

УДК 615.015.8+616.98

КОРОТКИЙ 3-МЕСЯЧНЫЙ КУРС СОЧЕТАНИЯ ИЗОНИАЗИДА И ПИРАЗИНАМИДА В СРАВНЕНИИ С 6-МЕСЯЧНЫМ РЕЖИМОМ ИЗОНИАЗИДА В ПРОФИЛАКТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ВЗРОСЛЫХ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹З.М.Загдын, ²С.И.Дырул, ³Ш.Шенои, ²Г.Н.Исаева, ²О.В.Гаврилова, ²Е.Н.Лебедева, ⁴Е.В.Вербицкая,
¹М.В.Бельтюков, ²А.Ю.Ковеленов, ¹Е.Г.Соколович

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Россия
²ГКУЗ «Ленинградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»,
Санкт-Петербург, Россия

³Йельский университет, Школа медицины, Коннектикут, США

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика
И.П.Павлова» МЗ РФ, Россия

© Коллектив авторов, 2017 г.

Целью рандомизированного контролируемого клинического исследования было сравнение эффективности 3-месячного курса комбинации изониазида и пиразинамида с 6-месячным режимом изониазида в профилактике туберкулеза среди людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека. Результаты: из 624 включенных в исследование пациентов профилактические курсы закончили 243 больных в группе с коротким режимом и 237 человек — в группе с изониазидом ($p=0,8$). Нежелательные явления были установлены у 6,1% лиц в группе с комбинированным режимом и у 6,7% — в группе с изониазидом. В течение 946,2 человеко-лет наблюдения активный туберкулез развился у 8 человек в группе с изониазидом и у 9 больных — в группе сравнения, с соответствующими значениями заболеваемости на 100 человеко-лет 1,9 и 1,8 ($p>0,05$). Вероятность выживаемости Каплана–Мейера по туберкулезу среди всей группы наблюдения за весь период исследования составила 0,1306 и без статистически значимого различия. Три человека умерли в группе с изониазидом и один человек — в комбинированной группе. Заключение: на основании полученных данных, мы можем предполагать, что ежедневный 3-месячный режим комбинации изониазида и пиразинамида по своей эффективности и безопасности является равным ежедневному 6-месячному курсу изониазида в профилактике туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ. Этот короткий режим дает пациентам и специалистам всех уровней по контролю за туберкулезом практическое преимущество, повышая приверженность больных к профилактическому лечению туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: химиопрофилактика туберкулеза, изониазид и пиразинамид, ВИЧ, ЛЖВ, сравнение, эффективность.

SHORT-COURSE ISONIAZID AND PYRAZINAMIDE COMPARED WITH 6-MONTH ISONIAZID FOR TUBERCULOSIS PREVENTION IN HIV-INFECTED ADULTS: THE RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

¹Z.M.Zagdyn, ²S.I.Dyruł, ³S.Shenoi, ²G.N.Isaeva, ²O.V.Gavrilova, ²E.N.Lebedeva, ⁴E.V.Verbitskaya,
¹M.V.Beltyukov, ²A.Yu.Kovelenov, ¹E.G.Sokolovich

¹Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthisiopulmonology of Health Care Ministry, Russia

²Leningrad Region AIDS Center, Saint-Petersburg, Russia

³Yale University, School of Medicine, Connecticut, USA

⁴FSBEI HE I.P.Pavlov SPbMU MON, Russia

The aim of the randomized controlled clinical trial was to compare the efficacy of a 3-month regimen of isoniazid and pyrazinamide with that of a 6-month isoniazid in people living with HIV. Results: From the total 624 enrolled patients treatment was completed by 243 patients in short-course group and by 237 ones in IPT group ($p=0,9$). Adverse events were established in 6,1% of subjects in combined arm and in 6,7% in isoniazid group ($p=0,8$). After a follow-up 946,2 person-years, 8 person in isoniazid group and 9 person in compared group developed active TB with TB incidence per 100 person-years 1,9 and 1,8 respectively ($p>0,05$). The Caplan-Meyer TB survival probability for the entire group of participants over the follow up period

was 0,1306 without statistical differences. Three subjects were died in isoniazid group and one person — in combined group. Conclusion. Our data may suggest that for preventing tuberculosis in HIV-infected patients, a daily 3-month regimen of isoniazid and pyrazinamide is similar in safety and efficacy to a daily 6-month regimen of isoniazid. This shorter regimen offers practical advantages to patients and tuberculosis control programs, improving patients' adherence to TB prevention treatment.

Key words: chemoprophylaxis of tuberculosis, isoniazid and pyrazinamide, HIV, PLHIV, comparison, efficiency.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-3-54-64>

Введение. Внедрение комплекса профилактических мер по туберкулезу (ТБ) среди людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека — ВИЧ — (ЛЖВ), становится важным элементом в снижении бремени туберкулеза, особенно в странах, где наблюдается высокое распространение обеих инфекцией, к которым относится и Россия [1, 2]. Многие страны следуют рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), применяя 6-месячный или более режим изониазида в целях профилактики туберкулеза у ВИЧ-положительных лиц, после исключения у них активного туберкулезного процесса [3–7]. В России рекомендации по химиопрофилактике ТБ впервые были разработаны в 1960-е годы, согласно которым предлагалось эмпирическое назначение 6-месячного курса изониазида детям и взрослым с высоким риском заболевания туберкулезом [8]. В последующем эти рекомендации были обновлены в 1988 году, и назначение изониазида лицам из групп высокого риска, включая пациентов с иммунодефицитным состоянием, без выделения ВИЧ-положительных, было внедрено во всех территориальных противотуберкулезных учреждениях СССР [9]. Таким образом, с 1980-х годов, с момента начала распространения ВИЧ-инфекции в России, в стране не существовало стандартизованных подходов к проведению химиопрофилактики туберкулеза среди ЛЖВ. В 2006 году были выпущены первые методические рекомендации, которые эмпирически, без доказательной базы, предлагали 3-месячный курс комбинации изониазида и пиразинамида для химиопрофилактики туберкулеза среди ЛЖВ, имеющих поздние стадии ВИЧ-инфекции [10, 11]. Наряду с упомянутым режимом, также применялась монотерапия изониазидом, в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Следовательно, в России не проводились какие-либо рандомизированные контролируемые клинические или когортные исследования по определению эффективности и безопасности профилактических режимов терапии туберкулеза у ВИЧ-положитель-

ных людей. Мы нашли единичные кросс-секционные работы, проведенные российскими исследователями, причем с малым количеством выборки. Н.А.Турсунова, М.П.Ворожцова сравнили 3-месячный курс монотерапии изониазидом в его комбинации с рифампицином и пиразинамидом и отдельно с этамбутолом также в малых группах ВИЧ-положительных пациентов (20–30 человек на группу) с последующим заключением: «Химиопрофилактика туберкулеза среди ВИЧ-положительных пациентов должна проводиться двумя противотуберкулезными препаратами в течение трех месяцев» [12]. В исследовании Н.В.Беляковой и соавт., проведенном среди ВИЧ-положительных заключенных из мест лишения свободы (МЛС), показано снижение заболеваемости туберкулезом среди лиц, получавших химиопрофилактику ТБ в сравнении с теми, кто не получал ее (2,3% против 7,3%, $p < 0,01$) [13]. Е.В.Бурлина и соавт. также продемонстрировали снижение риска заболевания туберкулезом в 2,9 раза (RR 95%, CI 2,4–3,5) среди пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, кому проводилась химиопрофилактика туберкулеза [14]. Другие исследования по своей природе носят лишь описательный характер, без проведения сравнительного анализа [15, 16].

6-месячный курс химиопрофилактики ТБ изониазидом является стандартом по своей эффективности и безопасности, с которым сравниваются другие режимы [17, 18]. Эффективность 3-месячного курса комбинации изониазида и рифапентина, с приемом препаратов один раз в неделю, оказалась равной по эффективности 6–9-месячному режиму изониазида, однако отмечались частые проявления нежелательных явлений (НЯ) [19–22]. Другие комбинированные режимы, такие как сочетание рифампицина и пиразинамида или изониазида, рифампицина и пиразинамида, были также эффективны, равно как стандартная терапия изониазидом, однако при данных сочетаниях также достаточно часто встречались НЯ [23, 24]. Принимая во внимание высокое бремя ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и широкое приме-

ние комбинированных режимов при лечении туберкулеза в целом, мы искали доказательства эффективности и безопасности альтернативного короткого курса химиопрофилактики ТБ, направленного на повышение приверженности пациентов [25].

Методы. Данное клиническое исследование было введено в Санкт-Петербурге совместно ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ и ГКУЗ «Ленинградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (Центр СПИД ЛО). Ленинградская область — один из 11 регионов Северо-Западного округа РФ, на территории которой работает Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», где сконцентрирована наибольшая часть пациентов, получающих лечебные и профилактические услуги по ВИЧ-инфекции; лишь небольшая часть ЛЖВ наблюдается в районных кабинетах инфекционных заболеваний. Некоторые из вошедших в исследование больных продолжили прописанные режимы химиопрофилактики туберкулеза под контролем районных инфекционистов — «доверенных врачей», прошедших специальное обучение по ведению ВИЧ-положительных пациентов.

Дизайн, участники и длительность исследования. Среди 700 осмотренных пациентов в Центре СПИД ЛО критериям включения в исследование соответствовали 624 человека (89,1%). Все отобранные претенденты, согласно протоколу исследования, в альтернативные дни (1:1) были определены либо в группу монотерапии изониазидом (Н-режим), либо — в группу режима комбинации изониазида и пиразинамида (Н+Z-режим). Критериями для включения были: возраст от 18 до 60 лет и старше, CD4-клетки <200 кл/мл, туберкулез в прошлом, положительные кожные туберкулиновые пробы (реакция Манту 2ТЕ ≥ 5 мм), контакт с источником туберкулеза в последние три года. Пациенты исключались, если на входе в исследование имели: признаки предполагаемого или подтвержденного диагноза активного туберкулеза, функциональные показатели печени, превышающие нормы в 3–4 раза, судороги или периферическую нейропатию. Разрешение на проведение исследования подписано Этическим комитетом ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ. Кроме того, от каждого пациента получено письменное согласие на участие в испытании.

Длительность исследования составила 5 лет: вовлечение пациентов в исследование проводилось в течение трех лет, с мая 2009 по май 2012 года с последующим двухлетним наблюдением по завершении больным назначенного профилактического курса.

Определение объема выборки. Расчет объема выборки производился на предположении, основанном на результатах имеющихся публикаций, о том, что заболеваемость туберкулезом среди группы с предписанием 6-месячного режима изониазида была равна 3,3%, а среди группы, получавшей короткие 3-месячные курсы химиопрофилактики ТБ — 2,7%. Для выявления статистических различий с использованием отсечения двухсторонней альфа-ошибки $p < 0,05$ и силу в 95% нам необходимо было набрать в целом 608 участников для проведения оптимального исследования.

Процедуры. Пациенты, посещавшие Центр СПИД ЛО первично или в плановом порядке, осматривались фтизиатром для исключения туберкулеза, определения противопоказаний для назначения антиретровирусной терапии (АРВТ) и химиопрофилактики ТБ. Люди, живущие с ВИЧ, рутинно, 2 раза в год по назначению врача-фтизиатра, проходили рентгенограмму органов грудной клетки, выполняемую 2 раза в год; ежегодную постановку кожного туберкулинового теста (RM2TE); ежегодное ультразвуковое исследование органов брюшной полости, и при наличии кашля — бактериоскопию мокроты на кислотоустойчивые бактерии (КУБ). При каждом посещении пациента выясняли наличие или отсутствие у него следующих симптомов: кашель и его продолжительность, снижение массы тела, ночная потливость, лихорадка и ее продолжительность, увеличенные периферические лимфатические узлы. Для исключения активного туберкулеза, при проявлении одного или нескольких описанных выше симптомов, пациенты подвергались более углубленному обследованию. В случае, когда клинические симптомы имели рентгенологическое, бактериологическое, гистологическое или иное подтверждение предполагаемого или определенного диагноза туберкулеза, пациент не включался в исследование. Лица, у которых предполагаемый или определенный диагноз туберкулеза был исключен, вовлекались в исследование. В Центре СПИД ЛО, согласно Национальным рекомендациям [26, 27], АРВТ назначалась пациентам с числом CD4-лимфоцитов <200 кл/мл. Назначение различных

режимов АРВТ зависело от развития нежелательных явлений, лекарственного взаимодействия и т. д. Режимы АРВТ преимущественно содержали тенофовир и эмтрицитабин/ламивудин в комбинации с одним или с несколькими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, ингибиторами протеазы и ингибиторами интегразы.

Участники, которым предписывался 6-месячный курс, получали ежедневно в течение 26 недель изониазид в дозе Н 300 мг. Пациенты, которым назначался короткий 3-месячный режим, получали комбинацию изониазида и пиразинамида в дозе Н 600 мг и Z 1500 мг ежедневно в течение 13 недель. В обеих группах прием препаратов контролировался самостоятельно самим пациентом с ежемесячным пополнением медикаментов. Кроме противотуберкулезных препаратов, каждому пациенту прописывались витамин В6 и гепатопротекторы (эссенциале-форте, карсил, гептрал, LIV-52). «Наивным» пациентам без АРВТ, лечение ВИЧ-инфекции назначалось через 10 дней после начала химиопрофилактики ТБ. Участники исследования ежемесячно подвергались осмотрам специалистов и проведению лабораторных тестов для выявления клинических и лабораторных проявлений НЯ, изменения режима АРВТ и симптоматической терапии, в соответствии с протоколом исследования. Назначались обследования на аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), билирубин, креатинин, клинический анализ крови (гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов). Пациенты, имевшие симптомы, составляющие клинический скрининг ТБ, проходили исследование мокроты по Цилю–Нельсену (при наличии кашля, по рентгенологическому осмотру). Кроме того, на этапе включения в исследование и далее ежеквартально осуществлялся мониторинг количества CD4-клеток и уровня РНК ВИЧ-1.

В случае если пациент пропускал регулярные визиты к врачу, его находили по телефону. При потере контакта с участником в течение двух месяцев пациент считался утраченным и выбывал из исследования. После завершения курса химиопрофилактики ТБ участник исследования наблюдался в течение 24 месяцев с ежеквартальными осмотрами с целью выявления заболевания туберкулезом.

Исходы. Первой конечной точкой исследования было развитие активного туберкулеза, подтвержденное культуральными методами, или смерть от туберкулеза, наступившая в течение 24 месяцев

от момента завершения профилактического лечения туберкулеза.

Второй конечной точкой являлись прерывание участниками исследования, прописанных курсов, заключение исследуемых в пенитенциарные учреждения, смерть, наступившая от других причин, помимо туберкулеза, развитие клинических и лабораторных НЯ, соответствующих 3–4 уровням, согласно Таблицы по определению степени тяжести нежелательных явлений среди взрослых при СПИДе.

Статистическая обработка. Статистические различия были определены с помощью коэффициента углового преобразования Фишера и кривых выживаемости Каплана–Мейера для выявления различий при летальных исходах от туберкулеза с использованием платформы SPSS 17.

Источники финансирования. В финансовом отношении исследование никем не поддерживалось.

Результаты и их обсуждение. Согласно цели исследования за период с 18 мая 2009 по 18 мая 2012 года, в целом было осмотрено 700 пациентов, посетивших Центр СПИД ЛО, среди которых 76 человек (10,9%) не соответствовали критериям включения и 624 (89,1%) соответствовали им (рис. 1). Основной причиной несоответствия критериям включения был высокий уровень показателей функциональных проб печени (АЛТ, АСТ), в 3–4 раза превышающих норму, что выявилось в 22 случаях (29%). На этапе включения 17 человек (22,4%) отказались от участия в исследовании, 15 пациентов (19,7%) имели предполагаемый или определенный диагноз активного туберкулеза, в 8 случаях (10,5%) была установлена периферическая нейропатия, в 2 случаях (2,6%) — судорожный синдром, и у 12 человек (15,8%) были обнаружены другие причины.

Среди 624 включенных в исследование пациентов 312 человек рандомизированно вошли в группу получавших 6-месячную терапию изониазидом, другие 312 человек — в группу с назначением 3-месячного курса комбинации изониазида и пиразинамида. В группе с режимом изониазида 75 пациентов (24%) не завершили курс химиопрофилактики, в группе комбинированного курса таких лиц было 69 (22,1%). Ведущей причиной прерывания курса химиопрофилактики в обеих группах были отрывы участников от продолжения исследования, соответственно составившие в каждой группе 41 (13,1%) и 37 (11,9%) человек. По причине проявления НЯ не завершили режимы 21 (6,7%) человек в Н-режиме и 19 (6,1%) пациентов — в Н+Z-груп-



Рис. 1. Рандомизация и завершение режимов химиопрофилактики туберкулеза

пе. Пять человек умерли от причин, не ассоциированных с туберкулезом: 3 (1%) в Н-группе и 2 (0,6%) в Н+Z-группе. В сравниваемых группах между упомянутыми выше характеристиками не было статистически значимых различий, включая различия в количестве отрывов пациентов от участия в исследовании ($p > 0,05$).

Социально-демографическая характеристика вовлеченных в исследование пациентов преимущественно была однородной (табл. 1). Средний воз-

ражения ВИЧ был парентеральный (69,8%). Злоупотребление алкоголем встречалось реже, нежели инъекционное наркопотребление (11%). Одна третья часть пациентов (32,7%) указала на пребывание в местах лишения свободы.

В сравниваемых группах не было отмечено статистически значимых различий по социально-демографическим характеристикам ($p > 0,05$).

В соответствии с критериями включения, удельный вес лиц с числом CD4-клеток < 200 кл/мл

Таблица 1

Социально-демографическая характеристика обследованных пациентов

Характеристика	Всего (n=480)		Н (n=237)		Н+Z (n=243)		Значение переменных		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	Коэффициент Фишера	Вероятность	Достоверность
Средний возраст	32,4	(18–57)	33,6	(24–57)	32,2	(18–49)	0,3	$p > 0,05$	Нет
Мужчины	301	62,7	151	63,7	150	61,7	0,5	$p > 0,05$	Нет
Женщины	179	37,3	86	36,3	93	38,3	0,5	$p > 0,05$	Нет
Безработные	254	52,9	127	53,6	131	53,9	0,1	$p > 0,05$	Нет
Курение	299	62,3	153	64,6	146	60,1	1,0	$p > 0,05$	Нет
Алкоголь	53	11,0	29	12,2	24	9,8	0,8	$p > 0,05$	Нет
ПИН	347	72,3	169	71,3	178	73,2	0,4	$p > 0,05$	Нет
Путь заражения ВИЧ	335	69,8	161	67,9	174	71,6	0,9	$p > 0,05$	Нет
Пациенты из МЛС	157	32,7	73	30,8	84	34,6	0,9	$p > 0,05$	Нет

раст участников составил 32 года (18–57), преобладали мужчины (62,7%), безработные (62,3%), а также потребители инъекционных наркотиков (ПИН) (72,3%), у которых основной путь

(табл. 2) составил 52,9%, около четверти участников имели положительные результаты на кожный туберкулиновый тест (24%), контакт с источником туберкулеза установлен в 21% случаев. Указанные

Таблица 2

Критерии включения и другие клинические характеристики исследуемых

Характеристика	Всего (n=480)		Н (n=237)		Н+Z (n=243)		Значение переменных		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	Коэффициент Фишера	Вероятность	Достоверность
CD4-клетки <200 кл/мл	254	52,9	121	51,1	133	54,7	0,8	p>0,05	Нет
(+) RMTE	115	24,0	54	22,8	61	25,1	0,6	p>0,05	Нет
ТБ-контакт (в течение последних трех лет)	101	21,0	49	20,7	52	21,4	0,2	p>0,05	Нет
ТБ в прошлом	39	8,1	21	8,9	18	7,4	0,6	p>0,05	Нет
АРВТ	441	91,9	215	90,7	226	93,0	0,9	p>0,05	Нет
IV Б/В ст., (Покровский В.В.) или III/IV ст. (ВОЗ)	211	44,0	102	43,0	109	44,9	0,4	p>0,05	Нет
ВГС	368	76,7	190	80,2	178	73,3	1,8	p<0,05	Да
ВГВ	82	17,1	41	17,3	41	16,9	0,1	p>0,05	Нет
ИППП	91	19,0	45	19,0	46	18,9	0,0	p>0,05	Нет
Периферическая лимфаденопатия	241	50,2	124	52,3	117	48,1	0,9	p>0,05	Нет
Кашель (любой длительности)	201	41,9	102	43,0	99	40,7	0,5	p>0,05	Нет
Лихорадка	197	41,0	93	39,2	104	42,8	0,8	p>0,05	Нет
Снижение массы тела	163	34,0	81	34,2	82	33,7	0,1	p>0,05	Нет
Ночная потливость	81	16,9	41	17,3	40	16,5	0,2	p>0,05	Нет
Наличие хотя бы одного симптома	101	21,0	51	21,5	50	20,6	0,2	p>0,05	Нет
Бактериоскопия мокроты	198	41,3	101	42,6	97	39,9	0,7	p>0,05	Нет
Рентген	480	100,0	237	100,0	243	100,0	0,0	p>0,05	Нет
Среднее число CD4-клеток (кл/мл)	189 (1–624)		183 (1–523)		181 (4–634)		0,1	p>0,05	Нет
Средний уровень вирусной нагрузки (копий/мл)	225 809 (0–691 831)		218 911 (0–581 988)		226 917 (49–691 831)		0,2	p>0,05	Нет
Средний уровень гемоглобина (г/л)	128,5 (78–164)		128,1 (78–157)		127,2 (97–164)		0,0	p>0,05	Нет
Средний уровень тромбоцитов (1000 U/ml)	177,7 (98–381)		178,7 (101–381)		175,8 (98–341)		0,1	p>0,05	Нет
Средний уровень АЛТ (U/l)	42,8 (12–126)		41,8 (12–119)		43,6 (16–126)		0,4	p>0,05	Нет
Средний уровень АСТ (U/l)	42,7 (16–113)		45,7 (21–113)		42,1 (16–105)		0,8	p>0,05	Нет

параметры не имели статистически значимых различий в сравниваемых группах. Почти все участники исследования получали АРВТ (91,9%), более 40% пациентов (44%) имели поздние стадии ВИЧ-инфекции (IV Б/В — по Покровскому В.В. или III/IV — по классификации ВОЗ). Вирусный гепатит С (ВГС) обнаружен у 76,7% пациентов и достоверно чаще встречался у лиц в стандартной группе Н-режима (80,2%), нежели в сравниваемой группе Н+Z-режима (73,3%) (p<0,05). В отличие от ВГС, вирусный гепатит В (ВГВ) и инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), отмечались значительно реже, соответственно составив 17,1 и 19,1% случаев каждый. Синдром периферической лимфаденопатии, преимущественно подмышечной локализации, был установлен более чем у половины (50,2%) пациентов, кашель любой продолжительности и лихорадка встречались более чем у 40% участников (41,9 и 41% соответствен-

но), снижение массы тела отмечено более чем у трети лиц (34%), тогда, как ночная потливость встречалась значительно реже (16,9%).

Наличие хотя бы одного из симптомов, составляющих клинический скрининг, было отмечено в 21% случаев. Бактериоскопическое исследование мокроты на КУБ ограничивалось проведением теста только у пациентов, имеющих кашель, таких оказалось 198 человек (41,3%). Рентгенограмма органов дыхания была выполнена всем участникам исследования. Среднее число CD4-клеток среди всех участников составило 189 кл/мл, вирусная нагрузка — 225 809 копий/мл, средний уровень гемоглобина — 128,5 г/л, тромбоцитов — 177,7 U/ml, АЛТ и АСТ — 42,8 и 42,7 U/l соответственно. В сравниваемых группах не было установлено статистически значимых различий между отмеченными характеристиками, кроме частоты встречаемости ВГС.

В течение 946,2 человеко-лет наблюдения показатель заболеваемости туберкулезом, подтвержденный культуральным методом, как первой конечной точки исследования среди всей группы пациентов составил 1,8 на 100 человеко-лет (табл. 3). Показатель заболеваемости туберкулезом среди группы Н-режима был 1,9 на 100 человеко-лет и 1,8 человеко-лет — в группе Н+Z-режима. В обеих группах развитие туберкулеза статистически было равнозначным ($p>0,05$).

группе Н-режима ($p<0,01$), в противовес этому кожная сыпь, тошнота и рвота достоверно чаще отмечались в группе с комбинированным режимом ($p<0,05$).

Гематологические изменения были представлены одним случаем тромбоцитопении в группе Н+Z-режима и двумя случаями анемии у пациентов группы Н-режима ($p<0,05$).

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование проводилось нами с целью

Таблица 3

Заболеваемость туберкулезом на 100 человеко-лет в исследуемых группах

Группы, чел.	Случаи ТБ, абс.	Период времени, человеко-лет	Заболеваемость ТБ на 100 человеко-лет	Значение переменных		
				Коэффициент Фишера	Вероятность	Достоверность
Всего (n=480)	17	946,2	1,8	X	X	Нет
Н (n=237)	8	467,4	1,9	0,08	$p>0,05$	Нет
Н+Z (n=243)	9	478,8	1,8			

Вероятность выживания по туберкулезу для всей группы участников в течение всего периода наблюдения составила 0,136 (рис. 2). В процессе исследования от туберкулеза умерли 4 пациента, 3 из них были на стандартной 6-месячной профилактической терапии изониазидом, один — на 3-месячном курсе комбинации Н+Z.

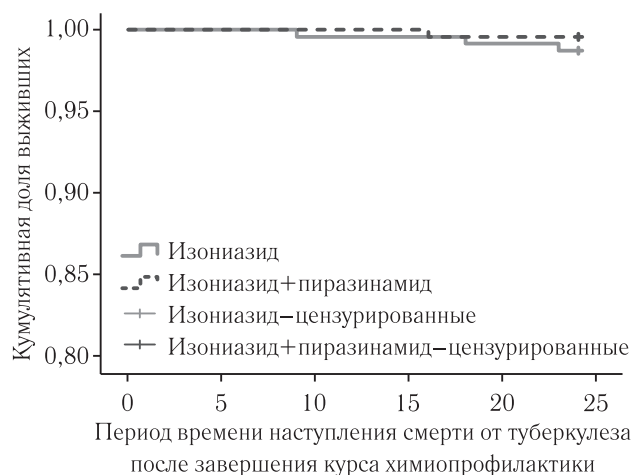


Рис. 2. Данные Каплана–Мейера о смертности от туберкулеза в группах исследования Н-режима и режима комбинации Н+Z

Общее число случаев нежелательных явлений, которые привели к прекращению продолжения участия в исследовании, было 40 (6,4%) (табл. 4), в группе Н-режима — 21 человек (6,7%), в сравниваемой группе — 19 больных (6,1%) ($p>0,05$). Между тем, 3 и 4 степени гепатотоксичности достоверно чаще встречались в стандартной

оценки эффективности и безопасности 3-месячного курса комбинации изониазида и пиразинамида с ежедневным приемом препаратов, в сравнении с 6-месячным режимом изониазида, также назначаемым ежедневно, для профилактики туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ. Как мы понимаем, это первое исследование, которое изучает эффективность комбинированного режима изониазида и пиразинамида. Наши результаты не выявили значимой разницы в развитии активного туберкулеза в течение 24 месяцев по завершении прописанных режимов в сравниваемых группах пациентов, получавших стандартный 6-месячный курс изониазида и новый 3-месячный комбинированный режим изониазида и пиразинамида для профилактики ТБ среди людей, живущих с ВИЧ [28–30].

По нашим наблюдениям, смертность от туберкулеза в течение 24 месяцев после завершения курса химиопрофилактики по абсолютным показателям отмечалась чаще среди группы со стандартной терапией, чем в группе с коротким курсом. Возможно, это было связано с различием приверженности пациентов к лечению туберкулеза и ВИЧ-инфекции или развитием воспалительного синдрома восстановления иммунитета. Однако исследование не оценивало степень приверженности пациентов к лечению ТБ и ВИЧ-инфекции и предрасполагающие клинические факторы развития туберкулеза.

Несмотря на высокую степень распространения ВИЧ-инфекции и тяжелое бремя туберкулеза

Таблица 4

Клинические и лабораторные случаи нежелательных явлений 3–4 степени

Характеристика	Всего, чел., n=624		Н, чел., n=312		Н+З, чел., n=312		Значение переменных		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	Коэффициент Фишера	Вероятность	Достоверность
Нежелательные явления	40	6,4	21	6,7	19	6,1	0,3	p>0,05	Нет
Гепатотоксичность* АЛТ, АСТ (уровень 3–4 степени)	19	47,5	11	52,4	8	42,1	2,6	p<0,01	Да
Аллергии*, кожная сыпь (уро- вень 3–4 степени)	11	27,5	5	23,8	6	31,6	2,2	p<0,05	Да
Тошнота и рвота* (уровень 3–4 степени)	7	17,5	3	14,3	4	21,1	2,2	p<0,05	Да
Другие* изменения в анализе крови (уровень 3–4 степени)	3	7,5	2	9,5	1	5,2	2,1	p<0,05	Да

* — % от общего числа случаев нежелательных явлений.

в регионе, показатель заболеваемости туберкулезом на 100 человеко-лет среди всей исследуемой группы был низким (1,8) по сравнению с данными других публикаций. В ретроспективном когортном исследовании в Эфиопии [31] заболеваемость туберкулезом среди всех обследованных была 3,78 на 100 человеко-лет, а когорта в Замбии показала — 3,6 на 100 человеко-лет [32], в Бразилии — 2,28 на 100 человеко-лет [33]. Наши результаты могут быть объяснены высоким уровнем охвата АРВТ обследованных пациентов (91%). Антиретровирусная терапия в сочетании с профилактическим лечением более эффективна в снижении риска развития туберкулеза среди ЛЖВ по сравнению с изолированным назначением химиопрофилактики изониазидом [33–36], особенно при продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции [37]. Низкий показатель заболеваемости туберкулезом среди обследованных пациентов можно также объяснить положительной приверженностью участников к профилактическому лечению. Как и во многих странах, в России туберкулезом чаще заболевают те лица, которые не знают о своем ВИЧ-статусе, не состоят на диспансерном учете в Центрах СПИД, кто не получает АРВТ и отвергает приверженность к обследованию и лечению. Именно эти пациенты с высоким риском формируют тяжесть бремени туберкулеза.

Приступая к исследованию, мы гипотетически предполагали, что короткий комбинированный режим вызовет частые и тяжелые нежелательные явления в сравнении со стандартным курсом, особенно гепатотоксические реакции. К нашему удивлению, были получены обратные результаты. Гепатотоксичность, подтвержденная лабораторным мониторингом, встречалась значительно чаще

в группе пациентов, получавших монотерапию изониазидом. Возможно, это связано с более частым выявлением ВГС в этой группе и большей длительностью режима изониазида. Некоторые исследования показали взаимосвязь между развитием гепатотоксических реакций и длительностью профилактических курсов [38–40]. Однако, с другой стороны, тошнота и рвота, как и дерматологические явления, такие, как кожная сыпь, преимущественно отмечались в группе с коротким курсом, нежели в группе Н-режима, которые, возможно, обусловлены качеством самого препарата пиразинамид.

Большинство участников исследования относятся к высокоуязвимой группе населения — активные или бывшие потребители инъекционных наркотиков. Мы ожидали, что прерывание участия в исследовании будет наблюдаться чаще в группе, получавшей длительный 6-месячный курс [41]. Как оказалось, потери участников наблюдались в той и другой группе с одинаковой частотой, возможно, вследствие оказанной в равной степени социально-психологической поддержки в группах. Тем не менее, удельный вес лиц, не завершивших режимы химиопрофилактики, был неудовлетворительно высоким по сравнению с результатами других исследований [21, 23].

Подводя итоги исследования, мы отметили ряд недостатков. Во-первых, объем выборки является несколько ограниченным, что могло повлиять на полученные результаты, хотя завершение курсов химиопрофилактики в 77% случаев среди особо уязвимой группы заслуживает одобрения. Во-вторых, на результаты исследования мог повлиять и сам метод рандомизации; распределение пациентов по исследуемым группам производилось в альтернативные дни. К тому же рандоми-

зация проводилась не по слепому методу: врачи, участвующие в выборке, знали, какое лечение будет назначено пациенту, и могли потенциально задержать его до следующего дня, если предполагали, что участнику будет больше пользы именно от альтернативного режима. Во избежание такого субъективного влияния врачей, определяющих выборку, пациенты, которые отказались от участия в исследовании в свой первый визит, при последующем посещении не вовлекались в него.

Таким образом, наше исследование демонстрирует, что 3-месячный ежедневный комбинированный режим изониазида и пиразинамида эквивалентен по эффективности и безопасности 6-месячному курсу ежедневного приема изониазида в целях профилактики туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ. Необходимо и дальше продолжить исследование по применению предложенной комбинации препаратов для профилактики туберкулеза в группах высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нечаева О.Б. Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в России // Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2015. № 4. С. 69–70. [Nechaeva O.B. HIV affect the TB epidemic situation in Russia. *Tuberculosis and Socially-Determined Diseases*, 2015, No. 4, pp. 69–70 (In Russ.)].
2. Галкин В.Б., Баласанянц Г.С., Белиловский Е.М., Яблонский П.К. Оценка динамики численности заболевших туберкулезом в странах с наибольшим бременем туберкулеза // Медицинский альянс. 2015. № 1. С. 25–26. [Galkin V.B., Balasanyants G.S., Belilovskiy E.M., Yablonskiy P.K. Estimation of the new TB cases in the process in countries with a highest TB burden. *Medical Alliance*, 2015, No. 1, pp. 25–26 (In Russ.)].
3. Global tuberculosis report 2014. Geneva: World Health Organization, 2015.
4. A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities: 2015 revision. Geneva: WHO, 2015, 44 p.
5. WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programs and other stakeholders. Geneva: WHO, 2012, 36 p.
6. Gupta S.S., Granich R., Suthar A.B., Smyth S., Baggaley R., Sculler D., Date A., Desai M.A., Lule F., Raizes E., Blanc L., McClure C., Hirsch G. Three I's for HIV/TB and early ART to prevent HIV and TB: policy review of HIV and TB guidelines for high HIV/TB-burden African countries. *Nineteenth International AIDS Conference, Washington DC, 2012, WEPDD0205*.
7. World Health Organization, Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings. Geneva: WHO, 2015.
8. Химиопрофилактика туберкулеза // Методическое письмо № 10-87/14-1 от 30.05.1962. М., 1962. [Chemoprophylaxis of Tuberculosis. *Methodical Letter No. 10-87/14-1 from 30.05.1962, Moscow, 1962 (In Russ.)*].
9. Инструкция «Химиопрофилактика туберкулеза» // Приказ Министерства здравоохранения СССР от 24.03.1988 № 06-14/11-14. М., 1988. [Instruction «Chemoprophylaxis of Tuberculosis». *Order of the Ministry of Health of the USSR from 24.03.1988 No. 06-14/11-14, Moscow, 1988 (In Russ.)*].
10. Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний (туберкулеза, вирусных гепатитов и ИППП) у взрослых и подростков, больных ВИЧ-инфекцией: Методические рекомендации // Приказ Минздравсоцразвития РФ от 29.12.2006 № 7126-ПХ. М., 2006. 41 с. [Methodical Guidelines «Prevention and treatment of co-morbidity (tuberculosis, viral hepatitis and STD) among adults and adolescents, infected by HIV». *Order of Health Care and Social Support Ministry of Russian Federation from 29.12.2006 No. 7126-PX, Moscow, 2006, 41 p. (In Russ.)*].
11. Фролова О.П., Кравченко А.В., Мартынов А.А., Батыров Ф.А. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей // М.; Тверь: Триада. 2007. 120 с. [Frolova O.P., Kravchenko A.V., Martynov A.A., Batyrov F.A. TB control in HIV-infected people: handbook for clinicians. *Moscow; Tver: Triada, 2007, 120 p. (In Russ.)*].
12. Турсунова Н.А., Ворожцова М.П. Профилактическая работа фтизиатра в Городском центре по профилактике и борьбе со СПИДом: Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза / Под ред. Ю.Н.Левашева. СПб., 2005. С. 60–65. [Tursunova N.A., Vorogtsova M.P. TB preventive work of phthisiatrician at the City AIDS Center: Current issues in diagnosis and treatment of tuberculosis. Ed. Yu.N.Levashov. *Saint-Petersburg, 2005, pp. 60–65 (In Russ.)*].
13. Белякова Н.В., Фролова О.П., Золотарева Л.В., Новоселова О.А. Анализ состояния заболеваемости туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией (на примере пяти областей Центрального федерального округа) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. № 5. С. 54–59. [Belyakova N.V., Frolova O.P., Zolotareva L.V., Novoselova O.A. Evaluation of the TB incidence in HIV-infected patients (in frame of five territories in Central Federal Region). *Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2010, No. 5, pp. 54–59 (In Russ.)].
14. Бурлина Е.В., Эйсмонт Н.В., Подымова А.С., Рямова Е.П. Результаты превентивного лечения туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции в Свердловской области // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 4. С. 74–75. [Burlina E.V., Eysmont N.V., Podymova A.S.,

- Pyamova E.P. Results of TB preventive treatment in HIV-infected patients with proficient stages in Sverdlovskiy oblast. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, No. 4, pp. 74–75 (In Russ.).
15. Нарышкина С.Л., Алексеева Т.В., Ревякина О.В. Химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. 2013. № 12. С. 49–50. [Naryshkina S.L., Alexeeva T.V., Revyakina O.V. Chemoprophylaxis of TB in HIV infected patients. *TB Problems in HIV Infected Patients*, 2013, No. 12, pp. 49–50 (In Russ.).]
16. Хорошутин В.В., Белоносова Е.Н. Опыт проведения химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. 2013. № 12. С. 50. [Choroshutina V.V., Belonosova E.N. Experience of providing TB chemoprophylaxis in HIV infected patients. *TB Problems in HIV Infected Patients*, 2013, No. 12, pp. 50 (In Russ.).]
17. Henok Tadesse Ayele, Maaike S.M. van Mourik, Thomas P.A. Debray, Marc J.M. Bonten. Isoniazid Prophylactic Therapy for the Prevention of Tuberculosis in HIV Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS Med.* 2015, November 9, URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0142290>.
18. Akolo C., Adetifa I., Shepperd S., Volmnik J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, No. 1, CD000171, DOI: 10.1002/14651858.CD000171.pub3.
19. Sterling T.R., Villarino M.E., Borisov A.S., Shang N., Gordin F., Bliven-Sizemore E., Hackman J., Hackman J., Hamilton C.D., Menzies D., Kerrigan A., Weis S.E., Weiner M., Wing D., Conde M.B., Bozeman L., Horsburgh C.R. Jr., Chaisson R.E. Three months of once-weekly rifapentine and isoniazid for M. tuberculosis infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, No. 365, pp. 2155–2166.
20. Centers of Disease Control and Prevention. Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2011, Vol. 60, No. 48, pp. 1650–1653.
21. Martinson N.A., Barnes G.L., Moulton L.H., Msandiwa R., Hausler H., Ram M., McIntyre J.A., Gray G.E., Chaisson R.E. New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults with HIV Infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, Vol. 365, No. 1, pp. 11–20.
22. Martinson N.B., Barnes G., Msandiwa R., Moulton L., Gray G., McIntyre J., Pronyk P., Chaisson R.E. Novel regimens for treating latent TB in HIV-infected adults in South Africa: a randomized clinical trial. *Program and Abstracts of Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, Canada, 8–11 February 2009*, pp. 36bLB.
23. Gordin F. Rifampin and Pyrazinamide vs Isoniazid for Prevention of Tuberculosis in HIV-Infected Persons: An International Randomized Trial. *JAMA. J. Am. Med. Ass.*, 2000, Vol. 283, No. 11, pp. 1445–1450.
24. Whalen C.C., Johnson L.L., Okwera A., Hom D.L., Huebner R., Mugenyi P., Mugerwa R.D., Ellner J.J. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the Human Immunodeficiency Virus. *N. Engl. J. Med.*, 1997, No. 337, pp. 12.
25. Беляков Н.А., Левина О.С., Рыбников В.Ю. Формирование приверженности к лечению у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2013. Т. 5, № 1. С. 7–33. [Belyakov N.A., Levina O.S., Rybnikov V.Yu. Forming a treatment adherence in HIV Infected patients. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2013, Vol. 5, No. 1, pp. 7–33 (In Russ.).]
26. Приказ МЗ и СР РФ от 09.07.07 № 475 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (при оказании специализированной помощи)». М., 2007. [The Medical care standards to patients with diseases caused by human immunodeficiency virus (HIV) (specialized care). *Order of the Health Care and Social Support Ministry of Russian Federation No. 475 of July 9, 2007, Moscow, 2007* (In Russ.).]
27. Приказ МЗ и СР РФ от 09.07.07 г. № 474 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)». М., 2007. [The Medical care standards to patients with diseases caused by human immunodeficiency virus (HIV) (outpatient care). *Order of the Health Care and Social Support Ministry of Russian Federation No. 474 of July 9, 2007, Moscow, 2007* (In Russ.).]
28. Pape J.W., Jean S.S., Ho J.L., Hafner A. and Johnson W.D. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet*, 1993, Vol. 342, No. 8866, pp. 268–272.
29. Churchyard G.J., Fielding K.L., Lewis J.J., Coetzee L., Corbett E.L., Godfrey-Faussett P., Hayes R.J., Chaisson R.E., Grant A.D. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. *N. Engl. J. Med.*, 2014, Vol. 370, No. 4, pp. 301–310.
30. Ayele H.T., van Mourik M.S. and Bonten M.J. Effect of isoniazid preventive therapy on tuberculosis or death in persons with HIV: are prospective cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2015, Vol. 15, No. 1, pp. 334.
31. Assebe L.F., Reda H.L., Wubeneh A.D., Lerebo W.T. and Lamber S.M. The effect of isoniazid preventive therapy on incidence of tuberculosis among HIV-infected clients under pre-ART care, Jimma, Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Public Health*, 2015, No. 15, pp. 346.
32. Quigley M.A., Mwinga A., Hosp M., Lisse I., Fuchs D., Porter T. Long term effect of preventive therapy for tuberculosis in a cohort of HIV-infected Zambian adults. *AIDS*, 2001, No. 15, pp. 215–222.
33. Golub J.E., Saraceni V., Cavalcante S.C., Pacheco A.G., Moulton L.H., King B.S., Efron A., Moors D., Chaisson R.E., Durovi B. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*, 2007, No. 21, pp. 1441–1448.

34. Temprano ANRS Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N. Engl. J. Med.*, 2015, published online Aug 27, DOI: 10.1056/NEJMoa1507198.
35. Golub J.E., Pronyk P., Mohapi L., Thsabangu N., Moshabela M., Struthers H., Gray G.E., McIntyre J.A., Chaisson R.E., Martinson N.A. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS*, 2009, No. 23, pp. 631–636.
36. Rangaka M.X., Wilkinson R.J., Boule A., Glynn J.R., Fielding K., van Cutsem G., Wilkinson K.A., Goliath R., Mathee S., Goemaere E., Maartens G. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2014, No. 384, pp. 682–690.
37. Hosseinipour V.C., Bisson G.P., Miyahara S., Sun X., Moses A., Riviere C., Kirui F.K., Badal-Faesens S., Lagat D., Nyirenda M., Naidoo K., Hakim J., Mugenyi P., Henostroza G., Leger P.D., Lama J.R., Mohapi L., Alave J., Mave V., Veloso V.G., Pillay S., Kumarasamy N., Bao J., Hogg E., Jones L., Zolopa A., Kumwenda J., Gupta A. Empirical tuberculosis therapy versus isoniazid in adult outpatients with advanced HIV initiating antiretroviral therapy (REMEMBER): a multicountry open-label randomized controlled trial. *Lancet*, 2016, No. 387, pp. 1198–1209.
38. Samandari T.M., Mosimaneotsile B., Agizew T., Nyirenda S., Tedla Z., Sibanda T., Shang N., Moeti T.L. Randomized, placebo-controlled trial of 6 vs 36 months isoniazid TB preventive therapy for HIV-infected adults in Botswana. *Program and Abstracts of Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, US, 16–19 February 2010*, pp. 104LB.
39. Grant A.D., Mngadi K.T., van Halsema C.L., Luttig M.M., Fielding K.L., Churchyard G.J. Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial. *AIDS*, 2010, November 24, Suppl. 5, pp. 29–36, DOI: 10.1097/01.aids.0000391019.10661.66.
40. Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer R.M., Schenker S., Jereb J.A., Nolan C.M., Peloquin C.A., Gordin F.M., Nunes D., Strader D.B., Bernardo J. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, Vol. 174, No. 8, pp. 935–952.
41. Mindachew M., Deribew A., Tessema F., Biadgilign S. Predictors of adherence to isoniazid preventive therapy among HIV positive adults in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Public Health*, 2011, No. 11, pp. 916, DOI:10.1186/1471-2458-11-916.

Статья поступила 25.07.2017 г.

Контактная информация: Загдын Зинаида Моисеевна, e-mail: dinmet@mail.ru

Коллектив авторов:

Загдын Зинаида Моисеевна — к.м.н., с.н.с. научно-методического отдела ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2/4, e-mail: dinmet@mail.ru;
 Дырул Светлана Ивановна — врач-фтизиатр ГКУЗ «Ленинградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 197022, Санкт-Петербург, ул. Мира, 16, e-mail: lenoblspid@lenoblspid.ru;
 Шеела Шенои — врач-инфекционист, ассистент кафедры инфекционных болезней Йельского университета, Школы медицины, США, Yale New Haven Hospital, 20 York Street, New Haven, CT 06510, e-mail: sheela.shenoi@yale.edu;
 Исаева Галина Николаевна — врач-инфекционист, зав. поликлиническим отделением ГКУЗ «Ленинградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 197022, Санкт-Петербург, ул. Мира, 16, e-mail: g.n.isaeva@yandex.ru;
 Гаврилова Ольга Владимировна — специалист по социальной работе ГКУЗ «Ленинградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 197022, Санкт-Петербург, ул. Мира, 16, e-mail: olga7519@bk.ru;
 Лебедева Елена Николаевна — медицинский психолог ГКУЗ «Ленинградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 197022, Санкт-Петербург, ул. Мира, 16, e-mail: elenalebedeva@list.ru;
 Вербицкая Елена Владимировна — к.б.н., доцент кафедры доклинических и клинических исследований лекарственных средств ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, e-mail: elena.verbitskaya@gmail.com;
 Бельтюков Михаил Витальевич — к.т.н., с.н.с. научно-методического отдела ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2/4, доцент кафедры БТС СПб ГЭТУ — «ЛЭТИ», 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 5, e-mail: mikebat@mail.ru;
 Ковеленов Алексей Юрьевич — д.м.н., профессор, главный врач ГКУЗ «Ленинградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 197022, Санкт-Петербург, ул. Мира, 16, e-mail: akovelenov@mail.ru;
 Соколов Евгений Георгиевич — зам. директора по научной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2/4, e-mail: sokole@mail.ru.