

Взгляд на проблему коморбидности ВИЧ-инфекции и туберкулеза

Сафроненко А. В.¹

*д.м.н., доцент, заведующий, кафедра фармакологии и клинической фармакологии
ORCID 0000-0003-4625-6186*

Ганцгорн Е. В.¹

*к.м.н., доцент, кафедра фармакологии и клинической фармакологии
ORCID 0000-0003-0627-8372*

Черниговец Л. Ф.¹

к.м.н., доцент, доцент, кафедра эпидемиологии

Скляная Е. А.²

заместитель главного врача по организационно-методической и профилактической работе

Чотий В. А.¹

студент лечебно-профилактического факультета

1 – ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2 – ГБУ РО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Ганцгорн Елена Владимировна; e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Проблема сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза имеет высокую медико-биологическую, медико-социальную и медико-экономическую значимость, которая в последнее время неуклонно растет. При этом, данный вариант инфекционной коморбидности является проблемой международного масштаба и междисциплинарного уровня. В данной аналитической статье обобщены, как данные, представленные в литературе, так и результаты собственных исследований. Для улучшения состояния данной проблемы, на наш взгляд, крайне важными являются мероприятия по повышению настороженности у врачей первичного звена на вероятность такой коморбидности, уровня знаний в области фтизиатрии, эпидемиологии, клинической фармакологии, активное использование методов определения чувствительности микобактерий к средствам противотуберкулезной терапии, в том числе, экспресс молекулярно-генетического анализа, увеличение комплаентности больных. Лишь тесное взаимодействие специалистов и их согласованная деятельность смогут способствовать сокращению распространения ВИЧ-инфекции и туберкулеза и снижению эпидемиологической напряженности.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, коморбидность, противотуберкулезная терапия, антиретровирусная терапия

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-3-91-98

Для цитирования: Сафроненко А. В., Ганцгорн Е. В., Черниговец Л. Ф., Скляная Е. А., Чотий В. А. Взгляд на проблему коморбидности ВИЧ-инфекции и туберкулеза. *Медицина* 2021; 9(3): 91-98

Эпидемиология туберкулеза (ТБ) в современных условиях характеризуется тенденцией к снижению заболеваемости и смертности, однако проблема данной патологии остается актуальной и приоритетной во всем мире, а пути ее решения входят в основные стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [14].

Одновременно с этим отмечается увеличение числа больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), являющимся значимым фактором риска активизации латентного ТБ, развития генерализованных форм ТБ. Так, по данным ВОЗ, в 2015 г. число случаев коинфекции ТБ (впервые выявленного и рецидивов) с ВИЧ-инфекцией составило более 500 тыс., а число умерших в период с 2005 по 2015 г. с подобной инфекционной коморбидностью – 9,6 млн. [14]. В России также ежегодно увеличивается доля ВИЧ-инфицированных в структуре пациентов с ТБ, растет и показатель смертности. Среди впервые заболевших ТБ заболеваемость выросла с 6,5% в 2009 г. до 19,3% – в 2016 г., а среди лиц, состоящих на диспансерном учете по поводу ТБ, – с 5,5% до 17,2%, соответственно [3]. В современных условиях, по данным Федерального Центра мониторинга ТБ, каждый 4-ый пациент с впервые выявленным ТБ является ВИЧ-инфицированным, а среди больных, состоящих на диспансерном учете, доля ВИЧ-инфицированных составляет 20,7% [1].

Рост доли пациентов с сочетанными ВИЧ-инфекцией и ТБ, в том числе увеличение частоты поздно выявляемых случаев коинфекций, ведет к несвоевременной маршрутизации пациентов данного профиля и отсроченному началу специфической фармакотерапии, обуславливает эпидемиологическую напряженность и вызывает особую озабоченность.

Данный вариант инфекционной коморбидности ассоциирован с рядом особенностей, формирующих «порочный круг». Во-первых, значительная иммуносупрессия, наблюдаемая при ВИЧ-инфекции, повышает риск развития генерализованных форм ТБ, затрудняя своевременное начало антиретровирусной терапии (АРВТ). С другой стороны, для коинфицированных пациентов характерна высокая частота первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя ТБ, что снижает благоприятный прогноз эффективности противотуберкулезной терапии (ПТТ). Кроме этого, все чаще выявляются случаи резистентности и к средствам АРВТ, то есть развивается «двойная» резистентность. Инфекции, вызванные устойчивыми микробами, сопровождаются значительным длительным течением заболевания и увеличением риска смертности. Когда инфекции становятся устойчивыми к противомикробным препаратам первой линии, лечение должно быть «переключено» на препараты резерва, которые, как правило, являются более дорогостоящими, менее доступными для большинства населения, что делает социально-значимые инфекции, такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция, практически неизлечимыми, а сама проблема резистентности приобретает поистине глобальные масштабы [9,10,11,15].

В связи с обозначенными факторами, частота благоприятных исходов такой коинфекции сравнительно низка, а пациенты подобного профиля активно «рассеивают» ВИЧ-инфекцию и ТБ. Так, в Европейском регионе ВОЗ доля больных с первично выявленным ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, успешно завершивших лечение, составила лишь 41%, в то время как у пациентов без сопутствующей ВИЧ-инфекции она была 76% [4].

По данным ретроспективного эпидемиологического анализа 3047 карт пациентов с ВИЧ-инфекцией в Ростовской области за 2015-2017 гг. было выявлено, что в 18,6% случаев она была обусловлена ТБ, и 36% лиц были в возрасте 25-44 лет. При изучении контингентов больных ВИЧ/ТБ, учитывая, что ТБ являлся вторичным заболеванием, обращала на себя внимание частота развития генерализации процесса: в частности, диссеминированный ТБ в фазе инфильтрации и распада регистрировался у 16,4%, а инфильтративный в фазе распада и обсеменения был выявлен у 12,5% пациентов. Первичная МЛУ микобактерий отмечалась в 56,7% случаев [8].

Представляют интерес результаты изучения структуры ЛУ к средствам ПТТ, которые свидетельствуют о снижении монорезистентности к изониазиду и рифампицину: в 2016 г. она составила 4,2% и 1,7%, а в 2018 г. данные показатели были 3,0% и 0,4%, соответственно. Однако, на фоне снижения показателя монорезистентности уровень МЛУ демонстрирует тенденцию к росту: МЛУ в 2016 г. была равна 5,8%, а в 2018 г. составила уже 12,8%. Безусловно, антибиотикорезистентность представляет собой одну из ключевых проблем, ограничивающих эффективность ПТТ [10].

В соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией (2016)» [6], при эмпирическом назначении стартовым должен стать III (в большинстве случаев первично выявленного ТБ) или IV режим (в особых ситуациях, в частности, при рецидиве лекарственно-устойчивого ТБ, а также при наличии достоверных данных о контакте с больным лекарственно-устойчивым ТБ) ПТТ. Крайне важно проведение исследования по определению чувствительности микобактерии ТБ (МБТ) к ПТТ, в том числе посредством экспресс-молекулярно-генетического анализа, выявляющего резистентность к рифампицину методом полимеразно-цепной реакции. Резистентность к рифампицину, в свою очередь, является косвенным маркером МЛУ МБТ, так как до 90% штаммов МБТ, устойчивых к рифампицину, устойчивы и к изониазиду. При этом результаты такого исследования могут быть получены уже через 3-4 дня, что позволяет при необходимости оперативно откорректировать стартовый эмпирический режим ПТТ. После получения данных о чувствительности МБТ III режим должен быть сменен на I – в случае установленной лекарственной чувствительности, или другой режим ПТТ в соответствии с клиническими рекомендациями [6,7].

Особого внимания заслуживает показатель распространенности ВИЧ-ассоциированного ТБ среди беременных, выступающего в роли основного индикатора медико-социального неблагополучия и развития эпидемии ВИЧ-ассоциированных инфекций. Клинико-рентгенологические признаки ТБ во время беременности не всегда типичны, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, что значительно затрудняет диагностику. В ситуации выраженного иммунодефицита и течения ТБ по типу сепсиса, даже интенсивный режим фармакотерапии не всегда способен предотвратить неблагоприятный исход. Высокий риск развития акушерских осложнений, патологии у плода, а также особенности течения ТБ и ВИЧ-инфекции во время беременности и в послеродовом периоде создают угрозу

для жизни, повышая риск материнской смертности в 2-3 раза, а младенческой – в 3-4 раза [2,12].

В отечественных клинических рекомендациях по ТБ: «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у женщин во время беременности и послеродовом периоде» (2014) [5], «Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (2016) [6], «Федеральные клинические рекомендации по туберкулезу у взрослых (2020) [7] присутствуют лишь отдельные, краткие указания по поводу диагностики и лечения беременных женщин с коинфекцией (ВИЧ/ТБ), однако конкретный регламент и единые алгоритмы по ведению таких пациенток отсутствуют, что, безусловно, в значительной степени затрудняет согласованную деятельность врачей-специалистов и эффективную лечебно-профилактическую тактику. АРВТ терапия в таких случаях проводится независимо от срока беременности по общим принципам. При этом, в первую очередь осуществляется ПТТ, а затем в течение 2-8 недель – АРТ, определяемая количеством CD4-лимфоцитов. Важно отметить, что ранее применение АРТ до беременности зачастую предотвращает развитие генерализованного ТБ [2].

Мировой медицинский опыт курации беременных больных ВИЧ/ТБ невелик, число пациенток данного профиля значительно отличается в разных странах. В регионах с низкой заболеваемостью ТБ (страны Западной Европы, Северная Америка), доля беременных ВИЧ-инфицированных женщин с активным ТБ составляет от 0,06% до 0,5%. В странах с высокой заболеваемостью ТБ и ВИЧ-инфекцией (страны Африки и Юго-Восточной Азии), доля таких пациенток достигает 11,0% [12]. Взгляды на аспект влияния беременности на течение и результаты лечения ТБ в мировом медицинском сообществе в настоящее время также различны. В ряде исследований, проведенных в странах с разным уровнем заболеваемости ТБ и ВИЧ-инфекцией (Мексика, Тайвань, США, Англия), указывается на относительно благоприятный прогноз лечения ТБ при беременности. В то же время, другие авторы в своих работах демонстрируют неблагоприятное влияние беременности на результаты лечения ТБ, отмечая низкую его эффективность, высокую частоту случаев прерывания беременности и рецидивов ТБ после родов [2,12,13].

Заключение

Международная проблема сочетания ВИЧ-инфекции и ТБ имеет высокую медико-биологическую, медико-социальную и медико-экономическую значимость, которая в последнее время неуклонно растет. Это обусловлено, в том числе, недостаточной информированностью по аспектам ранней диагностики ВИЧ и ТБ, сбора эпидемиологического анамнеза, а также низкой общей настороженностью у врачей первичного звена в отношении этой коинфекции.

Особую настороженность вызывает рост подобной коморбидности у беременных. Отсутствие единых клинических рекомендаций, регламентирующих алгоритм курации и лечения пациенток данного профиля, предопределяет неоднозначные позиции и не всегда скоординированную работу ряда специалистов, занимающихся этой междисциплинарной проблемой: фтизиатра, акушера-гинеколога, инфекциониста, клинического фармаколога, психолога. В итоге исход лечения далеко не всегда оказывается благоприятным.

Проведенное нами аналитическое исследование позволяет резюмировать, что для улучшения состояния проблемы данного варианта инфекционной коморбидности крайне важными являются мероприятия по повышению настороженности у врачей первичного звена на вероятность такой коморбидности, уровня знаний в области фтизиатрии, эпидемиологии, клинической фармакологии, активное использование методов определения чувствительности МБТ к средствам ПТТ, в том числе, экспресс молекулярно-генетического анализа, увеличение комплаентности больных.

Лишь тесное взаимодействие специалистов и их согласованная деятельность смогут способствовать сокращению распространения ВИЧ-инфекции в сочетании с ТБ и снижению эпидемиологической напряженности.

Литература

1. Ашенова Г.Ж., Галкин В.Б., Загдын З.М. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения. (Под ред. С.А. Стерликова). М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. 67 с.
2. Викторова И.Б., Нестеренко А.В., Зимина В.Н. Коинфекция (ВИЧ-инфекция/туберкулез) у беременных женщин. *Туберкулез и болезни легких* 2015; (12): 8-18.
3. Нечаева О.Б. Мониторинг туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. *Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена* 2017; (30): 24-33.
4. Рекомендации европейского клинического общества СПИДа (European AIDS Clinical Society). Ноябрь 2019. Русская версия 10.0. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://hivlife.info/files/HAART/GUIDELINES/EACS_Guidelines_v10.0_RUS.pdf (дата обращения: 10.09.2021).
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у женщин во время беременности и послеродовом периоде, 2014. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://roftb.ru/netcat_files/mk/36fb.pdf (дата обращения: 10.09.2021).
6. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, 2016. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf (дата обращения: 10.09.2021).
7. Федеральные клинические рекомендации по туберкулезу у взрослых. Москва, 2020. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://coinfection.net/wp-content/uploads/2020/02/kr-tuberkulez-u-vzroslyh-2020.pdf> (дата обращения: 10.09.2021).
8. Цай А.В., Евтеев А.В., Подройкин Д.В., Складная Е.А. Современные аспекты проблемы сочетанных ВИЧ-инфекции и туберкулеза. *Forcipe* 2019; (2): 913.

9. Черниговец Л.Ф., Ганцгорн Е.В. Эпидемиологическая роль микробиологического и фармакологического мониторингов в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. *Успехи современной науки* 2017; (7): 166-169.
10. Черниговец Л.Ф., Кулак М.А., Березанцева С.Е., Евтеев А.В., Гончаренко А.В. Антибиотикорезистентность микробной флоры как фактор риска здоровью населения (на модели туберкулеза). Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения: VII межрегиональная научно-практическая конференция (Ростов-на-Дону, 11 декабря 2020 г.). Волгоград, 2020. С. 16-20.
11. Chandra S., Prithvi P.P.R., Srima K. Antimicrobial resistance: Call for rational antibiotics practice in India. *J. Family Med. Prim. Care* 2020; 31(9): 2192-2199.
12. LaCourse S.M., Cranmer L.M., Bekker A. Symptom screening for active tuberculosis in pregnant women living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; (1): CD012934.
13. Salemi J.L., Salihi H.M. The prevalence of active tuberculosis infection among pregnant women is not increasing in the United States. *Am. J. Obstet. Gynecol* 2017; 217(4): 490-491.
14. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: WHO, 2017. 250 p.
15. Zhang X., Xiao S., Jiang X. Genomic characterization of Escherichia coli CT-EC001, an extremely multidrug-resistant strain with an amazing number of resistance genes. *Gut Pathog* 2019; (5): 11-25.

To the Problem of Comorbidity of HIV Infection and Tuberculosis

Safronenko A. V.¹

Doctor of Medical Sciences, Assistant Professor, Head, Chair for Pharmacology and Clinical Pharmacology, ORCID 0000-0003-4625-6186

Gantsgorn E. V.¹

MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Pharmacology and Clinical Pharmacology, ORCID 0000-0003-0627-8372

Chernigovets L. F.¹

MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Epidemiology

Sklyanaya E. A.²

Deputy Chief Physician for Organizational, Methodological and Preventive Work

Chotiy V. A.¹

Student, Faculty of General Medicine

1 – Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

2 – State Budgetary Institution of the Rostov Region «Center for the Prevention and Control of AIDS», Rostov-on-Don, Russia

Corresponding Author: Gantsgorn Elena Vladimirovna; e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The problem of combined HIV infection and TB has a high medico-biological, medico-social and medico-economic significance, which has been steadily growing lately. At the same time, this variant of infectious comorbidity is an interdisciplinary problem of international dimension. This analytical article summarizes both the data presented in the literature and the results of our own research. To improve the current state of this problem, in our opinion, it is extremely important to take measures to increase the alertness of primary care physicians to the possibility of such comorbidity, the level of knowledge in the field of physiology, epidemiology, clinical pharmacology, the active use of methods for determining the sensitivity of mycobacteria to anti-tuberculosis therapy, including express molecular genetic analysis, increased patient compliance. Only close cooperation of health professionals and their coordinated activities can help to reduce the spread of HIV infection and tuberculosis and reduce epidemiological tension.

Keywords: HIV-infection, tuberculosis, comorbidity, anti-tuberculosis therapy, antiretroviral therapy

References

1. Ashenova G.Zh., Galkin V.B., Zagdyn Z.M. TB/VICH v Rossijskoj Federacii. Epidemiologiya, osobennosti klinicheskikh proyavlenij i rezul'taty lecheniya [TB/HIV in the Russian Federation. Epidemiology, features of clinical manifestations and treatment.] Edited by S.A. Sterlikov. Moscow: RIO CNIIOIZ, 2018. (In Russ.)
2. Viktorova I.B., Nesterenko A.V., Zimina V.N. Koinfekciya (VICH-infekciya/tuberkulez) u beremennyh zhenshchin [Coinfection (HIV/tuberculosis) in pregnant women]. *Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung disease]* 2015; (12): 8-18. (In Russ.)
3. Nechaeva O.B. Monitoring tuberkuleza i VICH-infekcii v Rossijskoj Federacii [Monitoring of tuberculosis and HIV infection in the Russian Federation]. *Med. alfavit. Epidemiologiya i gigiena [Med. alphabet. Epidemiology and Hygiene]* 2017; (30): 24–33. (In Russ.)
4. Rekomendacii evropejskogo klinicheskogo obshchestva SPIDa. Noyabr' 2019. Russkaya versiya 10.0. [Recommendations of the European AIDS Clinical Society. November 2019. Russian version 10.0.] Available at: http://hivlife.info/files/HAART/GUIDELINES/EACS_Guidelines_v10.0_RUS.pdf Accessed: 10.19.2021. (In Russ.)
5. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u zhenshchin vo vremya beremennosti i poslerodovom periode [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis in women during pregnancy and the postpartum period] 2014. Available at: http://roftb.ru/netcat_files/mk/36fb.pdf Accessed: 10.19.2021. (In Russ.)
6. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu tuberkulyoza u bol'nyh VICH-infekcij [Federal clinical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection] 2016. Available at: http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf Accessed: 10.19.2021. (In Russ.)
7. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po tuberkulezu u vzroslyh [Federal clinical guidelines for tuberculosis in adults] 2020. Available at: <https://coinfection.net/wp-content/uploads/2020/02/kr-tuberkulez-u-vzroslyh-2020.pdf> Accessed: 10.19.2021. (In Russ.)
8. Tsai A.V., Evteev A.V., Podroikin D.V., Sklyanaya E.A. Sovremennye aspekty problemy sochetannyh VICH-infekcii i tuberkuleza [Modern aspects of the problem of combined HIV infection and tuberculosis]. *Forcipe* 2019; (2): 913. (In Russ.)
9. Chernigovets L.F., Gantsgorn E.V. Epidemiologicheskaya rol' mikrobiologicheskogo i farmakologicheskogo monitoringov v profilaktike infekcij, svyazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshchi. [Epidemiological role of microbiological and pharmacological monitoring in the prevention of infections associated with the provision of medical care]. *Uspekhi sovremennoj nauki [Advances in modern science]* 2017; (7): 166-169. (In Russ.)

10. Chernigovets L.F., Kulak M.A., Berezantseva S.E., Evteev A.V., Goncharenko A.V. Antibiotikorezistentnost' mikrobnj flory kak faktor riska zdorov'yu naseleniya (na modeli tuberkuleza) [Antibiotic resistance of microbial flora as a risk factor for public health (on the model of tuberculosis)]. Nauchnye osnovy sozdaniya i realizacii sovremennyh tekhnologij zdorov'esberezheniya: VII mezhtsevol'naya nauchno-prakticheskaya konferenciya (Rostov-na-Donu, 11 dekabrya 2020 g.) [Scientific foundations for the creation and implementation of modern health-preserving technologies: VII interregional scientific and practical conference (Rostov-on-Don, December 11, 2020)]. Volgograd 2020. С. 16-20. (In Russ.)
11. Chandra S., Prithvi P.P.R., Srima K. Antimicrobial resistance: Call for rational antibiotics practice in India. *J. Family Med. Prim. Care* 2020; 31(9): 2192-2199.
12. LaCourse S.M., Cranmer L.M., Bekker A. Symptom screening for active tuberculosis in pregnant women living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; (1): CD012934.
13. Salemi J.L., Salihu H.M. The prevalence of active tuberculosis infection among pregnant women is not increasing in the United States. *Am. J. Obstet. Gynecol* 2017; 217(4): 490-491.
14. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: WHO, 2017. 250 p.
15. Zhang X., Xiao S., Jiang X. Genomic characterization of Escherichia coli CT-EC001, an extremely multidrug-resistant strain with an amazing number of resistance genes. *Gut Pathog* 2019; (5): 11-25.