3 [95%ДИ 43,6-45,1] года, $p < 0,01$, рис. 2.

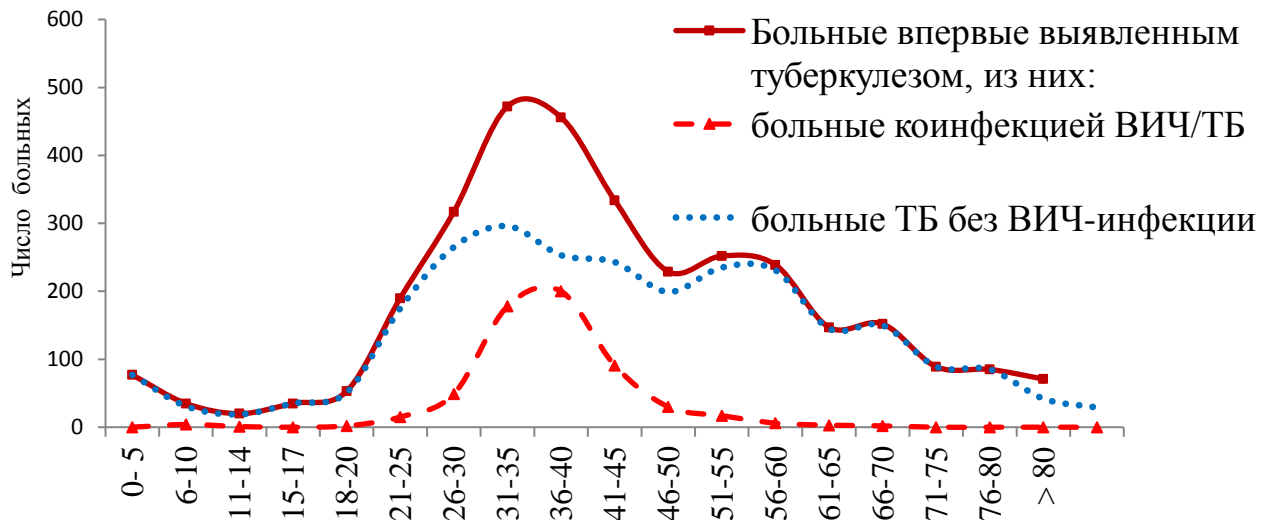


Рисунок 2 – Распределение больных туберкулезом по возрастам в г. Москве, 2015-2016 гг., (n = 6504)

Изучение частоты бактериовыделения не установило достоверных различий при локализации туберкулеза в легочной паренхиме: доля бактериовыделителей среди больных с сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией составила 54,5% [95%ДИ 49,8-59,2], у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции – 51,7% [95%ДИ 49,8-53,6], $p > 0,05$. В тоже время при туберкулезе органов дыхания с локализацией вне легкого и внеторакальном туберкулезе бактериовыделение обнаруживали чаще у больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией 40,9% [95%ДИ 33,0-49,3], чем у больных без ВИЧ-инфекции – 24,2% [95%ДИ 18,1-31,1], ОШ = 2,18 [95%ДИ 1,36–3,5], $p < 0,01$, что связано с особенностями течения туберкулезного процесса на фоне иммуносупрессии. Среди больных

коинфекцией ВИЧ/туберкулез доля МЛУ МБТ составила 21,8% [95%ДИ 16,9-27,5], среди больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции несколько меньше – 17,2% [95%ДИ 15,1-19,4], $p > 0,05$.

Выявление и регистрация внелегочных локализаций туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией являются весьма важными и в тоже время сложными задачами, стоящими перед фтизиатрами. Зачастую именно внелегочное поражение определяет не только прогноз и исход заболевания, но и организационные технологии лечения.

Внедрение нового электронного регистра позволило получить более полные данные о возможных внелегочных локализациях туберкулеза у больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией и в 3,3 раза улучшить их учет, в сравнении с установленной системой регистрации на основе статистических форм №089/у-туб «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза, с рецидивом туберкулеза».

Всего изучены данные о 601 больном туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Установлено, что по информации электронного регистра по сравнению с данными форм № 089/у-туб, доля больных с туберкулезом внутригрудных лимфоузлов возросла с 19,9% до 32,9%, плевры – с 0,7% до 7,5%, бронхов – с 0,2% до 3,2%, костей и суставов – с 0,7% до 3,2%, мочеполовых органов – с 0,3% до 5,0%, органов брюшной полости – с 0,3% до 17,1%, ЦНС и мозговых оболочек – с 0,8% до 4,6% и периферических лимфатических узлов – с 2,5% до 10,4%, по всем соотношениям получены достоверные различия, $p < 0,05$, рис. 3.

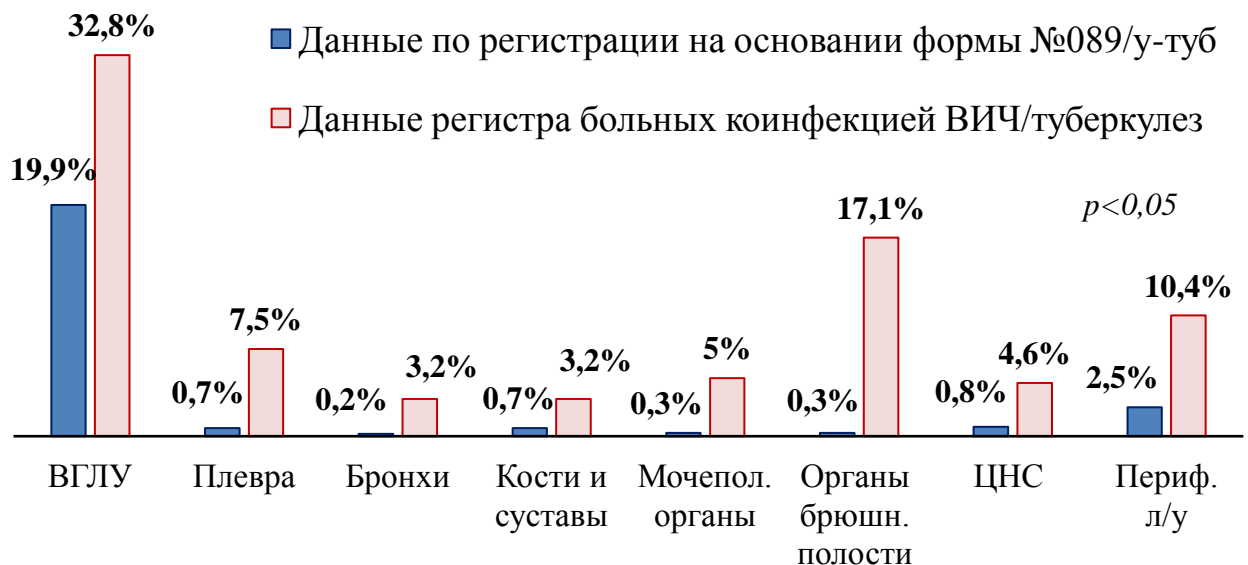


Рисунок 3 – Регистрация внелегочных локализаций туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от сведений, полученных из формы №089/у-туб или электронного регистра, 2015-2016 гг. (n = 601)

В целом внелегочные локализации туберкулеза установлены у 83,9% больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (против 25,5% без данных нового регистра), две и более локализации – у 41,3%. Полученные результаты позволили обосновать необходимость многопрофильных подразделений, в том числе хирургических в структуре противотуберкулезных медицинских организаций.

Многофакторный анализ с использованием логистических регрессионных моделей выявил признаки, ассоциированные с наличием ВИЧ-инфекции у больного туберкулезом: возраст 31-40 лет, мужской пол, отсутствие работы, пребывание ранее в местах лишения свободы и локализация туберкулеза. Доказано, что внелегочная локализация туберкулезного процесса у пациента мужского пола в возрасте 31-40 лет, не работающего и ранее находившегося в местах лишения свободы, с вероятностью 93,9% свидетельствует о наличии сочетанной ВИЧ-инфекции.

Полученные данные об исходной неблагоприятной эпидемической ситуации по сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции в г. Москве определили необходимость совершенствования противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией с акцентом на предупреждение развития туберкулеза.

Разработанные нами методы, направленные на предотвращение распространения туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией с помощью химиопрофилактики и раннего выявления туберкулеза, не могли быть реализованы без изменения существовавшей организационной структуры.

Создание и внедрение в практику новой модели противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией, основанной на координационном взаимодействии МГЦ СПИД и МНПЦ борьбы с туберкулезом, позволило реализовать более эффективный алгоритм обследования больных ВИЧ-инфекцией на туберкулез и использовать дифференцированный подход к проведению химиопрофилактики туберкулеза.

Разработанные мероприятия включали: назначение координаторов по проблеме ВИЧ/туберкулез в МГЦ СПИД и в МНПЦ борьбы с туберкулезом, а также каждом его филиале в административных округах г. Москвы, обучение врачей фтизиатров по вопросам ВИЧ-инфекции, обучение врачей-инфекционистов на семинарах по профилактике и раннему выявлению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. В штатное расписание МНПЦ борьбы с туберкулезом, по согласованию с Департаментом здравоохранения города Москвы, ввели должность заместителя главного врача по работе с больными сочетанной

ВИЧ/туберкулез инфекцией. На базе МГЦ СПИД открыли кабинет фтизиатра («Кабинет профилактики и раннего выявления туберкулеза»), который входит в структуру МНПЦ борьбы с туберкулезом. Также открыли кабинеты противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в филиалах МНПЦ борьбы с туберкулезом, объединенные в единое диспансерное отделение.

Разработан и внедрен «Алгоритм обследования и ведения больных ВИЧ-инфекцией с положительным или сомнительным результатом кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным», который позволил врачу-фтизиатру не только оперативно проводить диагностику туберкулеза, но и обоснованно принимать решения о дальнейшей маршрутизации пациентов.

С учетом данных о низкой информативности флюорографии и нетипичном проявлении туберкулеза на фоне выраженной иммуносупрессии, больным ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4⁺ лимфоцитов 200 кл/мкл и ниже при наличии у них характерных жалоб и (или) положительных иммунологических тестов с целью диагностики туберкулеза выполняли рентгеновскую компьютерную томографию. При отсутствии данных за туберкулез врач-фтизиатр определял показания к проведению химиопрофилактики, пациентам с латентной туберкулезной инфекцией назначали превентивную противотуберкулезную химиотерапию.

Внедрение нового диагностического алгоритма, основанного на использовании иммунологического тестирования, компьютерной томографии и исследования мокроты на КУМ привело к более раннему выявлению туберкулеза до генерализации процесса и начала массивного бактериовыделения. При этом установлено, что стандартное флюорографическое обследование у больных ВИЧ-инфекцией не позволяет выявлять патологические изменения органов грудной клетки в 46,2% [95%ДИ 33,7-59,0] случаях.

Выполнено сравнение форм туберкулеза органов дыхания, которые были зарегистрированы в 2016-2017 гг. у 87 больных туберкулезом, выявленных фтизиатрами в МГЦ СПИД, и у 411 больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией, выявленных в г. Москве в те же годы в различных медицинских организациях с помощью стандартных методов. Установлено уменьшение доли впервые выявленных больных с диссеминированными формами заболевания (с 56,3% до 26%, $p < 0,01$) и с бактериовыделением (с 50,8% до 35,1%, $p < 0,01$), среди выявленных в МГЦ СПИД, рис. 4.

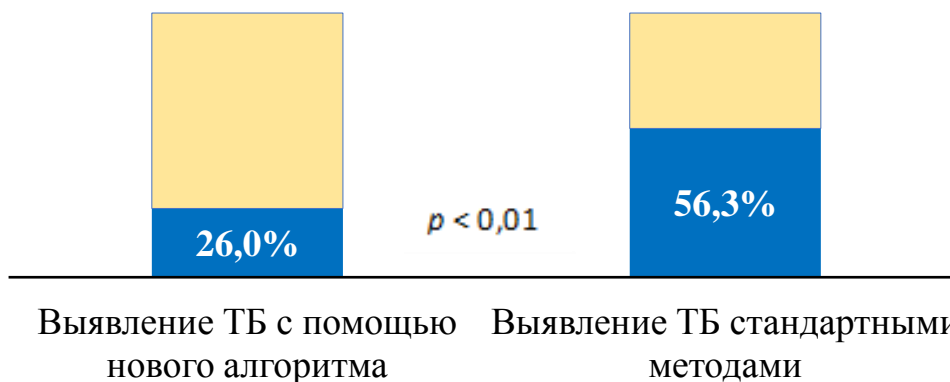


Рисунок 4 – Доля диссеминированного туберкулеза у впервые выявленных больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез, обследованных с помощью нового алгоритма и стандартных методов, 2016-2017 гг.

Изучение нормативно-правовых актов позволило обосновать проведение фтизиатрами химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в МГЦ СПИД с использованием ресурсов противотуберкулезной медицинской организации. Однако, на начало исследования в Российской Федерации отсутствовали утвержденные рекомендации по организации химиопрофилактики туберкулеза больным ВИЧ-инфекцией, что потребовало создания соответствующей нормативной базы на уровне города. На основании международных рекомендаций и отечественного опыта разработана, согласованна с Московским городским центром СПИД «Инструкция по проведению химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией 18 лет и старше», которая утверждена Приказом Департамента здравоохранения города Москвы.

В соответствии с этой инструкцией химиопрофилактику больным ВИЧ-инфекцией назначали:

- при уровне $CD4^+$ лимфоцитов ниже 350 кл/мкл;
- лицам из контакта с больным туберкулезом (вне зависимости от результатов тестов иммунодиагностики);
- освободившимся из следственных изоляторов, мест лишения свободы, а также прибывшим в г. Москву из территорий с высокой распространенностью туберкулеза (более 100 на 100 тыс. населения);
- ранее перенесшим туберкулез с формированием остаточных изменений и без них, в том числе спонтанно излеченный;
- имеющим положительную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным или положительные лабораторные IGRА-тесты.

Использовали следующие схемы: изониазид 5 мг/кг в сутки 6 мес.; изониазид 10 мг/кг в сутки с пиразинамидом 25 мг/кг в сутки или

этамбутолом 20 мг/кг в сутки – 3 мес.; изониазид 5 мг/кг в сутки с рифампицином 10 мг/кг в сутки – 3 мес.

Установлено, что из 3946 больных ВИЧ-инфекцией, которым была назначена химиопрофилактика, 2795 (70,8%) [95%ДИ 69,4-72,2] успешно ее завершили, не закончили курс – 1151 (29,2%) [95%ДИ 27,7-30,6], у 105 (2,7%) [95%ДИ 2,2-3,2] развились нежелательные явления, связанные с приемом лекарств, и 1046 (26,5%) [95%ДИ 25,1-27,9] прекратили прием препаратов самостоятельно. Доля завершивших курс в 2014 г. составляла 39% [95%ДИ 31,2-47,1], к 2017 г. – увеличилась практически в два раза до 74,9% [95%ДИ 72,5-77,3].

У 105 больных развились нежелательные побочные реакции (НПР), повлекшие отмену химиопрофилактики туберкулеза, рис. 5.

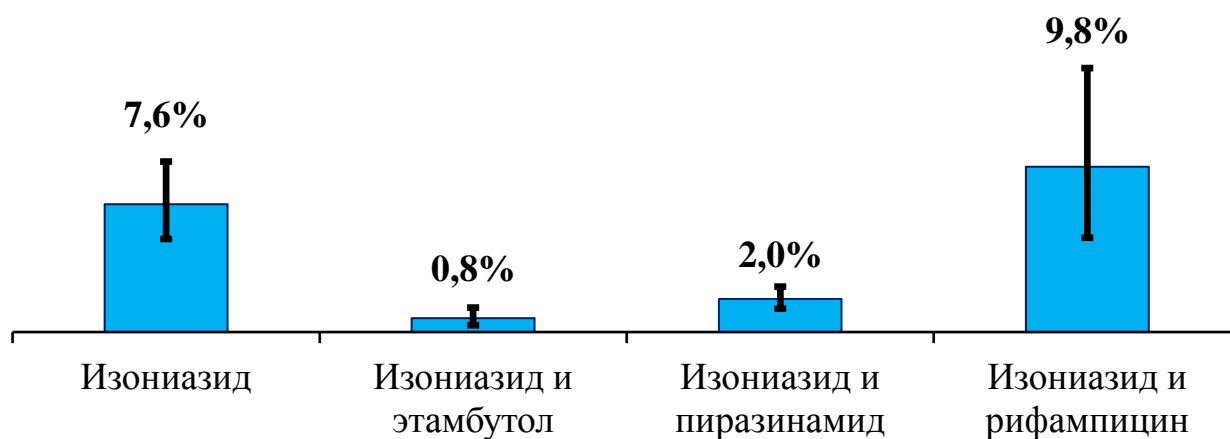


Рисунок 5 – Доля больных ВИЧ-инфекцией с НПР при применении различных схем химиопрофилактики (n = 105)

Преобладали гепатотоксические 46,3% [95%ДИ 38,1-54,7] и нейротоксические реакции 29,5% [95%ДИ 22,3-37,5]. У всех пациентов с гепатотоксическими реакциями отмечали наличие сопутствующего вирусного гепатита (В, С или сочетания В и С). Нейротоксические реакции, как правило, развивались у лиц, длительно употребляющих психоактивные вещества или имевших в анамнезе травматические повреждения ЦНС. Минимальная частота нежелательных реакций отмечена на фоне трехмесячного курса изониазида и этамбутола. При применении в течение трех месяцев изониазида и пиразинамида доля нежелательных реакций была меньше в сравнении со схемами из изониазида и изониазида в комбинации с рифампицином. В процессе проведения профилактической химиотерапии смертельных и тяжелых необратимых токсических реакций не наблюдали. Нежелательные побочные реакции не потребовали специального лечения и во всех случаях прошли самостоятельно после отмены препаратов.

Для изучения эпидемиологической эффективности химиопрофилактики у больных ВИЧ-инфекцией выполнен сравнительный анализ заболеваемости туберкулезом среди 1757 пациентов, прошедших полный курс профилактического приема противотуберкулезных препаратов в 2015-2016 гг. и 5990 пациентов, не прошедших химиопрофилактику в тот же период по различным причинам.

После химиопрофилактики зарегистрировали четыре случая заболевания туберкулезом. Среди не получивших – 89 случаев, в том числе у больных с числом CD4⁺ лимфоцитов 0-349 кл/мкл – 33 случая, 350 и выше кл/мкл – 19 и 37 у пациентов с неизвестной иммунограммой. Показатель заболеваемости туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией, прошедших химиопрофилактику, составил 228 [95%ДИ 62-582] на 100 тыс. больных ВИЧ-инфекцией, среди непрошедших – 1486 [95%ДИ 1195-1825]. Среди тех, у кого уровень CD4⁺ лимфоцитов был менее 350 кл/мкл – 2491 [95%ДИ 1720-3480] на 100 тыс., с уровнем CD 4⁺ лимфоцитов выше 350 кл/мкл – 579 [95%ДИ 349-903]. При этом общий показатель заболеваемости туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией, состоявших на учете в МГЦ СПИД в 2016 г., составил 975 [95%ДИ 868-1093] на 100 тыс., рис. 6.

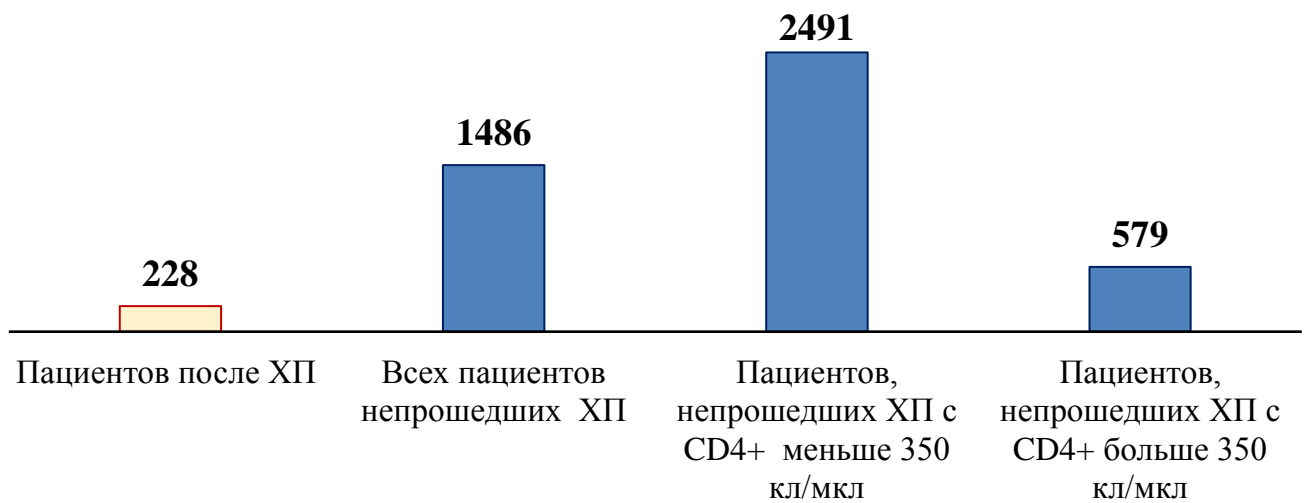


Рисунок 6 – Заболеваемость туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией, в зависимости от прохождения химиопрофилактики (ХП), на 100 тыс.

По нашим данным, химиопрофилактика туберкулеза в соответствии с предложенными дифференцированными показаниями, учитывающими уровень иммуносупрессии, возможный контакт с больным и наличие иммунологических признаков латентной туберкулезной инфекции позволила снизить заболеваемость туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией в 6,5 раз в сравнении с теми, кто не получил профилактический курс.

При изучении экономической эффективности химиопрофилактики туберкулеза установлено, что проведение скрининга на туберкулез, диагностики латентной инфекции и химиопрофилактики в 3,1 раза выгоднее, чем лечение бóльшего числа больных туберкулезом в отсутствии профилактических мер.

Затраты на лечение одного больного сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией составили в среднем 1 342 391,77 руб., на выявление туберкулеза по новому алгоритму – 2363,26 руб., на курс химиопрофилактики – 8374,36 руб.

Проведены расчеты на 7000 «условных» больных ВИЧ-инфекцией, из которых 1200 нуждались в проведении химиопрофилактики. Рассмотрено два возможных сценария: проведение мероприятий по выявлению латентной инфекции и туберкулеза, а также химиопрофилактики или их отсутствие, рис. 7 (а, б).

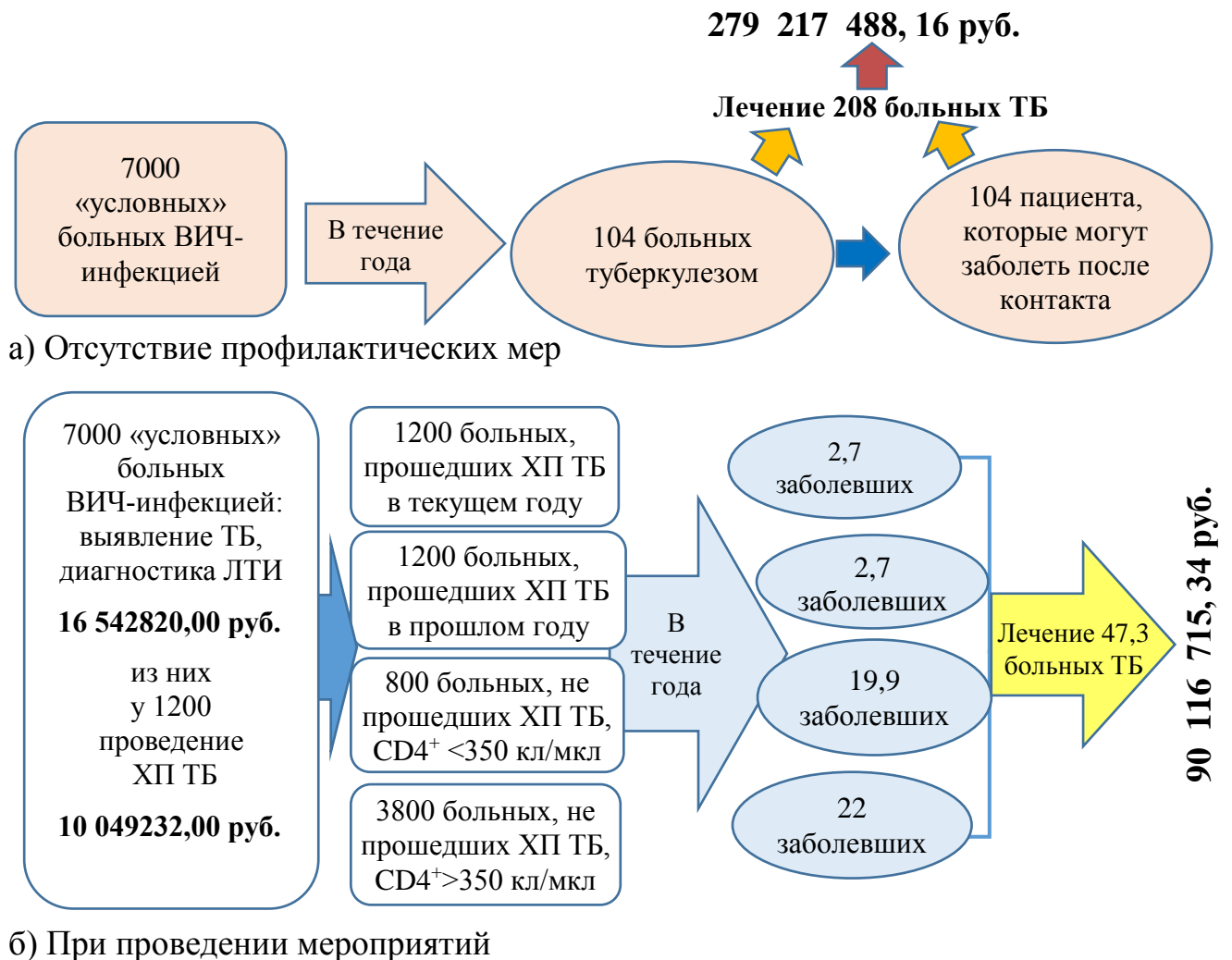


Рисунок 7 – Оценка затрат в течение года при проведении или отсутствии мероприятий по профилактике и раннему выявлению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, руб. (клинико-экономическая модель)

При отсутствии превентивных мер затраты на лечение больных туберкулезом с учетом заболевших в результате контакта составили 279 217 488, 16 руб. При проведении профилактических мероприятий – 90 116 715, 34 руб. (включая лечение 47,3 случаев туберкулеза), возможная экономия бюджета составила 189 100 772,82 руб. (67,7%).

При оценке фактических затрат бюджета, которые рассчитаны на основании снижения абсолютного числа впервые выявленных больных в г. Москве на 164 человека за 2014-2017 гг. установлено, что не потрачено 220 152 250,28 руб. на их лечение. При этом за этот же период затраты на профилактические мероприятия были в 2,6 раза меньше – 85 485 963,96 руб., экономия бюджета составила 134 666 286,32 руб. (61,2%).

Изучение **диагностического значения иммунологических тестов на туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией** проведено на основании оценки результатов применения T-SPOT.TB и кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) у 345 больных ВИЧ-инфекцией. Закономерно установлено наличие прямой корреляционной связи средней силы между количеством CD4⁺ лимфоцитов и частотой положительных результатов как теста T-SPOT.TB, так и пробы с АТР ($\rho = 0,33$ и $0,45$ соответственно, $p \leq 0,01$).

У больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, результаты двух тестов показали низкую согласованность ($\kappa = 0,36$; $p < 0,01$). Совпадение отмечено в 63,8% случаев: в 36,8% получены отрицательные результаты обоих тестов, в 24,9% – положительные. Также отмечено, что при числе CD4⁺ лимфоцитов ниже 50 кл/мкл невысокой была чувствительность обоих тестов (31,9% для T-SPOT.TB и 4,3% для пробы с АТР).

В тоже время у больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза тесты показали хорошую согласованность ($\kappa = 0,6$; $p < 0,001$), совпадение в 93,4% случаев, что позволяет рекомендовать их для диагностики латентной туберкулезной инфекции (табл. 2).

Таблица 2 – Сопоставление результатов T-SPOT.TB и пробы с АТР у больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза, (n=121)

Результат теста T-SPOT.TB	Результат пробы с АТР, % (абс.)		Всего, % (абс.)
	отрицательный	положительный	
отрицательный	86,0 (104)	3,3 (4)	89,3 (108)
положительный	3,3 (4)	7,4 (9)	10,7 (13)
Всего	89,3 (108)	10,7 (13)	100 (121)

Развитие латентной туберкулезной инфекции предшествует появлению локальных форм клинически манифестированного туберкулеза. Внедрение нового электронного регистра позволило не только провести **изучение распространенности латентной туберкулезной инфекции** среди больных ВИЧ-инфекцией, но и организовать ее систематический мониторинг.

На основе данных указанного регистра на 12 020 больных ВИЧ-инфекцией установлено, что распространенность латентной туберкулезной инфекции в 2016-2017 гг. среди больных ВИЧ-инфекцией составила 4,5% [95%ДИ 4,1-4,9]. Среди тех, кто встал на учет МГЦ СПИД с 1999-2005 гг., доля латентной туберкулезной инфекции была достоверно больше – 6,4% [95%ДИ 5,3-7,7], в сравнении с пациентами, взятыми под наблюдение в 2006-2017 гг. – 4,1% [95%ДИ 3,7-4,5], $p < 0,01$. Полученный результат связан с уменьшением «бациллярного ядра» больных в г. Москве и, соответственно, значительным сокращением риска инфицирования туберкулезом всего населения, в том числе и больных ВИЧ-инфекцией; в период с 2006 по 2017 год число бактериовыделителей сократилось на 71%.

Организованный нами скрининг латентной туберкулезной инфекции позволил, сформировать наиболее уязвимую группу риска по заболеванию туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией.

Результаты комплексной лабораторной диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией показали, что существующие методы, утвержденные действующими нормативными актами эффективны и применимы у больных ВИЧ-инфекцией, позволяют достаточно быстро провести детекцию возбудителя, при условии их доступности.

Исследование выполнено на основании изучения результатов тестирования 235 проб различного диагностического материала от 143 впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Из 143 больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией методом люминесцентной микроскопии МБТ выявлена у 17,5% [95%ДИ 11,6-24,7], при посеве на жидкие среды – у 27,3% [95%ДИ 20,2-35,3] и молекулярно-генетическим методом – у 26,6% [95%ДИ 19,5-34,6]. Хотя бы одним из возможных методов МБТ или ДНК МБТ обнаружены у 30,8% [95%ДИ 23,3-39,0%], из них подтверждено посевом на жидкие питательные среды у 27,3% [95%ДИ 20,2-35,3%]. Одновременная детекция МБТ тремя методами установлена только у 13,3%.

Достоверно чаще выявляли лиц с положительным результатом посева на жидкие питательные среды или молекулярно-генетического теста в сравнении с люминесцентной микроскопией, $p < 0,01$. Совпадение

результатов культурального (посев на жидкие питательные среды) и молекулярно-генетического метода отмечено в 89% случаев, положительные результаты были в 17%, отрицательные – в 72%, установлена высокая согласованность ($\kappa = 0,684$; $p < 0,05$). При применении биочипов выявлено 18 вариантов мутаций, связанных с устойчивостью, среди которых чаще встречались замены, приводящие к МЛУ МБТ: Ser531Leu, Ser315Thr/S95T (8 случаев) и к устойчивости к изониазиду Ser315Thr/S95T (6 случаев). Всего определено шесть типов сочетаний мутаций к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам.

Изучение результатов применения рентгеновской компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением, по разработанному нами протоколу, в сравнении с результатами обследования без использования этой методики выполнено у 118 больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез.

Дополнение комплексного обследования больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, методом компьютерной томографии с контрастным усилением позволило выявить в 2,8 раза больше внелегочных локализаций специфического процесса, чем обследование только стандартными лучевыми методами (рентгенография, ультразвуковое исследование), $p < 0,05$, рис. 8.

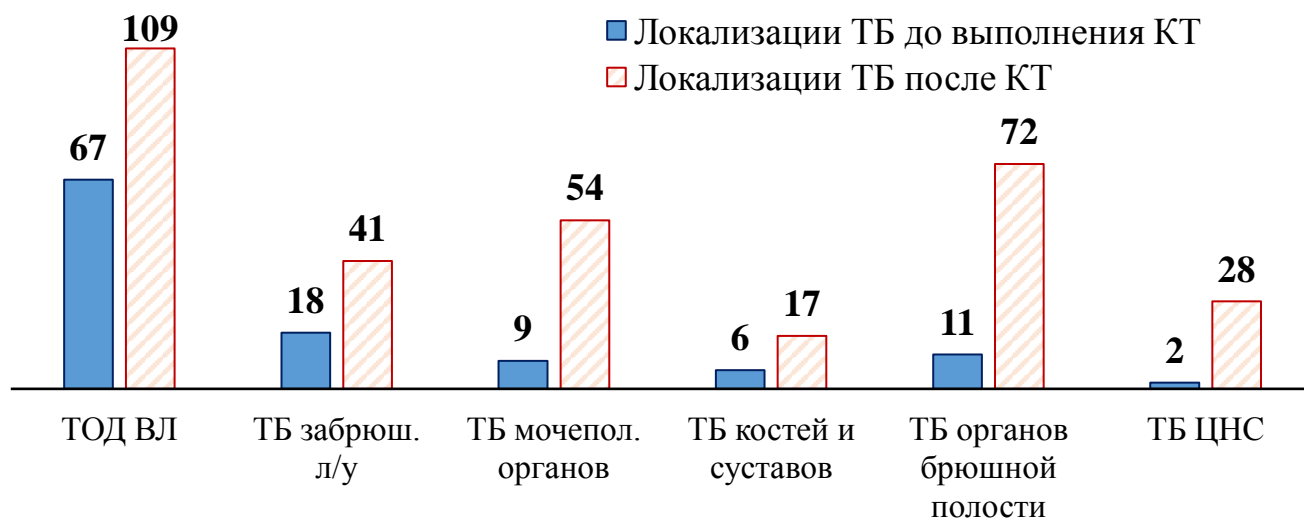


Рисунок 8 – Диагностика внелегочных локализаций туберкулеза у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез при помощи КТ, абс. (n =118)

Установлено, что КТ-исследование позволяет выявить туберкулез органов дыхания с локализацией вне легочной паренхимы (ТОД ВЛ) в 1,6 раза чаще, чем без использования этого метода – 56,8% [95%ДИ 47,3-65,9] и 92,4% [95%ДИ 86,0-96,4] наблюдений, туберкулез забрюшинных лимфоузлов в 2,3 раза – 15,3% [95%ДИ 9,3-23,0] и 34,7% [95%ДИ 26,2-44,1], туберкулез мочеполовой системы в 6 раз – 7,6% [95%ДИ 3,5-14,0] и 45,8% [95%ДИ 36,6-55,2], туберкулез костно-суставной системы в 2,8 раза

– 5,1% [95%ДИ 1,9-10,7] и 14,4% [95%ДИ 8,6-22,0], туберкулез органов брюшной полости в 6,5 раз – 9,3% [95%ДИ 4,7-16,1] и 61,0% [95%ДИ 51,6-69,9], туберкулез ЦНС в 14 раз – 1,7% [95%ДИ 0,2-5,9] и 23,7% [95%ДИ 16,4-32,4] соответственно. Туберкулез, локализованный в двух областях, выявлен у 24 больных 20,3% [95%ДИ 13,5-28,7], трех – у 82 человек 69,5% [95%ДИ 60,3-77,6] и в четырех и более – у 12 (10,2%) [95%ДИ 5,4-17,1].

Постановка диагноза не всегда возможна без использования инвазивных методик. Использование хирургических вмешательств у больных ВИЧ-инфекцией до настоящего времени не получило широкого распространения ввиду опасений влияния операционной травмы на состояние иммунитета, развития тяжелых послеоперационных осложнений, в том числе смертельных.

По полученным в ходе настоящего исследования данным, применение **хирургических методов диагностики у больных ВИЧ-инфекцией** не сопровождалось значительным числом осложнений.

Изучены результаты хирургических вмешательств у 102 больных ВИЧ-инфекцией с патологическими изменениями органов грудной клетки. Выполнили: трансторакальную игловую биопсию плевры у 10 (9,8%) больных, видеоторакоскопию с биопсией плевры, легкого, лимфоузлов – у 59 (57,8%), видеомедиастиноскопию с биопсией лимфоузлов – у 17 (16,8%), резекцию легкого – у 14 (13,7%), пневмонэктомию – у 2 (1,9%).

В итоге диагноз туберкулеза установлен у 72,5% [95%ДИ 62,8-80,9], нетуберкулезные заболевания – у 27,5% [95%ДИ 19,1-37,2] пациентов, рис.9.

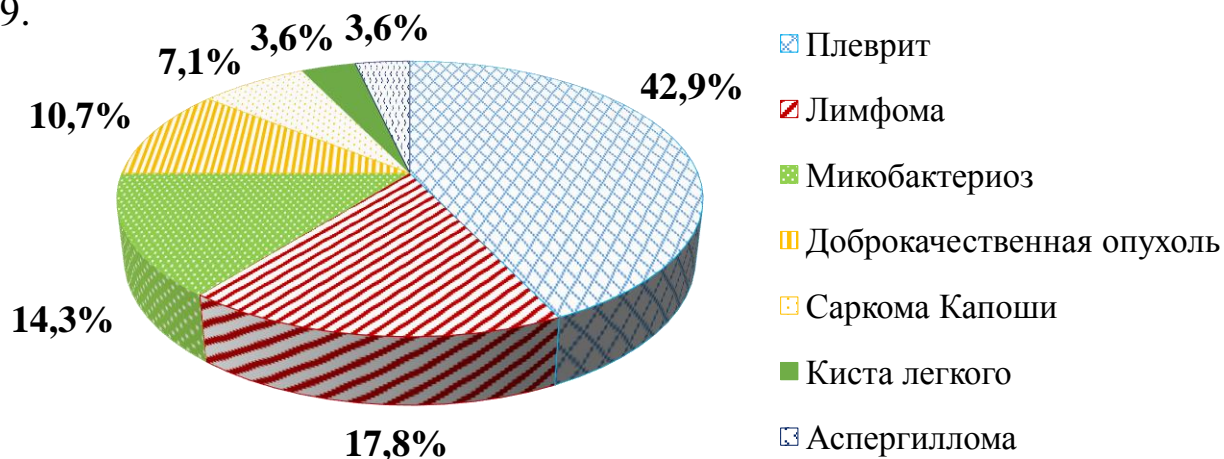


Рисунок 9 – Морфологическая верификация диагноза у больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза (n = 28)

В числе заболеваний нетуберкулезной этиологии диагноз неспецифического плеврита установлен у 42,9% [95%ДИ 24,5-62,8], лимфомы – у 17,8% [95%ДИ 6,1-36,8], микобактериоза – у 14,3% [95%ДИ 4,0-32,7], доброкачественной опухоли – у 10,7% [95%ДИ 2,3-28,2],

саркомы Капоши – у 7,1% [95%ДИ 0,9-23,5], кисты легкого – у 3,6% [95%ДИ 0,09-18,3], аспергилломы – также у 3,6% [95%ДИ 0,09-18,3]. Среди больных туберкулезом преобладали пациенты с поражением плевры – 75,7% [95%ДИ 64,3-84,9] и с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов – 8,9% [95%ДИ 10,7-29,7].

В послеоперационном периоде у двух (1,9%) больных отмечали замедленное заживление раны в месте стояния торакопорта. После игловой биопсии у трех (2,9%) развился пневмоторакс, потребовавший дренирования плевральной полости. Послеоперационной летальности не наблюдали.

Изучение возможных путей **повышения эффективности лечения больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией** показало, что внедрение усовершенствованных подходов позволяет улучшить его результаты.

Оценка курсов химиотерапии 2998 впервые выявленных больных туберкулезом без МЛУ МБТ 2013-2014 гг. показала, что эффективность лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в 1,5 раза ниже, чем больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции: 56,0% [95%ДИ 51,0-60,9] и 84,2% [95%ДИ 82,8-85,6], $p < 0,01$. Среди больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией отмечается бóльшая доля умерших от других причин в сравнении с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции: 22,7% [95% ДИ 18,8-27,1] и 2,4% [95% ДИ 1,8-3,1], $p < 0,01$, а также доля пациентов, досрочно прекративших курс лечения: 8,6% [95% ДИ 6,1-11,8] и 4,1% [95% ДИ 3,4-5,0], $p < 0,05$, и выбывших: 4,2% [95% ДИ 2,4-6,6] и 2,1% [95% ДИ 1,6-2,8], $p < 0,05$. Результаты химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, показали еще более низкую эффективность – 41,0% [95% ДИ 26,8-54,3].

Для повышения эффективности лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией проведен комплекс необходимых мероприятий. Создана подкомиссия Центральной врачебной комиссии (ЦВК) по ведению больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией для определения лечебной тактики, показаний к хирургическому лечению, назначения персонифицированных схем химиотерапии с использованием наиболее эффективных препаратов. ЦВК осуществляла контроль за постановкой клинического диагноза, посмертной диагностикой туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, движением больных по группам диспансерного учета. Разработана маршрутизация больных в профильные отделения в зависимости от локализации туберкулеза и наличия осложнений, с координацией через централизованный Отдел госпитализации. Организовано отделение психологической помощи,

сотрудники которого проводили постоянную работу с больными сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией по повышению приверженности к лечению. Введена двойная курация больных – врачом-фтизиатром и врачом-инфекционистом. Организация раннего выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией способствовала своевременному началу лечения.

Изучены результаты использования схем химиотерапии, состоящих из новых противотуберкулезных препаратов. Через 6 мес. химиотерапии прекращение бактериовыделения наблюдалось у 78,1% [95% ДИ 60,0-90,7], закрытие полостей распада – у 62,5% [95% ДИ 24,5-91,5]. Отрицательного влияния проводимой противотуберкулезной терапии на течение ВИЧ-инфекции не отмечалось, переносимость противовирусного лечения была удовлетворительная. При сравнении полученных результатов по критерию прекращения бактериовыделения с данными ранее проведенного нами когортного анализа курсов химиотерапии больных с МЛУ МБТ, получили повышение эффективности химиотерапии на 37,1%.

Проведено сравнение исходов лечения впервые выявленных больных туберкулезом когорты 2013-2014 гг. с когортой 2015-2016 гг., рис. 10.

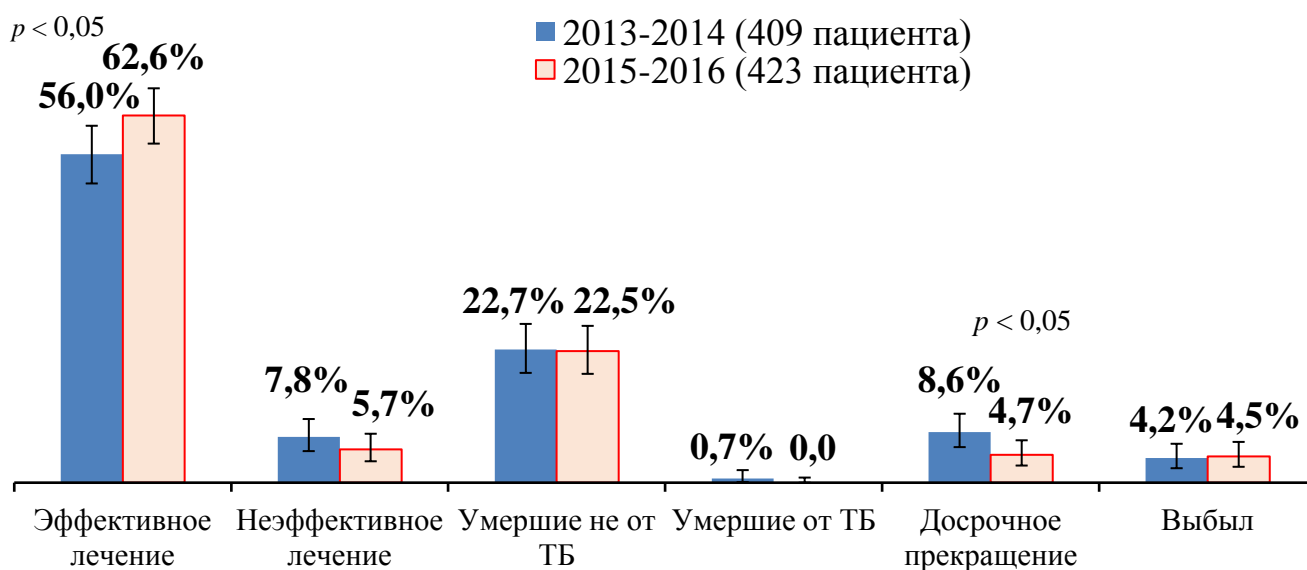


Рисунок 10 – Результаты химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, для когорт, зарегистрированных в 2013-2014гг. и 2015-2016гг.

Отмечено увеличение на 11,8% доли больных, у которых исход лечения признан эффективным с 56% [95%ДИ 51,0-60,9] до 62,6% [95%ДИ 57,8-67,3], $p < 0,05$, а также сокращение на 45,3% доли больных, досрочно прервавших лечение с 8,6% [95%ДИ 6,1-11,8] до 4,7% [95%ДИ 2,9-7,2], $p < 0,05$. Среди пациентов, прошедших полный курс, успех лечения отмечали

у 86,3% [95% ДИ 82,6-89,5] в когорте 2013-2014гг. и 91,7% [95% ДИ 88,7-94,2] в когорте 2015-2016 гг.

Согласно полученным данным, недостаточная эффективность химиотерапии туберкулеза у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез связана в первую очередь с несвоевременным выявлением (значительное число умерших на фоне лечения) и недостаточной их приверженностью к лечению (большое число досрочно прекративших курс). Это подтверждает целесообразность разработанного нами комплекса мер по раннему выявлению туберкулеза и латентной инфекции, повышению доступности специализированной многопрофильной помощи с постоянной психологической поддержкой больных.

При обеспечении должной приверженности к лечению показана принципиальная возможность реализации у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией новых эффективных схем химиотерапии, на фоне приема антиретровирусных препаратов.

По полученным данным для повышения эффективности лечения и ликвидации осложнений туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, целесообразным и безопасным является **применение хирургических методов.**

Изучены результаты 69 торакальных операций у 67 больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в сравнении с результатами подобных 133 операций у 125 больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, выполненных в том же хирургическом отделении (табл. 3).

Таблица 3 – Виды операций

Операция \ Диагноз	Коинфекция ВИЧ/туберкулез		Туберкулез	
	абс. (%)	95%ДИ	абс. (%)	95%ДИ
Сегментарная резекция	36 (52,2)	39,8-64,4	61 (45,9)	37,2-54,7
Лобэктомия	14 (20,3)	11,6-31,7	33 (24,8)	17,7-33,0
Пневмонэктомия	11(15,9)	8,2-26,7	20 (15,0)	9,4-22,3
Плеврэктомия	5 (7,2)	2,4-16,1	7 (5,3)	2,1-10,5
Трансстернальная окклюзия главного бронха	2 (2,9)	0,4-10,0	8 (6,0)	2,6-11,5
Торакопластика	-		4 (3,0)	0,0-7,5
Разобщение бронхопищеводного свища	1 (1,5)	0,04-7,8	-	
Всего	69		133	

По числу осложнений после операции не получили достоверных различий: у больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией осложненное течение послеоперационного периода наблюдали в 8,7% [95% ДИ 3,3-18,0] случаях, у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции – в 7,5% [95% ДИ 3,7-13,4], $p > 0,05$.

Исследование **психологических, поведенческих и социальных характеристик, степени информированности о туберкулезе и ВИЧ-инфекции** проведено у 323 пациентов, из которых больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез было 207, больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза – 116. Установлено, что больные сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией в отличие от больных только ВИЧ-инфекцией, представлены менее образованными, не трудоустроенными, не состоящими в официальном браке, не имеющими гармоничных внутрисемейных отношений, проживающими в неблагополучных жилищных условиях, а значит более уязвимыми и требующими постоянной психологической поддержки. Высокий уровень знаний о туберкулезе у больных ВИЧ-инфекцией в 67,2% связан с информацией, полученной от врача-фтизиатра, что показывает эффективность проводимой работы по санитарному просвещению больных ВИЧ-инфекцией.

Изучение **эпидемиологических результатов** внедрения в практику разработанных и научно-обоснованных организационных, эпидемиологических, диагностических и лечебных методов противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией показало существенное улучшение показателей по сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции в г. Москве. Показатель заболеваемости туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией снизился за период 2012 по 2017 гг. в 2,3 раза или на 56,1% (с 1824 до 801 на 100 тыс. больных ВИЧ-инфекцией), рис. 11.

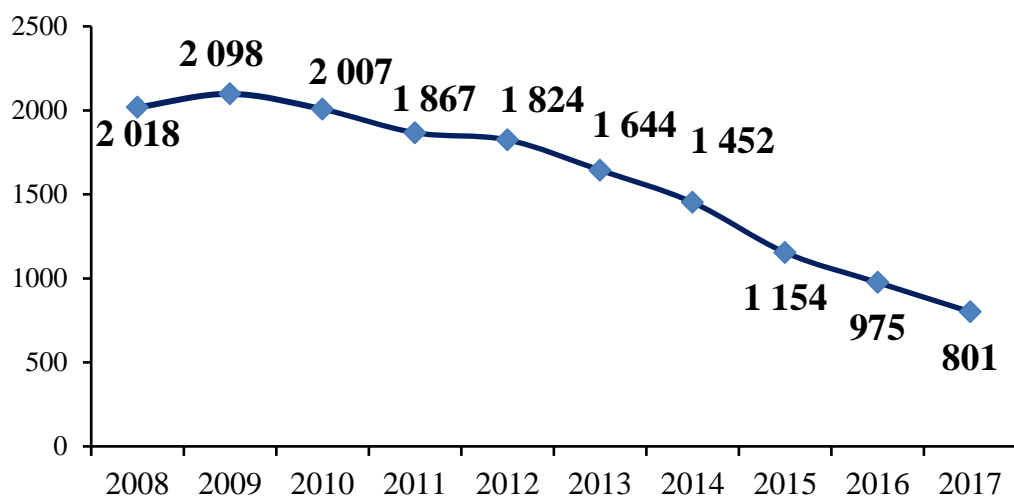


Рисунок 11 – Заболеваемость туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией, г. Москва, 2007-2017гг.

С 2015 г. отмечено значительное снижение как абсолютного числа больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией с 400 в 2014 г. до 331, так и доли с 20,3% до 18,6% среди впервые выявленных больных туберкулезом. В 2016 г. заболело туберкулезом еще меньше больных ВИЧ-инфекцией – 295, а в 2017 г. только – 260. С 2012 по 2017 гг. число впервые выявляемых больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез снизилось на 40,6%. Среди контингентов больных, стоящих на учете в МНПЦ борьбы с туберкулезом, с 2012 по 2017 гг. снижение составило – 37,5%.

С 2012 по 2017 год показатель заболеваемости туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией в г. Москве снизился на 43,2% (с 3,7 до 2,1 на 100 тыс. населения), показатель распространенности – на 40,0% (с 7,5 до 4,5 на 100 тыс.), показатель смертности больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией – на 28,6% (с 1,4 до 1,0 на 100 тыс. населения), рис. 12.

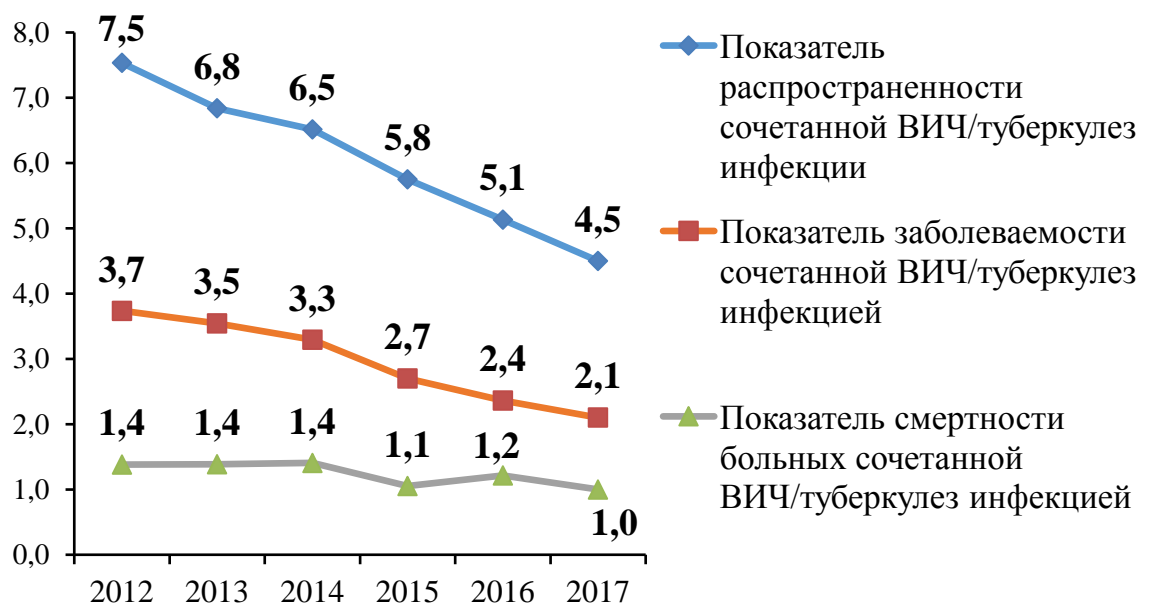


Рисунок 12 – Основные эпидемиологические показатели по сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции в г. Москве, 2012-2017 гг., на 100 тыс. населения.

При этом необходимо отметить, что больные ВИЧ-инфекцией в большей степени стали подвергаться профилактическим осмотрам на туберкулез. Доля обследованных в 2012 г. составляла 79,8% [95%ДИ 79,3-80,3], в 2017 г. – 98,2[95%ДИ 98,1-98,3], $p < 0,01$.

Таким образом, в результате проведенного комплексного исследования создана, научно обоснована и внедрена эффективная модель противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса, включающая: выявление, диагностику латентной

туберкулезной инфекции и туберкулеза, химиопрофилактику туберкулеза и комплексное лечение больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией. Рассчитаны риски заболевания сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией среди жителей мегаполиса в зависимости от возрастно-половых и социальных критериев. Разработаны и внедрены новые методы эпидемиологического мониторинга больных ВИЧ-инфекцией с латентной туберкулезной инфекцией и туберкулезом с использованием электронных регистров. Доказана эпидемиологическая и экономическая эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Определены механизмы совершенствования диагностики и лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией.

Полученные результаты позволяют сделать заключение о принципиальной возможности контроля эпидемической ситуации по сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции в рамках, существующих в здравоохранении организационных структур.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией в бóльшей степени зависит от распространенности туберкулеза, чем от пораженности населения ВИЧ-инфекцией ($r = 0,86, p < 0,01$). Преобладание среди больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией мужчин в возрасте 31-40 лет оказывает существенное влияние на возрастно-половые характеристики всех впервые выявленных больных туберкулезом.

2. Усовершенствование системы мониторинга с созданием электронного регистра больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией позволило повысить эффективность регистрации внелегочных форм туберкулеза в 3,3 раза ($p < 0,01$), множественные локализации процесса были установлены у 41,3% пациентов.

3. Внедрение нового алгоритма обследования больных ВИЧ-инфекцией с использованием тестов иммунодиагностики и компьютерной томографии привело к более раннему выявлению туберкулеза. Доля впервые выявленных больных с диссеминированным туберкулезом уменьшилась в 2,2 раза, с бактериовыделением – в 1,4 раза. Также установлено, что флюорографическое обследование больных ВИЧ-инфекцией не позволяет выявлять патологические изменения органов грудной клетки в 46,2% случаях.

4. Профилактическое назначение противотуберкулезных препаратов больным ВИЧ-инфекцией позволяет снизить заболеваемость туберкулезом

в 6,5 раз. Экономическая эффективность химиопрофилактики определяется снижением в 3,1 раза затрат на лечение больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией за счет уменьшения числа заболевших туберкулезом.

5. Сопоставление результатов диагностики латентной туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией лабораторным тестом T-SPOT.TB и кожной пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным показало их хорошую согласованность, получено совпадение в 93,4% наблюдений ($\kappa = 0,6$; $p < 0,001$). Разработанная методика и мониторинг латентной туберкулезной инфекции позволили оценить ее распространенность среди больных ВИЧ-инфекцией в г. Москве, которая составила 4,5%.

6. В диагностике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией отмечается: низкая чувствительность иммунологических тестов при уровне $CD4^+$ лимфоцитов ниже 50 кл/мкл (31,9% для T-SPOT.TB и 4,3% для пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным); высокая согласованность молекулярно-генетических и культурального методов детекции МБТ, совпадение результатов в 89% случаев ($\kappa = 0,684$; $p < 0,05$); улучшение в 2,8 раза выявления внелегочных локализаций туберкулеза при включении в комплексное обследование больных компьютерной томографии с контрастным усилением, $p < 0,01$.

7. Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в 1,5 раза ниже (56,0%), чем лечение впервые выявленных больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции (84,2%), $p < 0,01$, вследствие несвоевременного выявления туберкулеза (22,7% умерших) и недостаточной приверженности больных к лечению (8,6% досрочно прекративших курс).

8. Включение в комплексное лечение больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, хирургических методов эффективно и безопасно. Число послеоперационных осложнений у больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией не превышает число осложнений у оперированных больных без ВИЧ-инфекции – 8,7% и 7,5%, $p > 0,05$.

9. Совершенствование противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в г. Москве привело к улучшению основных эпидемиологических показателей по сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции. В период с 2012 по 2017 гг. заболеваемость снизилась на 43,2 % (с 3,7 до 2,1 на 100 тыс. населения), распространенность – на 40% (с 7,5 до 4,5 на 100 тыс. населения).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На федеральном уровне:

- Организовать открытие противотуберкулезными медицинскими организациями кабинетов профилактики и раннего выявления туберкулеза в Центрах СПИД.
- Внести изменение в нормативно-правовые акты с целью обеспечения диспансерного наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией врачами-фтизиатрами противотуберкулезных медицинских организаций в связи со значительным эпидемическим риском распространения туберкулеза среди представителей этой группы риска.
- Внедрить разработанные в г. Москве показания к химиопрофилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и схемы лекарственных препаратов для ее проведения.
- Внедрить электронные регистры мониторинга больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией.

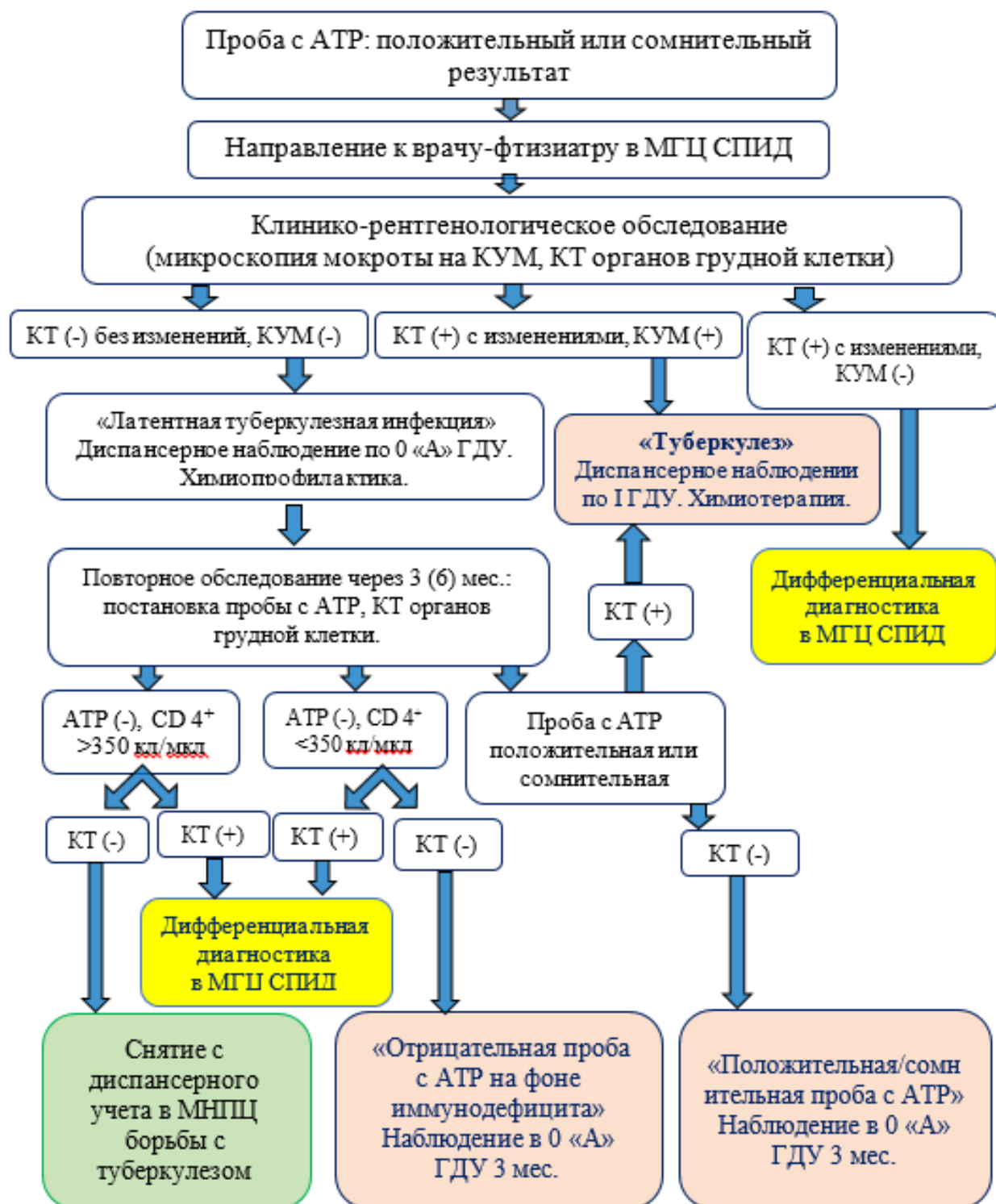
На региональном уровне:

- Использовать опыт г. Москвы в проведении противотуберкулезных мероприятий среди больных ВИЧ-инфекцией.
- Проводить оценку эффективности лечения больных туберкулезом отдельно в зависимости от ВИЧ-статуса.
- Вести детализированную регистрацию внелегочных локализаций туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

На уровне медицинских организаций:

- Применять иммунологическое тестирование для диагностики латентной туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией.
- Использовать рентгеновскую компьютерную томографию для диагностики туберкулеза различных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией.
- Проводить обследование больных ВИЧ-инфекцией с целью диагностики туберкулеза с помощью молекулярно-генетических методов детекции возбудителя.
- Применять хирургические методы в диагностике и лечении туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией.

Алгоритм обследования и ведения больных ВИЧ-инфекцией с положительным или сомнительным результатом кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)



Примечание: АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный, КУМ – кислотоустойчивые микобактерии, КТ – компьютерная томография, ГДУ – группа диспансерного учета

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Синицын, М.В.** Правовые и организационные основы химиопрофилактики туберкулеза у людей, живущих с ВИЧ / М.В. Синицын, Е.М. Богородская // Инфекционные болезни. – 2016. – №2(14). – С. 55-60.
2. **Синицын, М.В.** Организация химиопрофилактики туберкулеза ВИЧ-инфицированным лицам в современных условиях/ М.В. Синицын, Л.Б. Аюшеева, Е.М. Богородская // Клиническая практика. – 2016. – №3(27). – С. 78-83.
3. **Синицын, М.В.** Совершенствование химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией/ М.В. Синицын, Л.Б. Аюшеева, Л.В. Колпакова// Медицинский вестник Юга России. – 2016. – №4. – С.45-49.
4. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и Российской Федерации/ Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А., **Синицын М.В.** // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – №9(95). – С.8-18.
5. Диагностика заболеваний органов грудной клетки у больных ВИЧ-инфекцией с помощью видеоэндохирургических технологий/ **Синицын М.В.**, Решетников М.Н., Соколова И.А., Плоткин Д.В., Вирский Н.Ю., Барский Б.Г. // Эндоскопическая хирургия. – 2017. – №2(33). – С.17-22.
6. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве/ Богородская Е.М., **Синицын М.В.**, Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Котова Е.А. // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – №10(95). – С.17-26.
7. Внелегочные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией/ **Синицын М.В.**, Белиловский Е.М., Соколова И.А., Решетников М.Н., Титюхина М.В., Батулин О.В. // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – №95(11). – С. 19-25.
8. **Синицын, М.В.** Выявление латентной туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией/ М.В. Синицын, Л.Б. Аюшеева, Л.В. Колпакова // Дневник казанской медицинской школы. – 2017. – №11. – С.86-90.
9. **Синицын, М.В.** Эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией// М.В. Синицын, Л.Б. Аюшеева, А.С. Галстян/ Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2017. – №3–4. – С. 98-103.
10. Применение иммунологических тестов для диагностики туберкулезной инфекции у людей, живущих с ВИЧ/ Ванеева Т.В., **Синицын М.В.**, Куликовская Н.В., Сафонова С.Г., Аюшеева Л.Б., Галстян А.С. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2017. – №4. – С. 34-39.
11. Поражение центральной нервной системы у больных туберкулезом в современных эпидемических условиях/ **Синицын М.В.**, Богородская Е.М., Родина О.В., Кубракова Е.П., Романова Е.Ю., Бугун А.В. // Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – № 1(7). – С.111-120.
12. Диагностические операции у больных с ВИЧ-инфекцией с поражением органов грудной клетки/ **Синицын М.В.**, Решетников М.Н., Барский Б.Г., Абу

Аркуб Т.И., Позднякова Е.И., Плоткин Д.В.// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – №2 (10). – С. 96-102.

13. Результаты комплексной лабораторной диагностики туберкулеза у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез из различных групп диспансерного учета в городе Москве/ Краснова М.А., **Синицын М.В.**, Ванеева Т.В., Хахалина А.А., Собкин А.Л., Сафонова С.Г. //Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – №1. – С. 32-41.

14. Опыт оперативных вмешательств на органах грудной клетки у ВИЧ-позитивных больных с различной степенью иммуносупрессии/ **Синицын М.В.**, Плоткин Д.В., Барский Б.Г., Абу Аркуб Т.И., Решетников М.Н., Романова Е.Ю. // Хирург. – 2018. – №5-6. – С. 39-46.

15. Эпидемиологическая эффективность организации профилактики и раннего выявления туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией/ Богородская Е.М., Мазус А.И., **Синицын М.В.**, Краснова С.В., Голохвастова Е.Л., Белиловский Е.М., Аюшеева Л.Б., Цыганова Е.В.// Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – №2. – С. 4-15.

16. Хирургическое лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией/ **Синицын М.В.**, Вирский Н.Ю., Титюхина М.В., Барский Б.Г., Абу Аркуб Т.И., Калинина М.В.// Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т.96, №7. – С. 18-24.

17. Экономическая эффективность диагностики латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией/ **Синицын М.В.**, Кривцова О.В., Белиловский Е.М., Аюшеева Л.Б., Богородская Е.М. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – №3. – С. 4-13.

18. Половозрастная структура заболеваемости туберкулезом различных локализаций в Российской Федерации: динамика в XXI в./ Галкин В.Б., Мушкин А.Ю., Муравьев А.Н., Сердобинцев М.С., Белиловский Е.М., **Синицын М.В.**// Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т.96, №11. – С. 17-26.

19. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру показателя заболеваемости туберкулезом в условиях мегаполиса/ Богородская Е.М., **Синицын М.В.**, Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Котова Е.А., Рыбка Л.Н. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – №3. – С. 3-17.

20. Галстян, А.С. Опыт применения бедаквилина у больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Галстян, А.С. **Синицын М.В.** Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения» (1-2 июня 2016 г. Москва): тезисы докладов. – М., 2016. – С.35.

21. Галстян, А.С. Применение бедаквилина у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез/ А.С. Галстян, М.В. **Синицын**, С.Е. Борисов // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2017. – №4. – С. 53-54.

22. Значение мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике патологии кишечника у пациентов с сочетанной ВИЧ и туберкулезной инфекцией/ Соколина И.А., Решетников М.Н., **Синицын М.В.**, Зюзя Ю.Р., Махмудова Н.К. // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – № 2 (8). – С. 81.

23. Клинико-рентгенологическая характеристика туберкулезного мезаденита у пациентов с сочетанной ВИЧ/туберкулезной инфекцией/ Рахвалов А.П., Соколова И.А., Решетников М.Н., **Синицын М.В.** // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – № 2 (8). – С. 79.

24. Клинические рекомендации по диагностике латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактике заболевания в группах риска у взрослых/ Афанасьева Р.Р., Белиловский Е.М., Богородская Е.М., Борисов С.Е., Борисова М.И., Веретенцева Н.А., Грабарник А.Е., Ильченко А.Д., Колпакова Л.В., Кривцова О.В., Левченко М.В., Литвинов В.И., Лукина Г.В., Мохирева Л.В., Никитина Г.В., Сельцовский П.П., Сеньчихина О.Ю., **Синицын М.В.**, Слогодская Л.В., Туктарова Л.М. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2017. – 88с.

25. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВИЧ-инфекции у взрослых/ Мазус А. И., Пронин А. Ю., Каминский Г. Д., Богородская Е. М., Бессараб Т. П., Цыганова Е.В., Ольшанский А. Я., Голохвастова Е. Л., **Синицын М. В.**, Халилулин Т. Р., Шимонова Т. Е., Орлова-Морозова Е. А., Серебряков Е. М., Набиуллина Д. Р./ Национальная ассоциация вирусологов. – М., 2014. – 69 с.

26. КТ в диагностике осложненных форм туберкулеза внутригрудных лимфоузлов (ТВГЛУ) при ВИЧ-инфекции/ Соколова И.А., Решетников М.Н., **Синицын М.В.**, Зюзя Ю.Р., Бормотов Б.А. // Российский электронный журнал лучевой диагностике. – 2016. – №2(6). – С. 32-33.

27. Латентная туберкулезная инфекция среди ВИЧ-инфицированных лиц в городе Москве/ **Синицын М.В.**, Богородская Е.М., Аюшеева Л.Б., Белиловский Е.М. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2017. – №2. – С. 42-49.

28. Мониторинг туберкулеза в городе Москве/ Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Рыбка Л.Н., Данилова И.Д., **Синицын М.В.** // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 2. – С. 36-37.

29. Нутритивная поддержка больных туберкулезом / Титюхина М.В., Хоменко Н.З., **Синицын М.В.**, Чистякова Н.И., Халина С.Н. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2017. – №4. – С. 65.

30. Применение XPERT MTB/RIF для молекулярной диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией/ Краснова М.А., Носова Е.Ю., Галкина К.Ю., Хахалина А.А., Исакова А.И., Фрейман Г.Е., Дорожкова И.Р., **Синицын М.В.**, Сафонова С.Г. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – №4. – С. 29-33.

31. Применение мембранного плазмафереза у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией/ Титюхина М.В., Хоменко Н.З., Гузнов В.А., **Синицын М.В.** // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 138-139.

32. Противотуберкулезная помощь людям, живущим с ВИЧ, в столичном мегаполисе/ **Синицын М.В.**, Аюшеева Л.Б., Котова Е.А.// Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения» (1-2 июня 2016 г. Москва): тезисы докладов. – М., 2016. - С.93-94.

33. Распространение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в городе Москве. Глава 6 в сборнике: Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2015 г., под ред. д.м.н. Е.М. Богородской, акад. РАН В.И. Литвинова, к.б.н. Е.М. Белиловского/**Синицын М.В.**, Белиловский Е.М., Рыбка Л.Н., Котова Е.А. – М.: МНПЦБТ. – 2016 г. – С. 115-133.

34. Распространение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в городе Москве. Глава 6 в сборнике: Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2016 г., под ред. д.м.н. Е.М. Богородской, акад. РАН В.И. Литвинова, к.б.н. Е.М. Белиловского/**Синицын М.В.**, Белиловский Е.М., Рыбка Л.Н., Котова Е.А. – М.: МНПЦБТ. – 2017 г. – С. 148-171.

35. Распространение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в городе Москве. Глава 6 в сборнике: Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2017 г., под ред. д.м.н. Е.М. Богородской, акад. РАН В.И. Литвинова, к.б.н. Е.М. Белиловского/**Синицын М.В.**, Белиловский Е.М., Аюшеева Л.Б., Котова Е.А., Агапова В.А. – М.: МНПЦБТ. – ООО «ТПС». – Тамбов, 2018 г. – С.141-164.

36. Роль лучевых методов в диагностике мочепоолового туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией/ Чотчаев Р.М., Зубань О.Н., Соколина И.А., Богородская Е.М., **Синицын М.В.**/ VI Международная конференция по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии «ЕЕСААС 2018» (18-20 апреля 2018 г, Москва): тезисы докладов// - Москва, 2018. – С.91-92.

37. **Синицын, М.В.** ВИЧ-инфицированные лица как основная группа риска по туберкулезу. Материалы II Ежегодной конференции московских фтизиатров «Приоритеты противотуберкулезной работы в мегаполисе в период снижения основных эпидемиологических показателей по туберкулезу» (25-26 сентября 2014 г. Москва) // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – №4. – С. 76-77.

38. **Синицын, М.В.** Влияние химиопрофилактики на заболеваемость туберкулезом ВИЧ-инфицированных лиц/ **М.В. Синицын**, Л.Б. Аюшеева //Фтизиатрия и пульмонология. – 2017. – №2(15). – С.134-135.

39. **Синицын, М.В.** Латентная туберкулезная инфекция среди ВИЧ-инфицированных лиц в Москве/ Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез и сочетанные инфекции: вызовы и перспективы» (Москва, 1 -2 июня 2017 года) / М.В. Синицын, Л.Б. Аюшеева, Е.М. Богородская. – ООО «НЬЮ ТЕРРА». , 2017. – С. 46-47.

40. **Синицын, М.В.** Операции на органах грудной клетки у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом/ М.В. Синицын, В.Ю. Разоренов, М.Н. Решетников / VI Международный конгресс «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (9-11 июня 2016 г. Санкт-Петербург): тезисы докладов / сост. В.Г. Пищик, И.В. Васильев. – СПб., 2016. – С.143-144.

41. **Синицын, М.В.** Особенности оказания фтизиатрической помощи ЛЖВ в крупном мегаполисе/ М.В Синицын, Л.Б. Аюшеева, Е.А Котова / IV Конгресс

Национальной ассоциации фтизиатров (19–21 ноября 2015 г.): тезисы докладов / сост. Т.И. Виноградова. – СПб., 2015. – С.323-324.

42. **Синицын, М.В.** Раннее выявление и химиопрофилактика туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ, в условиях мегаполиса/ М.В. Синицын, Л.Б. Аюшеева, М.В. Левченко //V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров (17–19 ноября 2016 г. Санкт-Петербург) [Электронный ресурс]: тезисы докладов / под ред. П. К. Яблонского. – СПб., 2016. – С.222-223.

43. **Синицын, М.В.** Хирургическая диагностика заболеваний органов грудной клетки у больных ВИЧ-инфекцией/ М.В. Синицын, В.Ю. Разоренов, М.Н. Решетников // V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров (17–19 ноября 2016 г. Санкт-Петербург) [Электронный ресурс]: тезисы докладов / под ред. П. К. Яблонского. – СПб., 2016. – С.220-221.

44. Соколова, И.А., Значение компьютерной томографии в диагностике множественных локализаций туберкулеза при ВИЧ-инфекции/ Сборник тезисов Всероссийской научно практической конференции с международным участием «Туберкулез и сочетанные инфекции: вызовы и перспективы» (Москва, 1 -2 июня 2017 года)/ И.А. Соколова, **М.В. Синицын**, А.П. Рахвалов. – ООО «НЬЮ ТЕРРА», 2017. – С. 47-48.

45. Сравнительная оценка эффективности лечения больных туберкулезом, в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции/ **Синицын М.В.**, Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Рыбка Л.Н., Данилова И.Д., Котова Е.А. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – №5. – С. 18-25.

46. Титюхина, М.В. Особенности нутритивного статуса у больных с сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией. Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 28 – 30 марта 2016 года)/ М.В. Титюхина, Н.З. Хоменко, **М.В. Синицын**// Инфекционные болезни. – 2016. – том 14 (приложение 1). – С. 277-278.

47. Туберкулез прямой кишки и легких у больных ВИЧ-инфекцией / Решетников М.Н., Родоман Г. В., **Синицын М.В.**, Скопин М. С., Плоткин Д. В. // Хирург. – 2016. – №9. – С. 3-8.

48. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / Васильева И.А., Воронин Е.Е., Покровский В.В., Аксенова В.А., Багдасарян Т.Р., Барышникова Л. А., Валиев Р.Ш., Викторова И.М., Загдын З. М., Зимина В.Н., Казимирова Н. Е., Карпина Н. Л., Каюкова С. И., Клевно Н. И., Конончук О.Н., Кравченко А. В., Ларионова Е. Е., Марьяндышев А. О., Михайловский А.М., Морозова Т. И., Охтяркина В.В., Пантелеев А. М., Самойлова А. Г., Севастьянова Э.В., **Синицын М.В.**, Скорняков С. Н., Стаханов В. А., Черноусова Л. Н., Эргешов А. Э., Юрин О. Г. – М., Российское общество фтизиатров. – 2016. – 42с.

49. Характеристика впервые выявленных больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в Москве. Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 28 – 30 марта 2016 года.) / **Синицын М.В.**, Щелканова А.И., Чистякова Н.И., Гузнов В.А.//Инфекционные болезни. – 2016. – том 14 (приложение 1). – С. 260-261.

50. Шмерига, Г.С. Туберкулезный менингоэнцефалит у больных ВИЧ-инфекцией: диагностика и особенности течения/ Г.С. Шмерига, **М.В. Синицын**/ Материалы III Ежегодной конференции московских фтизиатров «Профилактика заболевания как основа для снижения смертности от туберкулеза в мегаполисе» (17-18 сентября 2015 г. Москва) // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – №3. – С. 67.
51. Абдоминальный туберкулез: диагностика, хирургическая практика: учеб. пособие / Е.Е. Байке, Е.В. Размахнин, Д.В. Плоткин, **М.В. Синицын** и др. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2018. – 44 с.
52. Characteristics of HIV-positive and HIV-negative new tuberculosis cases in Moscow, Russia/ **Sinitsyn M.**, Belilovskiy E., Borisov S., Kotova E., Rybka L. // European Respiratory Journal. – 2016. – Vol. 48(60). – PA2766.
53. Diagnoses of genito-urinary tuberculosis with CT-imaging in HIV-positive patients/ Chotchaev R., Zuban O., Sokolina I., Bogorodskaya E., **Sinitsyn M.** // European Respiratory Journal. – 2017. – Vol. 50(61). – PA2722.
54. Esophagomediastinal-tracheal bronchial fistulas in patients with HIV infection and tuberculosis, treatment abilities/ Reshetnikov M., Plotkin D., **Synitsyn M.**, Skopin M. // Endoscopy. – 2018. – Vol. 50, N4. – P. 142.
55. Galstyan, A. Bedaquiline in the treatment of patients with co-infection HIV/tuberculosis/ A. Galstyan, S. Borisov, **M. Sinitsyn** // European Respiratory Journal. – Vol. 52(suppl. 62). – PA4741.
56. Method of the esophagomediastinal-tracheal/bronchial fistula treatment in patients with HIV/M.tuberculosis co-infection / Reshetnikov M. N, **Sinitsyn M.V.**, Sokolina I.A., Kalinina M.V. // Journal of Virus eradication. – 2016. – Vol. 2. – P. 36.
57. Reshetnikov, M.N. Application computed tomography in the diagnosis of bowel diseases in patients with HIV-infection/ M.N. Reshetnikov, I.A. Sokolina, **M.V. Sinitsyn** // Journal of Virus eradication. – 2016. – Vol.2. – P. 36.
58. Results of TB prophylactics and early detection in HIV-positive people in Moscow, Russia/ Bogorodskaya E., **Sinitsyn M.**, Belilovskiy E., Borisov S., Ausheeva L. // European Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 52(suppl. 62). – PA2705.
59. **Sinitsyn M. V.**, Belilovskiy E. M, Ayusheeva L. B, Galstyan A. S. HIV Prevalence Among TB Patients in Moscow // Biomed. Pharmacol. J. – 2017. №10(3) – P.1339 – 1346.
60. Treatment effectiveness of TB patients from different groups of population in Moscow / Bogorodskaya E., Borisov S., Belilovskiy E., Rybka L., **Sinitsyn M.** // European Respiratory Journal. – 2016. – Vol. 48(60). – PA2738.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРТ	антиретровирусная терапия
АТР	аллерген туберкулезный рекомбинантный
БОМЖ	без определенного места жительства
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВИЧ/ТБ	сочетанное заболевание ВИЧ-инфекцией и туберкулезом
ГДУ	группа диспансерного учета
ДИ	доверительный интервал
КУМ	кислотоустойчивые микобактерии
ЛТИ	латентная туберкулезная инфекция
МБТ	микобактерии туберкулеза
МГЦ СПИД	Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МНПЦ	Московский городской научно-практический центр
НПР	нежелательные побочные реакции
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ	туберкулез
ТОД	туберкулез органов дыхания
ТОД ВЛ	туберкулез органов дыхания внелегочной локализации
ХТ	химиотерапия
ЦВК	центральная врачебная комиссия
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
CD4 ⁺	вид Т-лимфоцитов, имеющих на поверхности молекулы
лимфоциты	корцептора CD4 (Т-хелперы)
IGRA	Interferon Gamma Release Assays (тесты иммунодиагностики туберкулеза, основанные на фиксации высвобождения сенсibilизированными клетками интерферона-гамма)
Т-SPOT [®] .ТВ (Т-SPOT.ТВ)	лабораторный тест иммунодиагностики туберкулеза, относящийся к тестам IGRA
UNAIDS	объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИД
WHO	Всемирная организация здравоохранения