

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**МИКОВА ОКСАНА ЕВСТЕГНЕЕВНА**

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ,  
СОЧЕТАННОЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ, И ОПТИМИЗАЦИЯ  
КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА  
У КОИНФИЦИРОВАННЫХ**

14.02.02 – эпидемиология

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
доктор медицинских наук,  
профессор В.И. Сергевнин

доктор медицинских наук  
В.Н. Зимина

Пермь – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, СОЧЕТАННОЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ, И ПРОБЛЕМЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У КОИНФИЦИРОВАННЫХ (ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	<b>13</b>
1.1. Проявления эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, в современных условиях .....	13
1.2. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте, крови и спектр первичной лекарственной устойчивости возбудителя у больных коинфекцией .....	23
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>32</b>
2.1. Материалы и объем исследований .....	32
<b>ГЛАВА 3. ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ, И ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ СОПУТСТВУЮЩЕГО ТУБЕРКУЛЕЗА</b>	<b>41</b>
3.1. О первичности ВИЧ-инфекции в формировании ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом.....	41
3.2. Возрастная и социальная структура заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом .....	46
3.3. Причины летальных исходов ВИЧ-инфицированных и продолжительность жизни больных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза .....	53
<b>ГЛАВА 4. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ</b>	<b>59</b>

4.1. Эффективность комплексной этиологической диагностики на выявление микобактерий туберкулеза из мокроты у больных с клиническими симптомами, подозрительными на туберкулез .....	59
4.2. Спектр первичной лекарственной устойчивости <i>M. tuberculosis</i> у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса.....	70
4.3. Диагностическая и прогностическая значимость гемокультивирования крови для выявления микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулезный сепсис.....	74
<b>ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ РОЛИ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ, КАК ИСТОЧНИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЗАРАЖЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ</b>	<b>80</b>
5.1. Оценка эпидемиологической опасности больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в сравнении с больными монотуберкулезом, по массивности бактериовыделения и доле в структуре <i>M. tuberculosis</i> вирулентного генотипа <i>Beijing</i> .....	80
5.2. Оценка возможности заражения туберкулезом ВИЧ-инфицированных в медицинских организациях по данным обращаемости пациентов за медицинской помощью до и после выявления у них туберкулеза и частоты контаминации микобактериями туберкулеза больничной среды.....	84
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	<b>90</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	<b>100</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b>	<b>101</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>102</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

В течение всего периода развития эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации наиболее распространенным сопутствующим заболеванием был и остается туберкулез, количество больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом (ВИЧ+ТБ), ежегодно увеличивается на 10 - 15 % [17, 46]. За счет больных ВИЧ+ТБ возрастает количество источников микобактерий туберкулеза (МБТ), что осложняет эпидемиологическую ситуацию по туберкулезной инфекции в целом и особенно среди людей, живущих с ВИЧ. В связи с этим быстрая и достоверная диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией особенно важна, тем более, что клинические и рентгенологические проявления туберкулеза сходны с другими вторичными инфекциями и опухолями. Отсутствие возбудителя в мокроте не позволяет отвергнуть болезнь. Поэтому предсказательная «отдача» различных методов выявления МБТ у пациента с подозрением на туберкулез чрезвычайно актуальна для врачей, оказывающим помощь ВИЧ-инфицированным пациентам в учреждениях нефтизиатрического профиля.

### **Степень разработанности темы**

Механизмы передачи возбудителей ВИЧ-инфекции и туберкулеза принципиально различны и поэтому вряд ли возможно одновременное инфицирование людей двумя микроорганизмами. Скорее всего между инфицированием ВИЧ и микобактериями туберкулеза есть определенный промежуток времени. Вместе с тем до настоящего времени нет однозначного мнения относительно того, какая из двух названных инфекций является первичной [122]. Что касается того, через какой временной промежуток ВИЧ-инфицированные заболевают туберкулезом или, напротив, больные туберкулезом инфицируются ВИЧ, то такие сведения в научной литературе единичны.

Известны возрастно-социальные группы риска заболеваемости ВИЧ и ВИЧ+ТБ. Это лица в возрасте от 26 до 34 лет, чаще не работающие, с невысоким уровнем дохода, не имеющие своей семьи, употребляющие алкоголь и/или наркотические препараты [2, 14]. Однако в последние годы отмечено перераспределение заболеваемости ВИЧ-инфекцией и ВИЧ+ТБ на более старшие возрастные группы. Причины этой тенденции не ясны.

Считается, что среди причин летальных исходов ВИЧ-инфицированных преобладают причины, непосредственно не связанные с ВИЧ-инфекцией [83], а среди них - внешние причины (несчастные случаи, убийства и самоубийства, автотравмы, отравление наркотическими веществами) [84]. Однако, число умерших непосредственно от ВИЧ-инфекции (т. е. в результате развития вторичных заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции) также растет, что требует оценки современной структуры причин летальных исходов. Среди вторичных (оппортунистических) патологических состояний у больных ВИЧ-инфекцией фигурируют различные заболевания, но главным образом туберкулез [84]. В этой связи представляет интерес вопрос о влиянии туберкулеза на продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных.

Сведения об обнаружении возбудителя туберкулеза в мокроте больных ВИЧ-инфекцией при различном уровне иммунодефицита носят противоречивый характер. По данным ряда работ бактериовыделение у больных ВИЧ-инфекцией одинаково часто регистрируется как при иммунодефиците, так и без него [27, 28]. В некоторых исследованиях показано, что обнаружение МБТ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции встречается чаще, чем на ранних [71]. Наконец, согласно данным ряда публикаций, чувствительность микроскопии мазка мокроты снижается у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [59, 75, 97]. При этом в большинстве работ по проблеме этиологической диагностики анализируются лишь фенотипические методы выявления микобактерий (микроскопия и посевы на плотные среды).

Немаловажным является изучение первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя туберкулеза у больных

коинфекцией, так как официальная статистика о распространенности МЛУ-ТБ среди ВИЧ-инфицированных в России отсутствует [26].

В последние годы в научной литературе достаточно активно обсуждается сравнительный анализ информативности выявления МБТ у больных коинфекцией в сравнении с ВИЧ-негативными пациентами молекулярно-генетическими методами, но данные, полученные разными исследователями, разноречивы, окончательно не определена необходимая кратность исследования мокроты [121, 128].

Отсутствуют работы по сравнительному изучению массивности бактериовыделения у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса [71, 54, 63].

Особую сложность для диагностики туберкулеза представляют пациенты в тяжелом состоянии, не откашливающие мокроту при подозрении на туберкулезный сепсис. Несмотря на проводимые исследования в направлении выявления микобактерий из крови, все же про природу бактериемии, вызванной МБТ, известно далеко не все. Дискутируется вопрос о месте культурального исследования крови для выявления возбудителя туберкулеза в алгоритме обследования больных ВИЧ-инфекцией. Предпринимаются попытки определить группы пациентов, которым целесообразно на начальном этапе диагностического поиска проводить такое тестирование, потому что однозначно показано, что вероятность положительного результата посева крови на МБТ во многом зависит от, так называемой, предтестовой вероятности наличия туберкулезного сепсиса [41, 62, 76, 87, 96].

Широкомасштабные исследования генетического полиморфизма возбудителя туберкулеза позволили выявить ряд особенностей персистенции генотипов МБТ. В большинстве евразийских исследований выделяются смешанные культуры высокоэпидемических генетических семейств *Beijing*, *LAM*, *Haarlem*, *Ural* [34]. Вместе с исследованиями, посвященными оценке структуры генотипов микобактерий, выделенных от больных ВИЧ+ТБ, единичны.

Нередко заражение туберкулезом происходит в медицинских организациях (МО) [7, 12]. При этом установлено, что основными факторами риска внутрибольничного туберкулеза как среди пациентов, так и медицинских работников является «контакт» с больным туберкулезом и неудовлетворительный противоэпидемический режим МО, сопровождающийся широкой циркуляцией МБТ в больничной среде, что выявляется, в частности, с помощью исследования смывов с окружающих предметов на ДНК МБТ в полимеразной цепной реакции (ПЦР) [12, 16]. Не исключено, что и ВИЧ-инфицированные могут заразиться туберкулезной инфекцией в условиях тех МО, которые они посещают. Вопрос, однако, остается открытым.

**Цель исследования** - выявление эпидемиологических особенностей ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, и оптимизация диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных на дофтизиатрическом этапе оказания медицинской помощи.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить проявления эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом (интенсивность, многолетняя динамика, возрастные и социальные группы риска заболеваемости).
2. Изучить причины летальных исходов ВИЧ-инфицированных и продолжительность жизни больных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза.
3. Оценить диагностическую эффективность комплексного обследования на выявление микобактерий у ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими симптомами, подозрительными на туберкулез.
4. Провести сравнительный анализ частоты выявления микобактерий туберкулеза, массивности бактериовыделения, спектра первичной лекарственной устойчивости и генетического разнообразия микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом.

5. Изучить диагностическую и прогностическую значимость выявления микобактерий туберкулеза в крови у больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулез, выявить предтестовые критерии, при которых вероятность выявления МБТ в крови наиболее вероятна.
6. Провести анализ обращаемости ВИЧ-инфицированных за медицинской помощью до и после выявления у них туберкулеза и частоты контаминации микобактериями туберкулеза производственной среды медицинских организаций.
7. Разработать рекомендации по оптимизации алгоритма диагностики туберкулеза у коинфицированных.

### **Научная новизна**

Подтверждена первичность ВИЧ-инфекции в формировании коинфекции на основании кросс-корреляционного анализа и экспертизы медицинской документации. Определены средний срок развития туберкулеза от момента установления диагноза ВИЧ-инфекции и продолжительность жизни больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом.

Установлены причины перераспределения в последние годы заболеваемости ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в сторону более старших возрастных групп населения.

Впервые на территории Пермского края проведено генотипирование *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом при наличии и отсутствии ВИЧ-инфекции. Установлена более высокая частота встречаемости генотипа микобактерий *Beijing* у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, по сравнению с больными монотуберкулезом.

Определена диагностическая эффективность комплексного обследования ВИЧ-инфицированных на туберкулез, включающего фенотипические и молекулярно-генетические методы детекции микобактерий.



Проведен сравнительный анализ массивности выделения микобактерий туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, по сравнению с больными монотуберкулезом.

Впервые на территории РФ изучена диагностическая и прогностическая значимость гемокультивирования крови для выявления микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулезный сепсис.

Установлено, что ВИЧ-инфицированные до и после выявления туберкулеза наиболее часто обращаются за медицинской помощью в поликлинику СПИД-центра. По данным молекулярно-генетических исследований выявлен повышенный (по сравнению с другими медицинскими организациями) уровень контаминации микобактериями туберкулеза больничной среды поликлиники СПИД-центра.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Получены новые данные об эпидемиологии и диагностике ВИЧ ассоциированного туберкулеза.

Результаты работы могут быть использованы СПИД-центрами, противотуберкулезными диспансерами, медицинскими организациями и учреждениями Роспотребнадзора при организации своевременной диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом.

Материалы диссертации использованы при подготовке регионального информационно-методического «Эпидемиологическая особенности ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, и оптимизация диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных на дофтизиатрическом этапе оказания медицинской помощи» (Пермь, 2018).

Результаты исследования внедрены в работу ГБУЗ ПК «КЛИНИЧЕСКИЙ ФИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР» (акт внедрения от 30.06.2018 г.), в работу ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая

инфекционная больница» (акт внедрения от 07.05.2018 г.) и в учебный процесс кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФГБУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера МЗ РФ (справка б/н от 07.05.2018 г.) и кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (справка б/н от 12.06.2018 г.)

### **Методология и методы исследований**

Методология исследования включала оценку проявлений эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, изучение диагностической эффективности комплексного обследования на выявление микобактерий ВИЧ-инфицированных пациентов, анализ обращаемости ВИЧ-инфицированных за медицинской помощью до и после выявления у них туберкулеза и частоты контаминации микобактериями туберкулеза производственной среды медицинских организаций. Используются современные эпидемиологические, клинические, бактериологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Выявленные проявления заболеваемости ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, свидетельствуют об увеличении частоты присоединения туберкулеза к ВИЧ-инфекции в последние годы и о меньшей продолжительности жизни коинфицированных по сравнению с больными ВИЧ-инфекцией без туберкулеза.
2. Комплексное лабораторное обследование ВИЧ-инфицированных пациентов на микобактерии туберкулеза с использованием фенотипических и молекулярно-генетических методов характеризуется максимально высокой специфичностью и чувствительностью и может быть рекомендовано в качестве оптимального метода ранней диагностики туберкулезной инфекции.

3. Больные ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в связи с преимущественным выделением микобактерий генотипа *Beijing*, представляют высокую эпидемиологическую опасность как источник возбудителя туберкулезной инфекции, особенно в поликлинике СПИД-центра, куда чаще всего обращаются ВИЧ-инфицированные до и после выявления туберкулеза.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов исследования, выводов, защитных положений основана на достаточном по объему материале, использовании современных методов исследования, статистической обработке данных. Комиссия, сформированная в соответствии с приказом ректора ФГБОУ ВО ПГМУ им. Академика Е.А. Вагнера Минздрава России профессора И.П. Корюкиной от 10.05.18 г. № 2647, подтверждает подлинность первичных материалов, личный вклад автора.

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол № 5 от 07.05.2018 г.), заседании межкафедрального научного координационного совета по проблемам общественного здоровья и санитарно-эпидемиологического обеспечения населения ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол № 5 от 22.05.2018 г.) и рекомендована к защите.

Основные положения работы доложены и обсуждены на конференции в рамках Международной выставки «Медицина и здоровье» (Пермь, 2014 г., 2016 г.), Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием (Москва, 2015 г.; 2016 г., Воронеж 2015 г., Санкт-Петербург 2017 г., Тюмень 2018 г.).

Фрагменты исследования опубликованы в 19 печатных работах, в т. ч. 13 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертаций на соискание ученой степени.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 116 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 15 рисунками и 20 таблицами; состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 128 источников, в т.ч. 47 работ отечественных и 81 работы зарубежных авторов.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы протокол № 3 от 22.06.2017 г. номер госрегистрации 115030310051.

### **Личный вклад**

Автором организованы и проведены эпидемиологические и лабораторные исследования, статистическая обработка результатов, анализ, обобщение и обсуждение результатов, подготовлены публикации и методические рекомендации по теме диссертации. Доля участия автора в сборе и обобщении материалов составляет 80%.

# **ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, СОЧЕТАННОЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ, И ПРОБЛЕМЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У КО-ИНФИЦИРОВАННЫХ (ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Проявления эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, в современных условиях**

В последнее время в научной литературе большое внимание уделяется вопросам ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом (ВИЧ+ТБ) [17, 45]. Это связано с увеличением количества случаев ко-инфекции и летальных исходов от нее [3, 40]. Общее число больных с сочетанной инфекцией в РФ в 2012 г. достигло 41 713 человек, из них активный туберкулез был диагностирован у 29 708 человек [29]. В 2013 г. имели диагноз активного туберкулеза 34370 инфицированных ВИЧ (6,7% от числа инфицированных ВИЧ, состоящих на диспансерном наблюдении), а за весь период наблюдения этот диагноз имели 71 518 больных ВИЧ-инфекцией. Среди больных туберкулезом в наиболее пораженных ВИЧ-инфекцией регионах страны доля больных сочетанной инфекцией составляла более 20% в 2012 г. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, летальность от туберкулеза больных с ВИЧ-инфекцией составляет более 50% среди всех причин летальных исходов, что чаще всего обусловлено низкой эффективностью лечения [6], а среди умерших в туберкулезном стационаре растет количество ВИЧ-инфицированных [35].

Ряд авторов разделяют больных коинфекцией на группы в зависимости от первичности возникновения одной из двух патологий [10, 13, 17]. К первой группе относят больных, у которых туберкулёз возник на фоне ВИЧ-инфекции

как вторичное заболевание. Вторая группа объединяет больных, у которых туберкулёз был первичен.

Как показывают результаты исследований, в основном встречаются случаи заражения туберкулезом ВИЧ-инфицированных, нежели инфицирование ВИЧ больных туберкулезом [17].

По данным Полуэктовой А.В. в 91,6% случаев туберкулез развивался на фоне ВИЧ-инфекции, в 8,4% случаев ВИЧ-инфекция развивалась на фоне имевшегося ранее туберкулеза [30].

Фролова О.П. указывает, что развитие туберкулеза у 70,3% пациентов происходило на фоне ВИЧ-инфекции [43], что согласуется с результатами клинических исследований о преимущественном развитии туберкулеза у больных с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции [44, 45, 46]. Клинические и эпидемиологические наблюдения показали, что риск развития туберкулеза у лиц, инфицированных ВИЧ, в 113 раз, а у больных ВИЧ/СПИДом в 170 раз выше, чем у неинфицированных лиц [66]. В то же время у лиц, не имеющих ВИЧ, вероятность развития туберкулеза не превышала 10%, даже на протяжении всей жизни [117]. Аналогичные данные излагаются и в работах зарубежных исследователей [51].

Есть, однако, мнение, что ВИЧ-инфицированные пациенты приобретают туберкулезную инфекцию в основном после контакта с туберкулезным больным лишь на территориях с высокой распространенностью туберкулеза [78, 122]. В то же время в регионах с низкой распространенностью туберкулеза значительная часть случаев заболевания является следствием латентной инфекции.

Таким образом, до настоящего времени нет однозначного мнения относительно того, какая из двух названных инфекций является первичной с точки зрения момента инфицирования. Что касается того, через какой временной промежуток ВИЧ-инфицированные заболевают туберкулезом или, напротив, больные туберкулезом инфицируются ВИЧ, то такие сведения в научной литературе единичны. Так, есть данные что опасность развития туберкулеза максимально отмечается через 4 – 9 лет заражения ВИЧ [20, 37, 82].

ВИЧ-инфекция и туберкулез широко распространены среди одних и тех же слоев населения, в основном, социально-неблагополучных [26, 30].

При коинфекции группами возрастного риска являются лица молодого трудоспособного возраста [1, 25], преобладают мужчины и, в основном, жители городов [20, 22, 23, 107].

Повышенный риск заболевания туберкулезом отмечен у больных ВИЧ-инфекцией в местах лишения свободы [9].

По данным Любаевой Е.В. [14], ВИЧ ТБ чаще поражаются лица в возрасте от 26 до 34 лет с низким уровнем образования, чаще не работающие или занятые в профессиях, не требующих специального образования, с не высоким уровнем дохода, не имеющие своей семьи, употребляющие алкоголь и/или наркотические препараты.

По мнению Бабаевой И.Ю. [2], медико-социальный портрет больного ВИЧ-ассоциированным туберкулезом имеет характерные черты: молодой возраст 20-35 лет – 59% больных, употребление инъекционных психотропных веществ – 61% и сочетание их с алкоголем – 31%, пребывание в исправительно-трудовых учреждениях – 48%.

В России в последние годы эпидемия ВИЧ-инфекции перемещается в более старшие возрастные группы [4]. В 2013 г. доля подростков и молодежи в возрасте 15-20 лет снизилась до 1,4% (с 24,7% в 2000 г.), в возрасте 20-30 лет - до 31,8% (с 58% в 2000 г.). Увеличилась доля новых выявленных больных в возрасте 30-40 лет до 46,2% в 2013 г. (с 9,9% в 2000 г.) и 40-50 лет - до 13,6% (с 2,4% в 2000 г.).

Дворак С.И. и соав. [15] изучили заболеваемость ВИЧ-инфекцией в С.Петербурге за 1987-2012 гг. Оказалось, что в 2001 г. максимально пораженной была группа 20-24 г, а спустя 11 лет - 30-34 г.

Сходные наблюдения приводятся и относительно изменения возрастной структуры заболеваемости ВИЧ+ТБ. Так, в Челябинской области за 2008-2012 гг. доля пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза от 45 до 54 лет увеличилась в 2,9 раза, от 55 до 64 лет - в 4,5 раза. В 2012 г. среди больных с

сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза впервые зарегистрированы лица старше 65 лет [23]. Аналогичные данные по Таджикистану приводит Турсунов Р.А. [42].

Дворак С.И. и соав. [15] предполагают, что снижение пораженности ВИЧ-инфекцией среди подростков и молодых людей в возрасте до 25 лет может быть связано с увеличением информированности молодежи о проблеме ВИЧ-инфекции. В то же время рост заболеваемости населения старше 30 лет, по мнению авторов, может быть обусловлен не только увеличением истинной заболеваемости среди них, но и за счет перемещения в эти возраста лиц, ранее инфицированных ВИЧ в более молодом возрасте. Однако, доказательств того, что санпросветработы по профилактике ВИЧ сказались почему-то только на лицах молодого возраста, нет. Отсутствуют доказательства и того, что в последние годы стали, якобы, выявляться (обращаться) больные, инфицированные ВИЧ еще более 10 лет назад. Турсунов Р.А. на примере Таджикистана объясняет «повзросление» ВИЧ-инфицированных в последние годы увеличением возраста наркоманов и трудовых мигрантов, что, однако, так же не подтверждается конкретными цифрами [42].

Широкомасштабные исследования генетического полиморфизма возбудителя туберкулеза позволили выявить ряд особенностей персистенции генотипов МБТ. Оказалось, что в большинстве евразийских исследований выделяются смешанные культуры высокоэпидемических генетических семейств *Beijing*, *LAM*, *Haarlem*, *Ural*, однако, наиболее распространен генотип *Beijing* («Пекин») [34].

Впервые генотип *Beijing* (Пекин) был выявлен у штаммов, выделенных 1992–1994 гг. в Пекинском регионе Китая, что и объясняет его название [98].

Современная география широкого распространения генотипа «Пекин» охватывает большую территорию. Из общего числа циркулирующих во всех этих странах (Китай, Япония, Южная Корея, Вьетнам, Тибет) штаммов пекинский является преобладающим [34]. Вторым большим регионом распространения генотипа «Пекин» являются страны бывшего СССР (Россия, Украина, Казахстан,



Узбекистан, Туркменистан, Киргизия, Азербайджан, Прибалтийские страны) с долей этого генотипа около 50 % [34].

На территории России генотип «Пекин» из всех генотипов *M. tuberculosis* составляет около 50%. География распределения этого генотипа на территории Российской Федерации охватывает Европейская часть, Урал и Сибирь [34, 107].

МБТ генотипа "Пекин" существенно отличаются от других семейств *M. Tuberculosis* более высокой вирулентностью, способностью к диссеминации и генерализации туберкулезного процесса лекарственной устойчивостью и трансмиссивностью [49, 92].

В структуре генотипа *Beijing* наиболее значимым представляется вариант IS6110-RFLP *Beijing/B0* [18], иначе называемый W148 (согласно базе данных PublicHealthResearchInstitute, Нью Йорк, США). Этот субтип широко циркулирует на территории постсоветского пространства [18, 107]. В России МБТ этого субтипа составляют около 25% от всех циркулирующих штаммов генотипа "Пекин" [34].

Результаты тестирования выживания субтипа B0/W148 (MIT17) в макрофагах показали, что данный субтип отличается наибольшей выживаемостью и наибольшей скоростью роста по сравнению с другими субтипами [67]. Описано внутрибольничное заражение штаммами субтипа с МЛУ генотипа B0/W148 (MIT17) в Санкт-Петербурге [92].

Известно, что нередко заражение туберкулезом происходит в медицинских организациях (МО) [7, 12]. В ситуации, когда группа ВИЧ-инфицированных лиц контактирует с пациентом с заразным туберкулезом, могут возникать вспышки [123]. Например, в хосписе для ВИЧ-инфицированных лиц Сан-Франциско 11 из 35 (35 %) находившихся там пациентов после контакта с больным туберкулеза в течение 120 дней заболели туберкулезом [51]. Анализ ДНК МБТ подтвердил, что все 11 пациентов инфицированы одним и тем же штаммом МБТ.

Во время вспышки туберкулеза, которая вовлекла несколько больниц в городе Нью-Йорке, 86 % из 267 пациентов были ВИЧ-инфицированными [113]. Самая крупная нозокомиальная вспышка МЛУ ТБ, известная в Европе, возникла

среди 117 ВИЧ-инфицированных пациентов в двух крупных больницах в Милане [113].

Установлено, что основными факторами риска внутрибольничного туберкулеза как среди пациентов, так и медицинских работников является «контакт» с больным туберкулезом и неудовлетворительный противоэпидемический режим МО, сопровождающийся широкой циркуляцией МБТ в больничной среде. Последнее выявляется, в частности, с помощью исследования смывов с окружающих предметов на ДНК МБТ в полимеразной цепной реакции (ПЦР) [12, 16].

Корначев А.С. в 2004-2005 гг. применил ПЦР методы для определения уровня контаминации МБТ объектов производственной среды, спецодежды и рук персонала в различных типах медицинских учреждений и показал, что наиболее интенсивный уровень контаминации микобактериями отмечался в бюро судебно-медицинской экспертизы и патологоанатомических отделениях больниц. Далее располагались противотуберкулезные диспансеры и многопрофильные стационары [12].

Мордовской Г.Г. и соав. [16] приводят результаты бактериологических и молекулярно-генетических исследований смывов с поверхностей в помещениях противотуберкулезных учреждений на МБТ и ДНК МБТ. В 7,2 % случаев были выделены МБТ. ДНК МБТ обнаружена в 68,5 % проб.

Аналогичные результаты получены Еремеевой Н.И. и соав. [24]. 96,4 % поверхностей противотуберкулезного стационара были контаминированы ДНК МБТ. Наиболее интенсивный уровень контаминации ДНК отмечен на дверных ручках. Далее в убывающем порядке располагаются поверхности полов, мебели и медицинского оборудования, уборочный инвентарь, руки, спецодежда и обувь персонала, обувь и одежда пациентов, сотовые телефоны персонала и руки пациентов. В 32,1 % проб количество ДНК МБТ было достаточным для определения мутаций устойчивости, что свидетельствует, о наличии не менее 100-300 клеток МБТ в исследуемой пробе смыва. Преимущественно выделялись изоляты группы *Beijing*. В 10,9 % проб выделены культуры МБТ на питательных

средах.

Обсуждая вопросы внутрибольничного инфицирования нельзя не отметить, что заразность ВИЧ+ТБ-инфицированных пациентов по сравнению с ВИЧ-отрицательными лицами является предметом многих исследований, которые, однако, противоречивы.

По мнению одних исследователей, ВИЧ-инфицированные больные туберкулезом менее заразны по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами [103,110]. В подтверждение этого тезиса авторы приводят данные о том, что среди лиц, общавшихся с ВИЧ-позитивными больными туберкулезом, по сравнению с ВИЧ-негативными, реже выделяются микобактерии из мокроты и менее часто регистрируются положительные пробы Манту [50, 68 80 114], менее часто выделяются генетически сходные микобактерии [119]. При этом сообщается, что больные туберкулезом с выраженным СПИДом (CD4 лимфоцитов <200 клеток / мм<sup>3</sup>) менее заразны, чем пациенты с туберкулезом на ранних стадиях СПИДа [103, 108].

Предполагается, что больные ВИЧ-инфекцией люди менее заразны, потому что в их мокроте содержится меньше бактерий [101]. Это объясняют относительно небольшим количеством туберкулезных полостных поражений в результате быстрого прогрессирования и более ранним обращением за медицинской помощью, а также слабым кашлевым рефлексом при более тяжелом заболевании [97, 108].

Вместе с тем некоторые указывают, что различия в частоте мокротопозитивности и регистрации положительных кожных реакций на туберкулез у лиц, общавшихся с больными туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и без таковой [91, 108], а также в частоте положительных р. Манту среди контактных с больными коинфекцией с разной степенью иммуносупрессии [115] нет. В мета-анализе Cruciani et al. показано, что ВИЧ-позитивные ТБ пациенты представляют такую же эпидемиологическую опасность, как ВИЧ-негативные больные туберкулезом [111].

Наконец, есть мнение, что пациенты с коинфекцией являются более заразными туберкулезной инфекцией, чем пациенты, страдающие только туберкулезом [19, 102].

Попова А.А. и соав. [6] сообщают, что у больных с сочетанной инфекцией уменьшение СБ<sub>4</sub>-лимфоцитов, играющих ключевую роль в противотуберкулезном иммунитете, и их функциональная неполноценность сопровождаются усиленным размножением в легких микобактерий туберкулеза (МБТ).

В подтверждении повышенной контагиозности коинфицированных по сравнению с монотуберкулезными больными в научной литературе приводятся данные, что МБТ от коинфицированных, обладают высокой вирулентностью. Так, Корецкая Н.М. и Большакова И.А. [11] изучали жизнеспособность культур МБТ, выделенных из мокроты больных до лечения по критериям скорости и массивности роста по общепринятой методике: при массивности роста МБТ менее 20 колоний со скоростью роста более 30 суток жизнеспособность считали низкой, при массивности роста более 100 колоний со скоростью роста менее 30 суток - высокой. Оказалось, что у ВИЧ-положительных больных диссеминированным туберкулезом легких удельный вес штаммов МБТ, обладающих высокой жизнеспособностью, был в 2 раза выше, чем у ВИЧ-негативных (71,8% против 35,3%;  $p < 0,001$ ), при отсутствии МБТ с низкой жизнеспособностью. При этом у больных микст-инфекцией удельный вес обильного роста МБТ на питательных средах был в два раза выше, чем у ВИЧ-негативных больных диссеминированным туберкулезом (74,4% против 38,3%;  $p < 0,001$ ), что, по мнению авторов, свидетельствует о большей массивности бактериовыделения у ВИЧ-положительных больных, а следовательно об их более высокой эпидемиологической опасности.

Косвенные доказательства повышенной вирулентности МБТ у ВИЧ-инфицированных можно считать работы относительно других бактерий, выделенных от ВИЧ-инфицированных. Так, Отдушкина Л.Ю. [21] изучила микробиоценоз фекалий у 68 ВИЧ-инфицированных и 45 ВИЧ-негативных детей в возрасте от 1 мес. до 3 лет. У всех ВИЧ-инфицированных и у ВИЧ-негативных детей в 100 % случаев высевался *Enterococcus faecalis*. Изучение биологических

свойств энтерококков позволило установить, что культуры *Enterococcus faecalis*, изолированные от ВИЧ-инфицированных детей, обладали более выраженными факторами агрессии. Количество штаммов энтерококков, обладающих липазной активностью, в основной группе было в 2,5 раза больше (22 %), чем в группе сравнения (9 %), а ДНКазная активность была присуща только энтерококкам, выделенным от ВИЧ-инфицированных детей (3 %). В 6 раз чаще в кишечном содержимом ВИЧ-позитивных детей определялись гемолизин-продуцирующие штаммы энтерококков. Отсутствовали отличия по распространенности таких факторов вирулентности, как продукция гемолизина, липазы и ДНКазы.

Шеховцова О.В. и Шаталова Е.В. изучили структуру популяций *Pseudomonas aeruginosa* и дрожжеподобных грибов рода *Candida* по признакам вирулентности и лекарственной устойчивости в условиях иммуносупрессии организма [47]. Эксперименты выполнены на мышах линии СВА. Для создания иммуносупрессии в организме животных выбрана модель термического ожога III степени. На фоне глубокой иммуносупрессии у животных наблюдалась высокая микробная обсемененность селезенки и отмечалась выраженная прямая корреляционная связь между уровнем иммуносупрессии и непрерывным увеличением особей с признаками вирулентности ( $r = 0,981 \pm 0,090$ ) и резистентности к антибиотикам ( $r = 0,965 \pm 0,081$ ) в популяциях псевдомонад и дрожжеподобных грибов рода *Candida*. К концу эксперимента изначально гетерогенные популяции микроорганизмов становились однородными по содержанию высоковирулентных и устойчивых к антибиотикам клонов ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, во-первых, не исключено, что ВИЧ-инфицированные могут заражаться туберкулезной инфекцией в условиях тех МО, которые они посещают. Во-вторых, остается недостаточно изученным вопрос о степени контагиозности больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции.

Продолжающийся рост заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией сопровождается увеличением смертности инфицированных [3, 4, 36]. В 2012 г. в мире было зарегистрировано примерно 8,7 млн. людей с туберкулезом, из которых 1,1 миллиона (13%) жили с ВИЧ [4].

Считается, что среди причин летальных исходов ВИЧ-инфицированных преобладают причины, непосредственно не связанные с ВИЧ-инфекцией [83], а среди них - внешние причины (несчастные случаи, убийства и самоубийства, автотравмы, отравление наркотическими веществами) [84]. Однако, число умерших непосредственно от ВИЧ-инфекции (т. е. в результате развития вторичных заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции) также растет, что требует оценки современной структуры причин летальных исходов.

Среди вторичных (оппортунистических) патологических состояний у больных ВИЧ-инфекцией фигурируют различные заболевания, но главным образом туберкулез [4]. В последние годы в стране умирает более 6 тыс. больных в год с сочетанной патологией (в 2010 г. - 5 137, в 2012 г. - 6 345). Среди умерших от туберкулеза больные сочетанной инфекцией составляют значительную долю. В 2012 г. умерли 4 290 больных от болезни, вызванной ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции (В 20.0 по МКБ-10), что на 3,8% больше, чем в 2011 г. (4 134).

В работе Тишкевич О.А. представлен анализ результатов 537 аутопсий, произведенных в патологоанатомическом отделении ИКБ №2 г. Москвы в период с 1991 по 2003 г. [39]. Ведущей причиной летального исхода у ВИЧ-инфицированных больных в г. Москве с 1999 г. по настоящее время является туберкулез, частота которого среди погибших больных составила 34,5 %. По данным секционных исследований, цитомегаловирусная инфекция — наиболее частое оппортунистическое заболевание у больных ВИЧ-инфекцией, имевшая место в 15,8 % случаев. Среди умерших больных были также диагностированы цитомегаловирусная инфекция (15,8 % случаев), токсоплазмоз (8,2 %), пневмоцистная пневмония (1,1 %), криптококкоз (1,1 %), кандидозная инфекция (0,7 %), герпетический энцефалит (0,4 %), мультифокальная лейкоэнцефалопатия (0,4 %), саркома Капоши (6,9 %), злокачественные новообразования, среди которых преобладали лимфомы (6,9 %). Последние два года характеризуются увеличением случаев декомпенсированного цирроза печени как причины летального исхода у больных, имевшие начальные

стадии ВИЧ-инфекции. В абсолютном большинстве случаев циррозы были обусловлены прогрессированием гепатита С в сочетании со злоупотреблением алкоголем на фоне основного заболевания.

В связи с ростом количества летальных исходов от ВИЧ+ТБ представляет интерес вопрос влияния туберкулеза на продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных.

## **1.2. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте, крови и спектр первичной лекарственной устойчивости возбудителя у больных коинфекцией**

В Российской Федерации диагноз туберкулеза подтверждается коллегиальным решением Центральной врачебно-контрольной комиссии на основании достоверных или совокупности косвенных критериев [31]. К достоверным критериям относят выявление МБТ в диагностическом материале и/или морфологическую верификацию. При их регистрации диагноз считается доказанным. Косвенные критерии определяются как совокупность клинико-лучевых и анамнестических данных. К сожалению, далеко не в каждом случае туберкулеза у больного можно обнаружить МБТ. Отсутствие возбудителя в мокроте или ином материале (при подозрении на внелегочный туберкулез) не позволяет отвергнуть болезнь. Диагноз, установленный на основании косвенных критериев, в зарубежной литературе принято обозначать как вероятный, он также регистрируется как случай туберкулеза. Однако, очевидно, что при установлении так называемого «вероятного» туберкулеза существует серьезный риск гипердиагностики заболевания.

У больных ВИЧ-инфекцией быстрая достоверная диагностика туберкулеза особенно важна, так как клинические и рентгенологические проявления туберкулеза сходны с другими вторичными инфекциями и опухолями, а

длительная диагностика туберкулеза значительно ухудшает прогноз заболевания [27].

ВОЗ и Российское общество фтизиатров (РОФ) рекомендует обследовать на туберкулез людей, живущих с ВИЧ, на основании выявления четырех клинических симптомов: кашля, лихорадки, ночной потливости и потери массы тела. Считается, что при отсутствии всех обозначенных симптомов туберкулез у больного ВИЧ-инфекцией маловероятен, и пациентам показана химиопрофилактика туберкулеза [5].

Сведения об обнаружении возбудителя туберкулеза в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией при различном уровне иммунодефицита носят противоречивый характер. Исследования из стран Африки показали, что обнаружение МБТ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции встречается чаще, чем на ранних [71].

По данным ряда работ бактериовыделение у больных ВИЧ-инфекцией одинаково часто регистрируется как при иммунодефиците, так и без него [27, 28], а согласно некоторым данным, чувствительность микроскопии и вовсе снижается у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [59, 63, 75, 94, 97, 105, 106, 116]. Однако, в вышеупомянутых работах анализировались лишь фенотипические методы выявления микобактерий (микроскопия и посевы на плотные среды).

В Российской Федерации с 2014 г. приказом МЗ РФ № 951 от 29.12. 2014 г. больным с подозрением на туберкулез органов дыхания рекомендовано для выявления МБТ исследовать как минимум два образца мокроты тремя дополняющими друг друга методами: люминесцентной микроскопией или микроскопией с окраской по Цилю-Нильсену, посевом на жидкие среды с использованием автоматизированных систем и молекулярно-генетическими исследованиями [32]. Таким образом, в алгоритм обязательного обследования помимо фенотипических методов был включен еще и молекулярно-генетический. Однако, окончательно не определена необходимая кратность исследования мокроты ускоренными методами: молекулярно-генетическими и посевом на жидкие среды (с позиции эффективность/затратность) [8].



В последние годы в научной литературе достаточно активно обсуждается сравнительный анализ информативности выявления МБТ у больных ко-инфекцией в сравнении с ВИЧ-негативными пациентами молекулярно-генетическими методами. Однако, и в этом направлении данные исследований разноречивы. Так, в исследовании из Бразилии было показано, что чувствительность выявления КУМ методом микроскопии мокроты с окраской по Цилю-Нильсену у ВИЧ-инфицированных была ниже в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции (43 против 68%), при этом чувствительность молекулярно-генетических методов детекции МБТ не имела значимых различий (72 и 75% соответственно) [121].

Схожие данные эти же авторы получили и в другом исследовании [128], а так же исследователи из Кении [128]. GeneXpertMTB/RIF показал себя более информативным методом, нежели ММ [48 69 79 104 127].

Однако, согласно другим исследованиям, молекулярно-генетические методы детекции МБТ у больных ВИЧ-инфекцией обладают меньшей информативностью [59]. При этом нам не встретилось работ по сравнительному изучению массивности бактериовыделения у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса.

В настоящее время туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) является одной из глобальных проблем и приоритетным направлением в борьбе с туберкулезом, а также препятствием к достижению целей Глобальной стратегии по туберкулезу, принятой в мае 2014 года на Всемирной ассамблее здравоохранения [60, 124]. Эксперты ВОЗ считают, что большая часть случаев МЛУ-ТБ остаются не выявленными. Так, по оценочным данным, количество пациентов с МЛУ-ТБ в мире за 2015 г. составило 480 000, в то время как число официально подтвержденных и зарегистрированных случаев - лишь 123 000 [125]. Лечение МЛУ-ТБ более сложное, длительное (до двух лет), дорогостоящее и менее эффективное, чем лечение пациентов с лекарственно чувствительным туберкулезом (ЛЧ-ТБ). Доля успешно пролеченных пациентов с ЛЧ-ТБ составляет 83% (мировая когорта 2014г), в то время как

эффективность лечения МЛУ-ТБ составляет лишь 52% (мировая когорта 2013 г), и только 28% для туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) [125]. Именно поэтому в настоящее время активно разрабатываются и внедряются в практику краткосрочные режимы химиотерапии. В рекомендации ВОЗ 2016 г. уже вошел новый, более короткий режим лечения МЛУ-ТБ, а также новые методы выявления резистентности к препаратам второй линии [125].

Результаты исследований о взаимосвязи ВИЧ-инфекции и наличии лекарственной устойчивости среди пациентов с туберкулезом несколько противоречивы. По некоторым данным, МЛУ-ТБ встречается достоверно чаще среди пациентов с ВИЧ-инфекцией [58,64,65, 77, 85, 93, 118].

Другие же исследования не выявили достоверной связи между частотой встречаемости МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией.

Вероятно, более значимым для взаимосвязи ВИЧ-инфекции и МЛУ-ТБ является тот факт, что люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ) чаще попадают в окружение с высоким уровнем МЛУ-ТБ (стационары, места лишения свободы) и за счет иммунодефицита инфицирование происходит чаще и быстрее, чем у иммунокомпетентных людей. К тому же активация этой инфекции происходит в ближайшее время, в отличие от ВИЧ-негативных пациентов, туберкулез у которых чаще обусловлен реактивацией латентной туберкулезной инфекции, приобретенной в период, когда МЛУ-ТБ не был распространен столь широко [70, 126].

В России проблема лекарственно устойчивого туберкулеза особенно актуальна. По данным ВОЗ, наша страна относится к одной из стран с наибольшим бременем МЛУ-ТБ [125]. Доля пациентов с МЛУ-ТБ, несмотря на все предпринимаемые меры, продолжает неуклонно расти. По данным департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России в 2014 г. среди всех пациентов, взятых на учет, 20,4% составили пациенты с МЛУ-ТБ, в 2015 г. эта цифра составила уже 23%. Среди всех пациентов, состоявших на учете, доля

пациентов с МЛУ-ТБ составила 43,9% и 47,5% в 2014 и 2015 годах соответственно [45].

Официальной статистики о распространенности МЛУ-ТБ среди ЛЖВ в России нет, так как пока не выделяется такая когорта пациентов. Имеются лишь данные по отдельным госпитальным и региональным исследованиям. Так, по данным Пантелеева А.М., МЛУ МБТ на фоне ВИЧ-инфекции регистрируется в 56,1% случаев среди всех наблюдавшихся в специализированном отделении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией городской туберкулезной больницы №2 Санкт-Петербурга и Санкт-Петербургском городском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями пациентов [26]. Согласно исследованиям Викторовой И.Б. МЛУ среди ВИЧ-инфицированных с впервые установленным диагнозом туберкулеза за 2013 год была выявлена в 53,8% в г. Кемерово и в 56,5% в Новокузнецке [81]. В то же время доказано, что у больных туберкулезом на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии отсутствие данных о первичной лекарственной устойчивости МБТ повышает риск летального исхода в течение первых трех месяцев от начала заболевания в 4,5 раза [81], что делает методы быстрого выявления лекарственной устойчивости (ЛУ) у подобных больных ключевым компонентом успешности лечения. Помимо этого, исследования по изучению распространенности лекарственно-устойчивых штаммов МБТ помогут пересмотреть взгляды на стартовую эмпирическую терапию у тяжелых ВИЧ-инфицированных пациентов с подозрением на туберкулез.

Особую сложность для диагностики туберкулеза представляют пациенты в тяжелом состоянии не откашливающие мокроту при подозрении на туберкулезный сепсис. При исключении бактериального сепсиса алгоритм обследования в обязательном порядке включает культуральное исследование крови. Однако, во фтизиатрической практике все несколько иначе. В течение нескольких десятилетий исследование крови для выявления МБТ практически не применялось в диагностике туберкулеза даже у тяжелых больных из-за низкой информативности. Но уже в первые годы эпидемии ВИЧ-инфекции исследование

гемокультуры стало широко применяться не только для диагностики туберкулезного сепсиса, но и для выявления генерализованной инфекции, вызванной *Mycobacterium avium complex* (МАС-инфекции) [41, 62 76].

В благополучных странах МБТ-бактериемию чаще наблюдали у ВИЧ-инфицированных пациентов из социально уязвимых групп: среди наркопотребителей, лиц, находящихся в тюрьмах, мигрантов [53,73, 87].

В странах с пораженностью населения туберкулезом в диапазоне 20-60 случаев заболевания на 100 тыс. населения ситуация по выявлению различных видов микобактерий из крови у людей, живущих с ВИЧ, представляется несколько иной. Так, исследователи из Бразилии (2005 г.) практически с одинаковой частотой выявляли МАС и МБТ (8,8% и 6,2% соответственно) из образцов крови ВИЧ-инфицированных пациентов с выраженным иммунодефицитом (при CD4 менее 100 клеток/мкл). Авторы отмечают, что для больных с генерализованной МАС-инфекцией характерна более выраженная лимфопения, чем для туберкулезного сепсиса (среднее значение количества CD4 лимфоцитов в группах сравнения составило 48,5 и 80 клеток/мкл соответственно) [99]. Принципиально иная ситуация складывается в регионах с высоким бременем туберкулеза (страны Африки и Юго-Восточной Азии), где выше не только заболеваемость туберкулезом (более 60 на 100 тыс.), но и имеется высокая распространенность ВИЧ-инфекции. Подавляющее большинство изолятов микобактерий, полученных от ВИЧ-инфицированных пациентов из этих регионов относятся к виду *Mycobacterium tuberculosis*. При изучении образцов крови от 517 пациентов с клиническими критериями сепсиса из Танзании (1998 г.) у 145 (28%) выявлена инфекция кровотока. Из этих 145 пациентов, 118 (81%) были ВИЧ-инфицированные. Наиболее частыми патогенами, вызывающими сепсис, оказались: *Mycobacterium tuberculosis* (39%), *non-typhi Salmonella species* (19%) и *Staphylococcus aureus* (8,3%). МАС не выявлена ни в одном случае. Авторы исследования делают вывод, что ВИЧ-положительные пациенты значительно чаще, чем ВИЧ-отрицательные имеют инфекцию кровотока ( $p < 0,0001$ ) и что в

регионе с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза МБТ является основным возбудителем сепсиса среди людей, живущих с ВИЧ [72].

В более позднем проспективном исследовании в Уганде (2013 г.) из 368 ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими проявлениями сепсиса у 86 (23%) в крови обнаружены МБТ. У лиц с МБТ-бактериемией отмечали более глубокий иммунодефицит (17 против 64 клеток/мкл по медиане,  $p < 0,001$ ) и более высокий уровень летальности в течение 30 дней (53% против 32%,  $p < 0,001$ ) в сравнении с пациентами без бактериемии. Независимыми факторами, связанными с микобактериемией, авторы назвали: мужской пол, учащение пульса, низкое количество CD4-клеток, отсутствие АРВТ, фебрильную лихорадку и низкий уровень гемоглобина [88].

Любая инвазивная инфекция значительно ухудшает прогноз заболевания, и туберкулезный сепсис не является исключением. Учитывая, что он встречается преимущественно у ВИЧ-инфицированных пациентов при выраженном иммунодефиците, риск летального исхода у таких больных даже выше, чем при бактериальном сепсисе. Уровень летальности в группе лиц с МБТ-бактериемией составляет, по данным различных исследований, от 30 до 60% и значительно превышает показатель среди пациентов с отрицательными результатами посева крови [56, 72, 88, 89, 96].

Лишь в одной из известных работ летальность среди больных туберкулезом с положительной гемокультурой составила менее 20%, однако, период наблюдения за пациентами в этом исследовании был не продолжительным [90]. Отмечено, что прием пациентом АРВТ (даже в течение непродолжительного периода времени), снижает вероятность гематогенной генерализации с развитием туберкулезного сепсиса [55].

По данным различных авторов МБТ в крови у ВИЧ-инфицированных пациентов выявляют от 5 до 30% от числа исследованных образцов [54 74].

Большинство экспертов и ученых подчеркивают, что рутинное использование посева крови для выявления МБТ у ЛЖВ с позиции эффективности/затраты нецелесообразно. Так, в одном исследовании было

показано, что включение в комплекс обследования посева крови пациентам, у которых проводилось трехкратное исследование мокроты мазком и посевом, практически не добавило ценности в установлении этиологического диагноза, при этом алгоритм обследования стал значительно дороже [120 128].

Однако, в ряде работ отмечается, что у тяжелых пациентов с невыраженной респираторной симптоматикой, при отсутствии кашля, без явных признаков поражения легочной ткани выявление возбудителя туберкулеза из крови нередко является основным достоверным критерием в пользу заболевания и раннего начала специфической терапии. Так, в исследовании, проведенном в Испании, кровь была единственным источником положительной культуры у 15% больных ВИЧ/ТБ [86]. При анализе ряда работ оказалось, что в целом у 10-55% тяжелых больных, наличием и ко-бактериемии стало единственным достоверным критерием постановки диагноза [90, 96, 120].

Несмотря на проводимые исследования в направлении выявления микобактерий из крови, все же про природу бактериемии, в особенности вызванной МБТ, известно далеко не все, до настоящего времени ограничены сведения о правильности забора материала и оптимальной кратности исследования крови (тем более, с учетом стоимости метода). Дискутируется вопрос о месте культурального исследования крови для выявления возбудителя туберкулеза в алгоритме обследования больных ВИЧ-инфекцией. Предпринимаются попытки определить группы пациентов, которым целесообразно на начальном этапе диагностического поиска проводить такое тестирование, потому что однозначно показано, что вероятность положительного результата посева крови на МБТ во многом зависит от, так называемой, предтестовой вероятности наличия туберкулезного сепсиса [56, 88, 120].

Резюмируя результаты обзора литературы можно констатировать, что до настоящего времени нет однозначного мнения относительно того, какая из двух инфекций (ВИЧили туберкулез) является первичной. Сведения относительно того, через какой временной промежуток ВИЧ-инфицированные заболевают туберкулезом или, напротив, больные туберкулезом инфицируются ВИЧ,

единичны.

В последние годы группой риска заболеваемости ВИЧ-инфекцией и ВИЧ+ТБ становятся все более старшие возрастные группы. Причины изменения возрастной структуры заболеваемости остаются не ясными.

Требуется изучение генетической структуры МБТ у больных коинфекцией на разных территориях с определением доли высокоэпидемического генотипа Beijing («Пекин») в сравнении с больными туберкулезом.

Представляет интерес вопрос влияния туберкулеза на продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных.

Остается неизученным вопрос о возможности заражения туберкулезом ВИЧ-инфицированных в условиях тех МО, которые они посещают.

При диагностике туберкулеза у ВИЧ-инфицированных окончательно не определена необходимая кратность исследования мокроты ускоренными методами - молекулярно-генетическими и посевом на жидкие среды (с позиции эффективность/затратность).

Противоречивы сведения относительно информативности выявления МБТ у больных коинфекцией в сравнении с ВИЧ-негативными пациентами молекулярно-генетическими методами, а также о взаимосвязи ВИЧ-инфекции и лекарственной устойчивости среди пациентов с туберкулезом.

Особую сложность для диагностики туберкулеза представляют пациенты в тяжелом состоянии, не откашливающие мокроту, при подозрении на туберкулезный сепсис. Несмотря на проводимые исследования в направлении выявления микобактерий из крови, все же про природу бактериемии, в особенности вызванной МБТ, известно далеко не все. До настоящего времени ограничены сведения о правильности забора материала и оптимальной кратности исследования крови (тем более, с учетом стоимости метода). Дискутируется вопрос о месте культурального исследования крови для выявления возбудителя туберкулеза в алгоритме обследования больных ВИЧ-инфекцией.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы и объем исследований

Исследование проводили на кафедре эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного образования, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера». В работе применяли эпидемиологический, клинический, бактериологический, молекулярно-генетический и статистический методы исследования.

Таблица 2.1 Материалы и объем исследований

№	Виды исследований и материалы	Объем исследований
1	2	3
1	Оценка проявлений заболеваемости ВИЧ-инфекцией, туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, по данным официальной регистрации	1998- 2016 гг.
2.	Определение сроков возникновения туберкулеза и ВИЧ-инфекции относительно друг друга по данным амбулаторных карт больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом	1139 амбулаторных карт
3.	Оценка путей передачи ВИЧ-инфекции по данным карт эпидемиологического обследования очагов ВИЧ-инфекции	12033 карты эпидемиологического обследования очагов
4.	Изучение причин смерти ВИЧ-инфицированных по данным амбулаторных карт (ф. № 25), заключений судебно-медицинской экспертизы (ф. № 170/у), протоколов патологоанатомического вскрытия (ф. № 013/у)	2721 ВИЧ-инфицированный



1	2	3
5.	Установление сроков жизни пациентов, умерших непосредственно от ВИЧ-инфекции, по данным амбулаторных карт	221 амбулаторная карта инфицированных, в т.ч. 112 ВИЧ-инфицированных без сопутствующего туберкулеза и 109 пациентов, у которых ВИЧ-инфекция была в сочетании с туберкулезом
6.	Микробиологическое и молекулярно-генетическое обследование на микобактерии туберкулеза больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулез	360 больных
7.	Микробиологическое и молекулярно-генетическое обследование на микобактерии туберкулеза (микроскопия и посев на плотные среды), пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции	354 больных
8.	Микробиологическое (культуральное) обследование для выявления микобактерий в крови больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулезный сепсис	159 больных
9.	Генотипирование <i>M. tuberculosis</i> с помощью тест-системы «Амплитуб-Beijing» (ООО «Синтол», Москва) с определением принадлежности к группам <i>Beijing</i> и <i>non-Beijing</i>	16 штаммов от больных ВИЧ+ТБ и 116 – от больных монотуберкулезом
10.	Генотипирование <i>M. tuberculosis</i> , выделенных от коинфицированных, методами MIRU-VNTR по 24 локусам и методом делеционного анализа по RD 105 и 207 с определением наиболее вирулентного субтипа B0/W148 генотипа <i>Beijing</i>	64 штаммов от коинфицированных
11.	Анализ обращаемости ВИЧ-инфицированных, заболевших туберкулезом, за медицинской помощью по данным амбулаторных карт	169 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных, заболевших туберкулезом

1	2	3
12.	Исследование методом ПЦР на наличие ДНК МБТ смывов с объектов производственной среды трех МО	316 проб

Проведена оценка многолетней динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией и туберкулезом населения Пермского края за 1998 - 2016 гг., а также заболеваемости коинфекцией с 2005 г. (год начала регистрации сочетанной инфекции).

Для изучения вопроса о первичности ВИЧ-инфекции или туберкулеза в формировании коинфекции рассчитывали соответствующие коэффициенты линейной корреляции. Кроме того, использовали кросс-корреляционный анализ. Суть метода кросс-корреляции состоит в том, что он позволяет провести расчет зависимости между двумя явлениями, сдвигая один ряд данных относительно другого вперед или назад. В нашем случае мы рассчитывали соответствующие коэффициенты корреляции, сдвигая показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией и туберкулезом относительно друг друга назад и вперед на 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 лет.

Для определения сроков возникновения одного заболевания относительно другого проанализировано 1139 амбулаторных карт больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом. Временем появления заболеваний считали постановку первичного диагноза: ВИЧ-инфекции по результату анализа крови методом иммунного блота [СП ВИЧ, приказ 170], туберкулеза – по первичному диагнозу, установленному фтизиатрической службой на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных [31].

По данным учетно-отчетной документации центра по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями проведена оценка возрастной структуры заболеваемости ВИЧ+ТБ и ВИЧ-инфекцией населения Пермского края с 2005 г. (год начала регистрации сочетанной инфекции) по 2016 г. включительно с использованием интенсивных показателей. Рассчитан

среднегодовой темп прироста заболеваемости каждой возрастной группы в %, а также средний возраст заболевших в многолетней динамике.

Для оценки социального статуса коинфицированных методом случайной выборки были отобраны истории болезни больных, пребывающих в конкретный момент в противотуберкулезном диспансере. В разработку вошло 55 историй больных микст-инфекцией и 48 историй больных моноинфекцией. Учитывали 6 факториальных признаков: возраст, пол, работа, жилищные условия, нахождение в местах лишения свободы (МЛС), наркопотребление.

С целью оценки путей передачи ВИЧ-инфекции проанализированы 12033 карты эпидемиологического обследования очагов. Проведен анализ объемов обследования на ВИЧ инфекцию разных групп населения.

Проведена оценка причин смертности 2721 ВИЧ-инфицированного по материалам Пермского края за 1998 - 2016 гг. Анализировали амбулаторные карты (ф. № 25), посмертные эпикризы, заключения судебно-медицинской экспертизы (ф. № 170/у), протоколы патологоанатомического вскрытия (ф. № 013/у). При анализе медицинской документации выбирали основное заболевание, приведшее к смерти, и с учетом международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ 10) рассматривали 3 группы причин смерти. Первая группа - внешние причины (S00-T98); вторая - болезни, непосредственно связанные с ВИЧ-инфекцией (B20-B24), включая туберкулез (A15-A19); третья - новообразования, болезни нервной системы, системы кровообращения, органов дыхания, пищеварения (II, YI, IX, X, XI классы МКБ 10), обозначенные нами как «болезни, условно связанные с ВИЧ-инфекцией». Для изучения вопроса о связи смертности и заболеваемостью ВИЧ-инфекцией рассчитывали соответствующие коэффициенты линейной корреляции. Кроме того использовали кросс-корреляционный анализ, определяя коэффициенты корреляции, сдвигая заболеваемость ВИЧ-инфекцией относительно смертности влево на 1 - 14 лет.

С целью установления сроков жизни пациентов, умерших непосредственно от ВИЧ-инфекции, был проведен анализ 221 амбулаторной карты инфицированных, отобранных методом случайной выборки за 2013-2016 гг.

Пациенты были разбиты на 2 группы. Первую группу составили ВИЧ-инфицированные без сопутствующего туберкулеза (112 чел.), вторую - пациенты, у которых ВИЧ-инфекция была в сочетании с туберкулезом (109 чел.). Средний возраст больных первой группы оказался равным  $32,9 \pm 0,5$  года, второй -  $33,5 \pm 0,5$  года, доля мужчин в первой группе была  $67,0 \pm 5,5$  %, во второй -  $73,4 \pm 4,9$  %. Не работающие составили основную массу пациентов в обеих группах - в первой таких больных было  $92,0 \pm 2,7$  %, во второй -  $92,7 \pm 2,6$  %. Учитывая, что в большинстве случаев при формировании коинфекции первичным является ВИЧ-инфекция, срок жизни больных во всех случаях рассчитывали от даты первичного диагноза ВИЧ-инфекции.

Генотипирование МБТ было проведено в 2 этапа. На первом этапе с помощью тест-системы «Амплитуб-Beijing» (ООО «Синтол», Москва) была определена принадлежность к группам *Beijing* и *non-Beijing M. tuberculosis*, выделенных от 16 больных ВИЧ+ТБ и 116 больных монотуберкулезом. Исследование было проведено на базе Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. В дальнейшем дополнительно было проведено генотипирование 64 штаммов МБТ, выделенных от коинфицированных, методами MIRU-VNTR по 24 локусам и методом делеционного анализа по RD 105 и 207 с определением наиболее вирулентного субтипа B0/W148 генотипа *Beijing*. Типирование осуществляли на базе в Иркутского Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (зав. лабораторией д.м.н. О.Б. Огарков).

Проведено исследование методом ПЦР на наличие ДНК МБТ 316 смывов с объектов производственной среды трех МО.

Обследование для диагностики туберкулеза выполнено 360 больным ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулез, обратившимся за медицинской помощью в ГКУЗ ПК "Пермский крайевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» или госпитализированных в Пермскую краевую клиническую инфекционную больницу с 01.07.14 г. по 01.08.15 г. (сплошная выборка). Диагностический алгоритм включал двукратное

исследование мокроты на КУМ/МБТ тремя методами: люминесцентной микроскопией, выявлением ДНК МБТ в ПЦР реального времени с использованием системы «АмплиТуб-РВ-Скрин» («Синтол», Россия) и посевом с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 960 (с контрольным посевом на плотные среды). Все три исследования проводились из одного деконтаминированного осадка мокроты.

По результатам микроскопии учитывали точное число найденных КУМ при их обнаружении в 100 полях зрения, в остальных случаях - в соответствии со следующей градацией: 1+ - единичные КУМ в поле зрения; 2+ - умеренное количество КУМ; 3+ - значительное количество КУМ. Количественную оценку интенсивности роста микобактерий оценивали по 3-х балльной системе: 1+ 1-20 КОЕ (колониеобразующие единицы) - скудное бактериовыделение; 2+ 21-100 КОЕ - умеренное бактериовыделение; 3+ более 100 КОЕ - обильное бактериовыделение [31].

Для проведения сравнительного анализа массивности бактериовыделения, определяемого фенотипическими методами (микроскопией и посевом на плотные среды), группу сравнения составили 354 пациента с туберкулезом без ВИЧ-инфекции, проходивших обследование в этот же период времени. В группу вошли больные с установленным диагнозом туберкулеза по решению Центральной врачебной контрольной комиссии (ЦВКК). Для изучения информативности каждого из методов выявления МБТ у больных с различным ВИЧ-статусом сформирована подгруппа пациентов с моноинфекцией туберкулеза (n=113), обследование которых включало все идентичные методы, как у больных ВИЧ-инфекцией.

Обследование назначалось при наличии как минимум одного из четырех клинических симптомов (кашля, лихорадки, снижения массы тела, потливости) и/или при выявлении изменений на рентгенограмме, расцененных рентгенологом как подозрительные на туберкулез. Обследование назначалось врачами при минимальном подозрении на туберкулез в подавляющем большинстве случаев до

начала неспецифической антибактериальной терапии и во всех случаях до начала противотуберкулезной.

При получении роста на плотной питательной среде для определения лекарственной устойчивости микобактерий использовали метод последовательных разведений на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена у всех больных вне зависимости от ВИЧ-статуса пациента. Пользовались следующими концентрациями противотуберкулезных препаратов: изониазид – 1 мкг/мл, рифампицин – 40 мкг/мл, этамбутол – 2 мкг/мл, канамицин – 30 мкг/мл, офлоксацин - 2 мкг/мл, этионамид – 30 мкг/мл, парааминосалициловая кислота – 1 мкг/мл. Культура считалась чувствительной к указанным концентрациям, если в пробирке со средой, содержащей препарат, выросло менее 20 колоний при обильном росте в контроле. В группе больных коинфекцией лекарственную устойчивость микобактерий также определяли методом последовательных концентраций на жидких питательных средах в автоматизированной системе учета роста микроорганизмов ВАСТЕС MGIT 960 (пользовались следующими концентрациями противотуберкулезных препаратов: изониазид – 0,1 мкг/мл, рифампицин – 1 мкг/мл, этамбутол – 5 мкг/мл, пиразинамид – 100,0 мкг/мл, офлоксацин – 2 мкг/мл) и молекулярно-генетическим методом с использованием системы «АмплиТуб-МЛУ-РВ» («Синтол», Россия), которая позволяет определить резистентность к рифампицину и изониазиду. Тест определения ЛУ МБТ методом последовательных разведений на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена получен у 108 больных коинфекцией и 197 больных моноинфекцией туберкулеза (у 100 и 97,5% от числа больных с положительным посевом).

Обследование для выявления микобактерий в крови выполнено 159 больным ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулезный сепсис, госпитализированных в ГКУЗ «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» в период с 01.07.14 г. по 01.08.15 г. Культуральное исследование крови для выявления микобактерий назначалось при наличии следующих клинических критериев: тяжелое состояние больного и/или лихорадка выше 38,5

С при выявлении изменений в легких, расцененных рентгенологом как подозрительные на туберкулез, или отсутствие четко визуализируемых изменений в легких на рентгенограмме органов грудной клетки.

Алгоритм работы с гемокультурой включал посев крови на: среду Мусо/F Lytic Culture Vials и исследование в гемоанализатор ВАСТЕС 905; плотную питательную среду Левенштейна-Йенсена; жидкую питательную среду Мидлбрук (ВАСТЕС 960). При наличии роста на питательных средах дальнейшее исследование проводили согласно традиционному алгоритму бактериологического исследования на МБТ, представленного в приказе Минздрава РФ от 21.03.2003 N 109. При сомнительных и спорных результатах, подтверждение видовой идентификации возбудителя осуществляли при помощи ПЦР реального времени с использованием системы «АмплиТуб-РВ-Скрин».

Лабораторные исследования всех пациентов проводили в бактериологической лаборатории ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». Лаборатория регулярно участвует в системе внешней оценки качества исследований - ФСВОК (Россия). Результаты референс-контроля проведения бактериологических исследований соответствуют предъявленным нормативам.

Обследование пациентов осуществляли в рамках стандартного алгоритма обследования пациентов с подозрением на туберкулез после подписания ими формы информированного согласия на обследование и лечение в данном учреждении. Анализ результатов проведен ретроспективно по данным медицинской документации.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ «Statistica 6» и WinPepi (PEPI-for-Windows). При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц MS Excel 2007. Рассчитывали 95 % доверительные интервалы показателей (ДИ). Выявление статистических различий между изучаемыми признаками проводили с помощью критерия хи-квадрат, точного критерия Фишера. За величину уровня статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$ . В ряде случаев рассчитывали отношение шансов

(ОШ). При оценке показателей, характеризующих средний возраст заболевших, достоверность отличий в двух независимых группах оценивали согласно U-критерию Манна-Уитни [5].

Для оценки эффективности методов выявления МБТ вычисляли для каждого метода чувствительность (Se), специфичность (Sp), отношение правдоподобия положительного (LR+) и отрицательного (LR-) результатов, положительную прогностическую ценность (PV+), отрицательную прогностическую ценность (PV-), точность метода, а также ROC-анализ с вычислением значения площади под ROC-кривой. В качестве «золотого стандарта» определили зарегистрированный или посмертный случай туберкулёза [5].



### ГЛАВА 3. ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ, И ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ СОПУТСТВУЮЩЕГО ТУБЕРКУЛЕЗА

#### 3.1. О первичности ВИЧ-инфекции в формировании ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом

Анализ многолетней динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией и туберкулезом в Пермском крае за 1998 - 2016 гг. показал (Рисунок 3.1), что заболеваемость ВИЧ-инфекцией имеет тенденцию к росту со среднегодовым темпом 38,6 %, а туберкулезом – к стабилизации. С 2011 г. интенсивность эпидемического процесса ВИЧ-инфекции (87,1 – 125,5 на 100 тыс.) оказалась выше, чем туберкулеза (66,4 – 72,4). Заболеваемость ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, стала регистрироваться с 2005 г., при этом ее показатель возрос с 1,1 на 100 тыс. в 2005 г. до 24,4 в 2016 г.

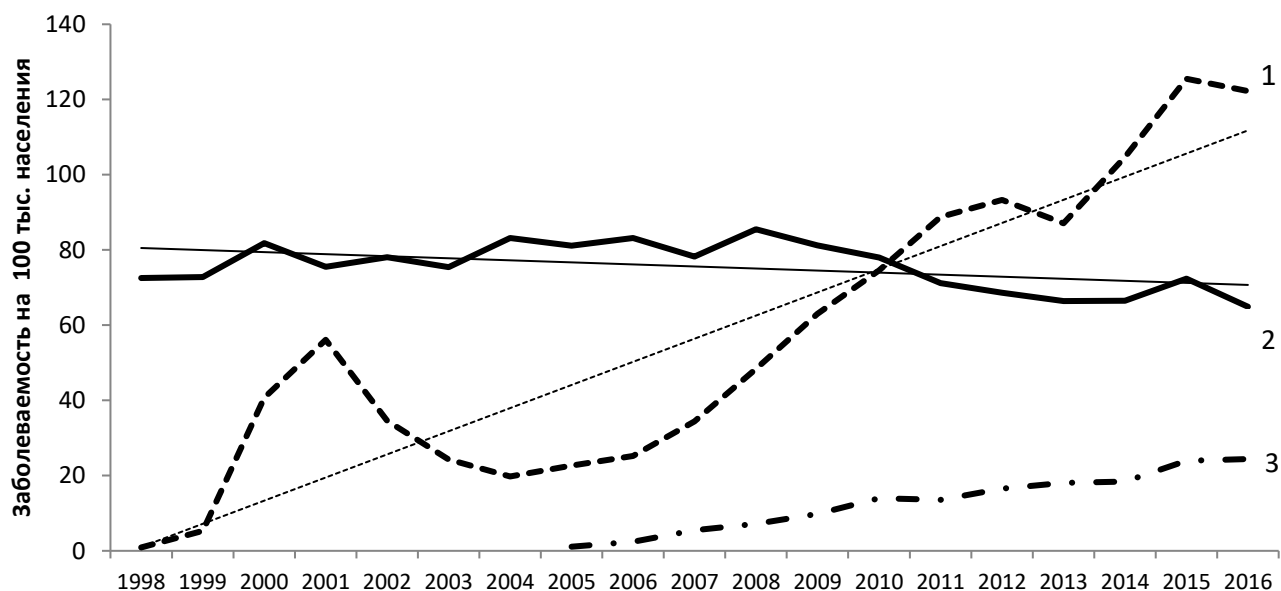


Рисунок 3.1 Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией (1), туберкулезом (2) и сочетанной инфекций (3) населения Пермского края за 1998-2016 гг.

Корреляционный анализ показал, что между заболеваемостью коинфекцией и ВИЧ-инфекцией имеется сильная достоверная связь, близкая к единице ( $r = 0,97 \pm 0,02$ ), тогда как между заболеваемостью коинфекцией и туберкулезом связь была отрицательной ( $r = - 0,82 \pm 0,11$ ).

В процессе кросс-корреляции при сдвиге показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией по отношению к туберкулезу влево было установлено (Таблица 3.1), что сдвиг ВИЧ-инфекции по отношению к туберкулезу на 1 – 3 года не дает статистически достоверной связи между заболеваемостью этими инфекциями, коэффициент корреляции отрицательный и недостоверный. В то же время при опережении заболеваемости ВИЧ-инфекцией на 4-7 лет коэффициент корреляции оказался достоверным, составив соответственно  $0,60 \pm 0,19$ ;  $0,66 \pm 0,17$ ;  $0,64 \pm 0,18$ ;  $0,7 \pm 0,17$ . Если же первичным рассматривать туберкулез, то никакой связи его с ВИЧ-инфекцией при любых вариантах сдвигов не прослеживается. Следовательно, ВИЧ инфекция является фоном для туберкулеза, а не наоборот.

Таблица 3.1 Результаты кросскорреляционного анализа (коэффициенты корреляции между заболеваемостью ВИЧ-инфекцией и туберкулезом при разных сдвигах заболеваемости одной инфекцией по отношению к другой)

Сдвиг	Коэффициенты корреляции между заболеваемостью ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, $r \pm m$	
	при сдвиге заболеваемости ВИЧ-инфекцией по отношению к заболеваемости туберкулезом влево	при сдвиге заболеваемости ВИЧ-инфекцией по отношению к заболеваемости туберкулезом вправо
1	2	3
1 год	$-0,18 \pm 0,25$	$-0,61 \pm 0,15$
2 года	$-0,03 \pm 0,27$	$-0,78 \pm 0,10$

1	2	3
3 года	0,36±0,24	-0,54±0,20
4 года	0,60±0,19	-0,36±0,25
5 лет	0,66±0,17	-0,18±0,29
6 лет	0,64±0,18	-0,12±0,31
7 лет	0,70±0,17	0,16±0,32

Анализ амбулаторных карт больных коинфекцией показал (Таблица 3.2), что у 69,45% [66,68-72,11] первичный диагноз ВИЧ-инфекции предшествовал первичному диагнозу туберкулеза, у 30,38% [27,72-33,14] – диагнозы ВИЧ-инфекции и туберкулеза были выставлены в течение года, у 0,18 % [0,02-0,63]-диагноз туберкулеза предшествовал диагнозу ВИЧ-инфекции.

Таблица 3.2 Интервалы между установлением первичного диагноза ВИЧ-инфекции и туберкулеза

Группы больных	Кол-во больных	
	абс.	% [95 % ДИ]
Туберкулез выявлен через год и более после установления диагноза ВИЧ-инфекции	791	69,4[66,6-72,1]
ВИЧ инфекция и туберкулез выявлен в течение года	346	30,4[27,7-33,1]
ВИЧ инфекция выявлена более чем через год после установления диагноза туберкулеза	2	0,2[0,02-0,6]
Всего	1139	200

Оценка сроков установления диагноза туберкулеза от первично установленной ВИЧ – инфекции (в случаях разницы между постановкой диагнозов год и более) показала (Таблица 3.3), что туберкулез регистрировался через 14 лет после ВИЧ-инфицирования. Доля лиц с коинфекцией, у которых

туберкулез появился через 1-11 лет, была примерно одинаковой и колебалась от  $5,8 \pm 3,5$  до  $10,5 \pm 3,4$  %. Количество заболевших через 12, 13 и 14 лет было ниже и составило соответственно  $2,7 \pm 3,5$ ;  $1,1 \pm 3,5$ ;  $0,3 \pm 3,6$  %. Средний срок возникновения туберкулеза после ВИЧ-инфицирования составил  $6,4 \pm 0,1$  года.

Таблица 3.3 Распределение пациентов по срокам возникновения туберкулеза от первично установленной ВИЧ-инфекции

Срок возникновения туберкулеза от первично установленной ВИЧ-инфекции	Кол-во больных	
	абс.	% $\pm m$
1 г (от 1 до 2-х лет)	83	$10,5 \pm 3,4$
2 г (от 2 до 3 лет)	83	$10,5 \pm 3,4$
3 г (от 3 до 4 лет)	60	$7,6 \pm 3,4$
4 г (от 4 до 5 лет)	66	$8,3 \pm 3,4$
5 лет (от 5 до 6 лет)	78	$9,9 \pm 3,4$
6 лет (от 6 до 7 лет)	60	$7,6 \pm 3,4$
7 лет (от 7 до 8 лет)	82	$10,4 \pm 3,4$
8 лет (от 8 до 9 лет)	82	$10,4 \pm 3,4$
9 лет (от 9 до 10 лет)	67	$8,5 \pm 3,4$
10 лет (от 10 до 11 лет)	46	$5,8 \pm 3,5$
11 лет (от 11 до 12 лет)	52	$6,6 \pm 3,4$
12 лет (от 12 до 13 лет)	21	$2,7 \pm 3,5$
13 лет (от 13 до 14 лет)	9	$1,1 \pm 3,5$
14 лет (от 14 до 15 лет)	2	$0,3 \pm 3,6$
Всего	791	100

С целью выявления причин, способствующих более раннему возникновению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, был проведен выборочный

анализ 83 амбулаторных карт больных с коинфекцией, у которых диагноз туберкулез был поставлен через год и более после диагноза ВИЧ-инфекции. Пациенты были разбиты на лиц, регулярно проходящих (23 чел.) и не проходящих (60 чел.) диспансерное наблюдение в центре. Больные были сходны по социальному составу (рабочие и служащие), не употребляли психоактивные вещества. Оказалось, что средний срок развития туберкулеза после ВИЧ-инфекции среди пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, составил  $7,7 \pm 1,4$  года, тогда как среди не проходящих - лишь  $5,9 \pm 0,8$  года ( $p < 0,05$ ).

Предполагая, что удлинение срока появления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, проходящих диспансерное наблюдение, связано с химиопрофилактикой туберкулеза, мы оценили таковую среди наблюдаемых пациентов. Оказалось, что химиопрофилактика туберкулеза в соответствии с показаниями (уровень СД4 ниже 200, контакт с больным туберкулезом, нахождение в местах лишения свободы) [Фролова, 2004, 2006] была назначена лишь пяти пациентам (21,7 %). Причем лица, которым была назначена химиопрофилактика, заболели туберкулезом уже через 4-7 месяцев. Следовательно, химиопрофилактика туберкулеза в данном случае роли не играла. Остается предположить, что удлинение сроков возникновения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, проходящих диспансерное наблюдение, связано со стремлением их к здоровому образу жизни, что может снижать активность факторов риска инфицирования возбудителем туберкулеза.

Полученные данные указывают на первичность ВИЧ-инфекции в формировании ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом. Чаще всего туберкулез регистрируется после ВИЧ-инфицирования через  $6,4 \pm 0,1$  года. Средний срок развития туберкулеза после ВИЧ-инфекции среди пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, составил  $7,7 \pm 1,4$  года, тогда как среди не проходящих - лишь  $5,9 \pm 0,8$  года.

### 3.2. Возрастная и социальная структура заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом

Заболеваемость ВИЧ+ТБ населения Пермского края за 2005-2016 гг. увеличилась с 1,1 на 100 тыс. в 2005 г. до 24,4 в 2016 г. (Рисунок 3.2), среднегодовой темп ее прироста составил 36,7 %, в т. ч. среди мужчин 34,6 %, среди женщин – 40,8 %. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в этот же период увеличилась с 23,7 до 104,3, среднегодовой темп прироста оказался равным 7,9 %, в т. ч. среди мужчин 19,5 %, среди женщин – 17,3 %. Корреляционный анализ показал, что между заболеваемостью ВИЧ+ТБ и ВИЧ-инфекцией имеется сильная достоверная связь ( $r = 0,98 \pm 0,07$ ).

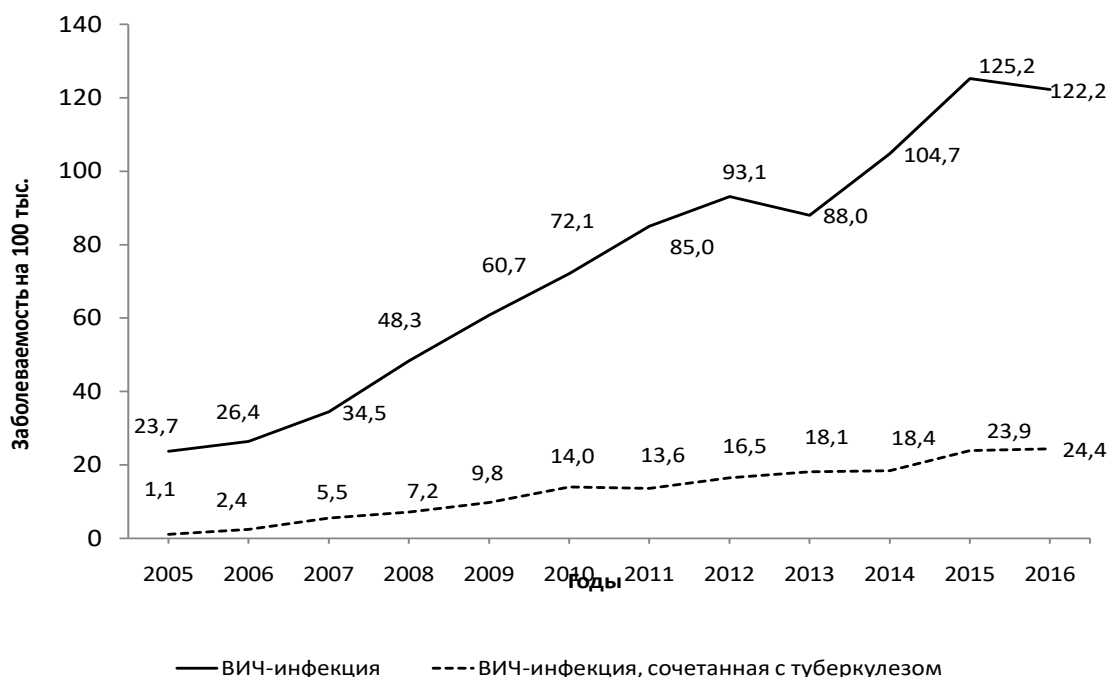


Рисунок 3.2 Заболеваемость ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, и ВИЧ-инфекцией в Пермском крае в 2005-2016 гг.

Рост заболеваемости ВИЧ+ТБ и ВИЧ-инфекцией наблюдался среди всех возрастных групп населения. Однако, темпы прироста заболеваемости изучаемыми инфекциями среди разных возрастных контингентов были

неодинаковы. Среднегодовой темп прироста заболеваемости ВИЧ+ТБ и ВИЧ-инфекцией оказался максимальным среди лиц 35 - 39 лет (59,1 и 41,8 % соответственно), менее выраженным среди лиц 30 – 34 лет (42,7 и 37,9 %), 40 - 44 лет (38,1 и 37,5 %) и среди более старших контингентов (менее 30 %). Среди молодых групп населения (15 - 21, 22 - 24, 25 - 29) темпы снижения заболеваемости анализируемыми инфекциями не превышали 24 %. В итоге, если в 2005 - 2006 гг. группой максимального риска заболеваемости ВИЧ+ТБ и ВИЧ-инфекции были лица 25 - 29 лет, то в 2013-2016 гг. – 30 - 34 года.

Средний возраст заболевших ВИЧ+ТБ и ВИЧ-инфекцией увеличился с 27,0 [95 % ДИ = 25,0 – 33,0] и 25,4 [25,1 – 26,0] года в 2005 г. до 35,1 [34,1 – 35,8] и 34,8 [33,1 - 35,7] в 2016 г. ( $p < 0,05$  в обоих случаях) (Рисунок 3.3). Перераспределение заболеваемости в сторону более старших групп населения было характерным как для мужчин, так и женщин. Средний возраст мужчин, заболевших ВИЧ+ТБ и ВИЧ-инфекцией, увеличился с 26,2 [95 % ДИ = 25,3 – 32,3] и 26,7 [26,0 – 27,3] года до 34,6 [33,7 – 35,4] и 33,42 [33,0 – 33,9], женщин – с 28,5 [20,8 – 31,9] и 23,9 [23,0 – 24,7] до 32,1 [31,8 – 34,5] и 31,3 [30,2 – 30,8] ( $p < 0,05$  во всех случаях).

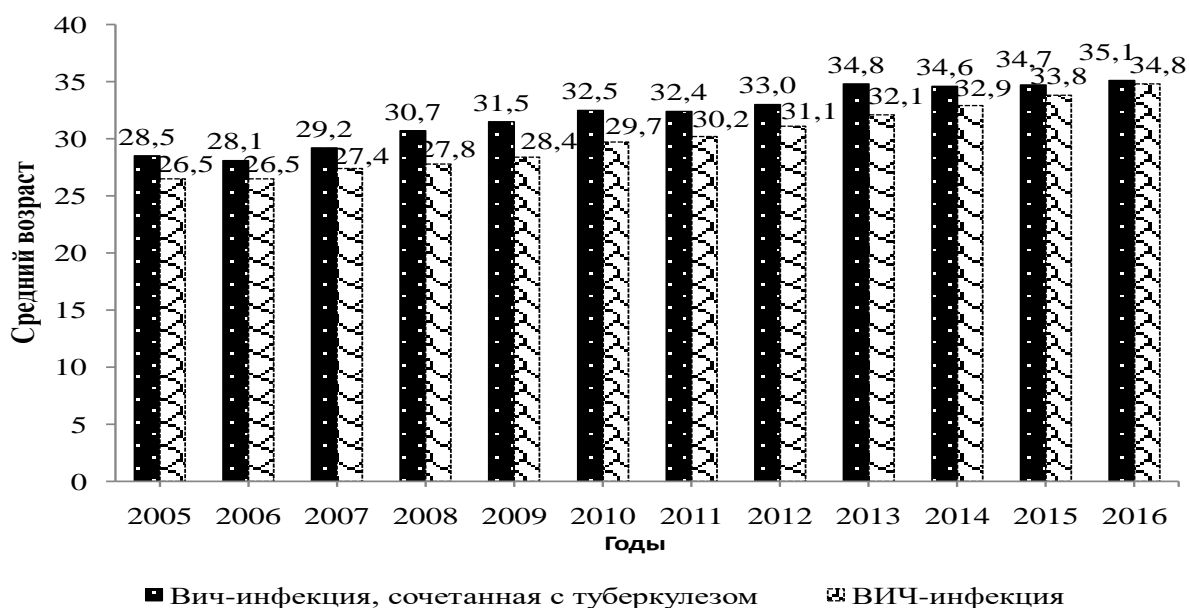


Рисунок 3.3 Средний возраст заболевших ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, и ВИЧ-инфекцией в 2005-2016 гг.

Установленные тенденции в изменении возрастной структуры заболеваемости ВИЧ-инфекцией на изучаемой территории соответствуют закономерностям, выявленным на отдельных территориях и в Российской Федерации в целом. Согласно данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ [3] в 2000 г. на долю подростков и молодежи в возрасте 15-20 лет приходилось 24,7 % вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции, в 2014 г. эта группа составила лишь 1,4 %. Доля случаев ВИЧ-инфекции в возрастной группе 20 - 30 лет уменьшилась с 64,0 % в 2001 - 2004 гг. до 29,4 % в 2016 г. Отмечено увеличение доли случаев в возрасте 30 - 40 лет (с 9,9 % в 2000 г. до 46,8 % в 2016 г.) и 40 - 50 лет (с 2,4 % в 2000 г. до 15,3 % в 2016 г.).

Очевидно, что перераспределение группы риска заболеваемости ВИЧ+ТБ на более старший возраст в последние годы связано исключительно с изменениями возрастной структуры заболеваемости ВИЧ-инфекцией, поскольку установлено, что туберкулез по отношению ВИЧ-инфекции, как правило, вторичен. К тому же возрастная структура заболеваемости монотуберкулезом населения изучаемой территории за последние 10 лет не изменилась. При стабильной заболеваемости (от 66,4 до 83,4 на 100 тыс.) средний возраст заболевших колебался от 38,7 до 39,5 года.

Можно было бы предположить, что на изменения возрастной структуры заболевших ВИЧ-инфекцией, а значит и ВИЧ+ТБ, могло оказать влияние увеличение возраста лиц, потребляющих инъекционно наркотические средства. Однако, по данным краевого наркодиспансера, средний возраст инъекционных наркопотребителей практически не изменился. В 2009 г. (год начала учета количества инъекционных наркопотребителей) он составил 29,2 года, в 2016 г. – 30,1 года.

Не изменилась в течение последние 10 лет и организация обследования на ВИЧ-инфекцию разных категорий населения. Прежними в основном остались и объемы обследований. Согласно данным статистической формы № 4, отмечено снижение объемов обследования по 104 коду (больные инфекциями с половым



путем передачи - ИППП) с 32741 в 2005 г. до 12001 чел. в 2016 г., что объясняется снижением заболеваемости ИППП в последние годы. Кроме того, выявлено уменьшение количества обследований на ВИЧ по 102 коду (наркопотребители) - с 9046 чел. до 5823 чел., что связано с уменьшением общего количества наркопотребителей с 2552 до 1504. Следовательно, изменения возрастной структуры заболевших ВИЧ+ТБ и ВИЧ-инфекцией не могли быть связаны с организацией выявления ВИЧ-инфицированных.

Анализируя возможные причины изменения возрастной структуры заболеваемости нельзя не коснуться путей передачи ВИЧ-инфекции. В последние годы наблюдается снижение доли парентерального пути передачи возбудителя ВИЧ-инфекции, связанного с употреблением инъекционных наркотиков, напротив, увеличение доли полового пути передачи (рис.3.4). В 2005 - 2012 гг. доля инъекционного пути передачи возбудителя в сумме всех путей колебалась от 50,32 до 65,7 %, а полового – лишь от 28,8 до 46,0 %. В 2013 - 2016 гг. доля инъекционного пути передачи снизилась до 22,4 - 40,5 %, а полового пути возросла до 45,9 - 46,0 % и стала доминирующей. Известно, что вероятность передачи ВИЧ-инфекции при половом контакте значительно ниже, чем при использовании нестерильного инструментария при инъекционном употреблении наркотиков. Можно было бы предположить, что «повзросление» группы риска заболеваемости ВИЧ+ТБ и ВИЧ-инфекцией связано с уменьшением в структуре путей передачи доли лиц, заразившихся инъекционным путем, и относительным увеличением значимости полового пути передачи в последние годы. Однако, против этой гипотезы свидетельствуют следующие факты. В последние годы увеличился возраст заболевших ВИЧ-инфекцией как среди инъекционных наркоманов (с 26,6 года в 2005 г. до 32,7 года в 2016 г.), так и среди лиц, заразившихся половым путем (с 29,1 до 33,6 соответственно). Более того, при анализе 902 карт ВИЧ-инфицированных, в анамнезе которых фигурировало лабораторное обследование на ВИЧ инфекцию, оказалось, что срок, прошедший от последнего отрицательного обследования в иммуноферментном анализе (ИФА) до положительного ИФА и последующего иммуноблота в группе пациентов,

заразившихся инъекционным путем (575 чел.), составил 2,4 [95 % ДИ = 2,3 – 2,5] года, половым путем - 2,3 [2,2 – 2,4] года ( $p > 0,05$ ).

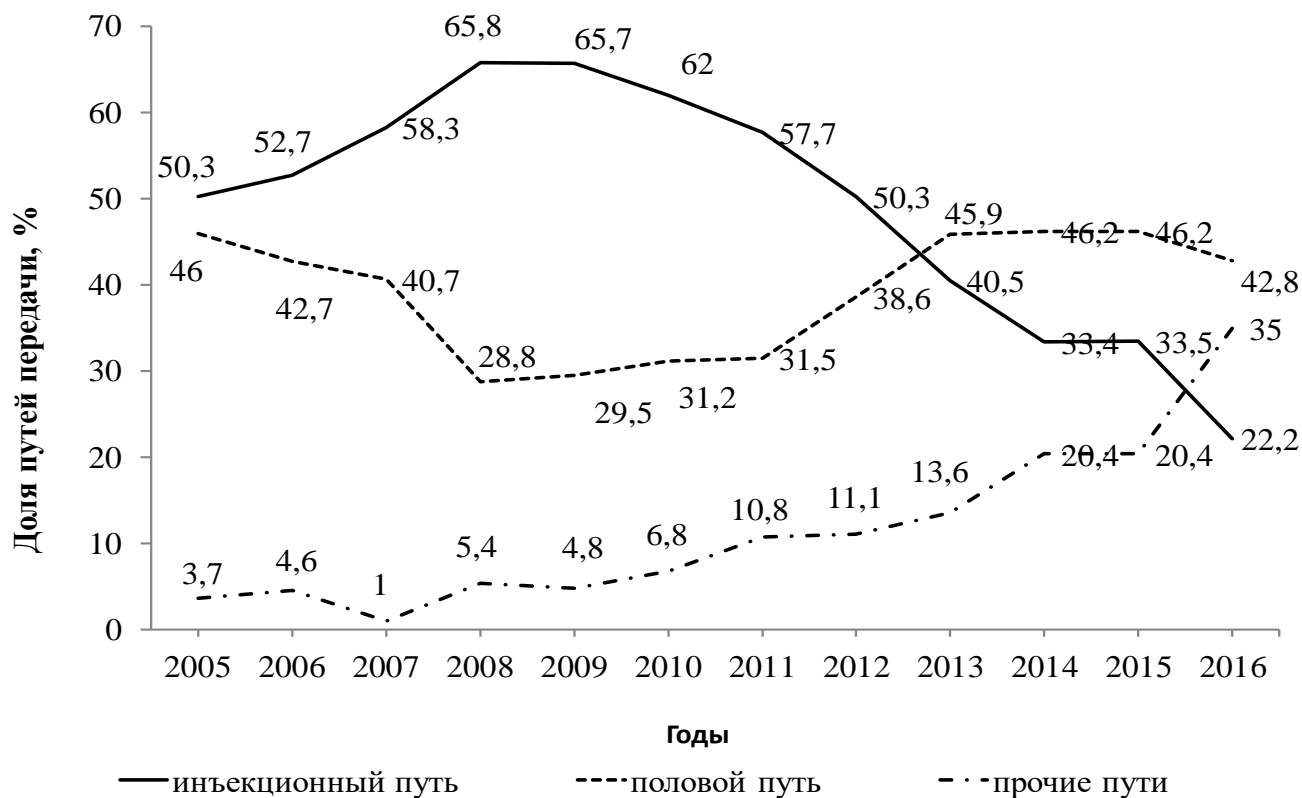


Рисунок 3.4 Структура установленных путей передачи возбудителя ВИЧ-инфекции в 2005-2016 гг.

Скорее всего, перераспределение заболеваемости ВИЧ-инфекцией, а вслед и ВИЧ+ТБ на более старший возраст в последние годы связано с тем, что на начальном этапе развития эпидемии ВИЧ-инфекции (2000-е годы) наиболее уязвимые группы населения (наркопотребители, лица с множественными половыми связями) были вовлечены в эпидемический процесс будучи молодыми. В дальнейшем ВИЧ-инфекцией стали болеть не только молодые люди этих групп, но и ранее не инфицированные лица данной когорты населения, но уже в более старшем возрасте.

Результаты анализа социального статуса (по материалам выборочной оценки историй болезни госпитализированных больных) показали (Таблица 3.4), что различий по полу между двумя группами больных не обнаружено. Доля лиц мужского пола среди коинфицированных составила 74,5 %, среди моноинфицированных - 77,0 % ( $\chi^2 = 0,005$ ;  $p = 0,04$ ). Не было отмечено существенных различий и между двумя группами больных и по характеру жилищных условий. Доля пациентов, не имеющих отдельного благоустроенного жилья (проживающих в общежитии, комнате) среди коинфицированных и моноинфицированных составила 27,2 и 20,8 % ( $\chi^2 = 0,28$ ;  $p=0,59$ ). В то же время среди больных с ВИЧ+ТБ доля лиц относительно молодого возраста - до 40 лет (69,0 %) оказалась достоверно ниже, чем среди пациентов с моноинфекцией (41,6 %) ( $\chi^2 = 6,7$ ;  $p = 0,01$ ; ОШ = 3,1; 95 % ДИ ОШ = 1,2-7,6). Средний возраст, болеющих коинфекцией, составил  $37,6 \pm 0,9$ , моноинфекцией -  $43,6 \pm 1,8$  ( $p < 0,05$ ). Пациенты с коинфекцией, кроме того, значительно чаще, чем больные моноинфекцией, употребляли инъекционные наркотики – в 78,1 % против 2,0 % ( $\chi^2 = 57,5$ ;  $p = 0,0005$ ; ОШ = 168,4; 95 % ДИ ОШ = 20,8-3683,8), а также чаще до заболевания находились в местах лишения свободы – в 65,4 % против 20,8 % ( $\chi^2 = 18,8$ ;  $p = 0,0005$ ; ОШ = 7,2; 95 % ДИ ОШ = 2,7-19,5).

Таким образом, в последние годы отмечено перераспределение заболеваемости ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, и ВИЧ-инфекцией в сторону более старших возрастных групп населения. Средний возраст заболевших указанными инфекциями населения изучаемой территории увеличился с 27,0 и 25,4 года в 2005 г. до 35,1 и 34,8 года в 2016 г. соответственно. В настоящее время ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, по сравнению с монотуберкулезом, относительно чаще болеют люди более молодого возраста, не работающие, употребляющие инъекционные наркотики, имеющие в анамнезе факт пребывания в местах лишения свободы.

Таблица 3.4 Частота встречаемости некоторых социальных факторов риска формирования ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом

Факторный признак		Больные ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом (55 чел)		Больные туберкулезом (48 чел)		Достоверность различий; $\chi^2$ ; $P < 0,05$	Отношение шансов (ОШ)
		абс.	%	абс.	%		
Возраст	До 40 лет	38	69,0 (55,1-80,8)	20	41,6 (27,6-56,7)	6,76; 0,01	3,12 (1,2-7,6)
	40 лет и старше	17	30,9	28	58,3		
Пол	Женский	14	24,4 (14,6-39,0)	11	22,9 (12,0-37,3)	0,005; 0,04	-
	Мужской	41	74,5	37	77,08		
Работа	Не работающие	45	18,1 (69,0-90,9)	30	62,5 (47,3-76,0)	3,9; 0,04	2,70 (1,0-7,3)
	Работающие	0	81,8	18	37,5		
Жилищные условия	Имеющие отдельное жилье	40	72,7 (59,0-83,8)	38	79,1 (65,0-89,5)	0,28; 0,59	-
	Не имеющие отдельного жилья	5	27,0	10	20,8		
Наркопотребление	Употребляющие инъекционные наркотики	43	78,1 (64,9-88,1)	1	2,0 (0,0-11,0)	57,58; 0,0005	168,42 (20,8-3683,8)
	Не употребляющие наркотики	12	21,8	7	97,9		
Факт нахождения в местах лишения свободы	Имеющие в анамнезе факт лишения свободы	36	65,4 (51,4-77,7)	0	20,83 (10,4-34,9)	18,8; 0,0005	7,20 (2,7-19,5)
	Не имеющие в анамнезе факта лишения свободы	19	34,5	8	79,17		

### 3.3. Причины летальных исходов ВИЧ-инфицированных и продолжительность жизни больных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза

В целом за 1998 - 2016 гг. на изучаемой территории умер 2721 ВИЧ-инфицированный (Таблица 3.5). В 6,2% [5,3-7,1] случаев причины смерти были не установлены. 31,6 % [29,8-33,3] пациентов погибло от внешних причин, т. ч.: преднамеренное самоповреждение (14,2 %), случайные отравления (58,7 %) травмы и убийства (27,0 %). Доля причин смерти, непосредственно связанных с ВИЧ-инфекцией, составила 30,06 % [28,3-31,8], условно связанных с ВИЧ-инфекцией – 32,1 % [30,3-39,9]. Среди умерших от причин, непосредственно связанных с ВИЧ-инфекцией, 71,3 % [68,1-74,7] были больны туберкулезом.

Таблица 3.5 Причины летальных исходов ВИЧ-инфицированных

Причины летальных исходов	Кол-во летальных исходов	
	абс.	% [ДИ]
Причина смерти не установлена	169	6,21[5,33-7,18]
Внешние причины	860	31,61[29,86-33,39]
Причины, непосредственно связанные с ВИЧ-инфекцией, в т. ч.:	818	30,06[28,34-31,82]
- ВИЧ-инфекция без туберкулеза	234	28,61[25,53-31,84]
- ВИЧ-инфекция с туберкулезом	584	71,39 [68,16-74,47]
Причины, условно связанные с ВИЧ-инфекцией, в т. ч. болезни:	874	32,12 [30,37-39,91]
- нервной системы	66	7,55[5,89-9,51]
- органов пищеварения	212	24,26[21,45-27,24]
- системы кровообращения	256	29,29[26,29-32,43]
- органов дыхания	283	32,38[29,28-35,59]
- новообразования	57	6,59[4,98-8,37]
Итого	2721	100

Анализ многолетней динамики смертности ВИЧ-инфицированных, связанных со всеми причинами, в сопоставлении с заболеваемостью населения ВИЧ-инфекцией выявил рост смертности со среднегодовым темпом 45,9 % на фоне роста заболеваемости со среднегодовым темпом 38,6 % (Рисунок 3.4). Показатель смертности на 100 тысяч населения увеличился с 0,07 в 1998 г. до 44,18 в 2016 г., заболеваемости - с 0,07 до 122,2. Корреляционный анализ выявил сильную достоверную связь между общей смертностью ВИЧ-инфицированных и заболеваемостью ВИЧ-инфекцией ( $r = 0,84 \pm 0,14$ ).

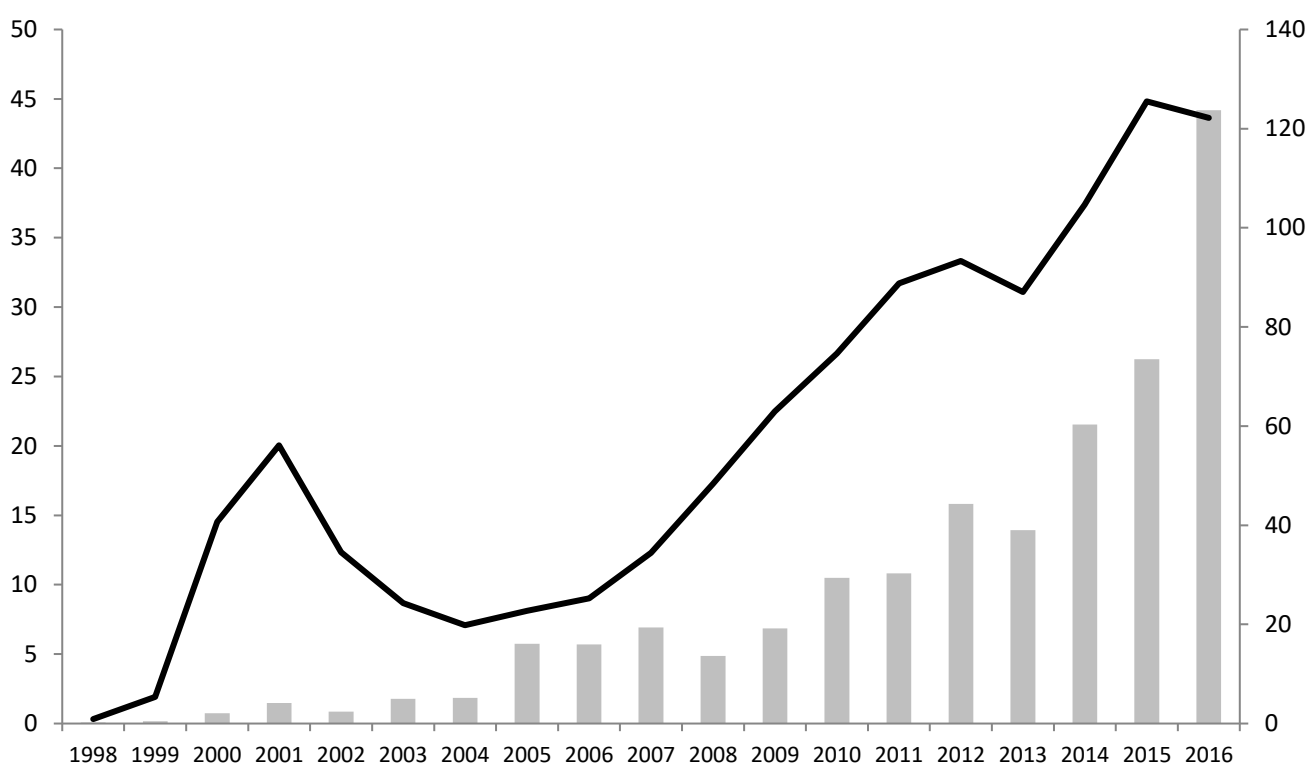


Рисунок 3.4 Многолетняя динамика общей смертности среди ВИЧ-инфицированных (столбцы) и заболеваемости ВИЧ-инфекцией (кривая линия)

По оси абсцисс – годы, по оси ординат – смертность на 100 тыс. (слева) и заболеваемость на 100 тыс. (справа)

Оценка многолетней динамики смертности ВИЧ-инфицированных от причин, непосредственно и условно связанных с ВИЧ-инфекцией, не выявила принципиальных различий между этими характеристиками (Рисунок 3.5). На

протяжении всего изучаемого периода смертность от этих групп причин была примерно одинаковой. Среднегодовой темп прироста смертности в первом случае составил 36,5 %, во втором – 37,2 %. Коэффициенты корреляции между смертностью от причин, непосредственно и условно связанных с ВИЧ-инфекцией, с одной стороны, и заболеваемостью ВИЧ-инфекцией, с другой, составили соответственно  $0,84 \pm 0,14$  и  $0,82 \pm 0,15$ . Эти данные указывают, что неинфекционные болезни ВИЧ-инфицированных, которые в случае летального исхода пациентов формально не считаются связанными с ВИЧ-инфекцией, все же могут оказаться в ряде случаев следствием ВИЧ-инфекции.

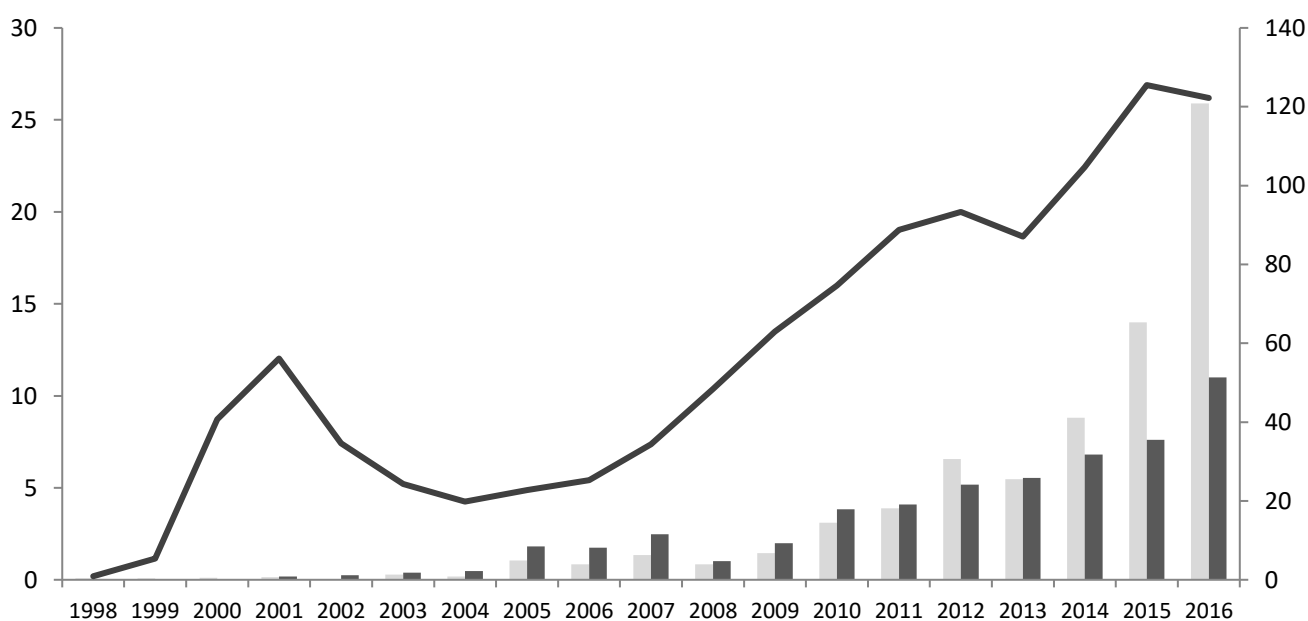


Рисунок 3.5 Многолетняя динамика смертности, непосредственно связанной с ВИЧ-инфекцией (светлые столбцы), условно связанной с ВИЧ-инфекцией (темные столбцы), и заболеваемости ВИЧ-инфекцией (кривая линия).

По оси абсцисс – годы, по оси ординат – смертность на 100 тыс. (слева) и заболеваемость на 100 тыс. (справа)

Сравнительный анализ многолетней динамики смертности непосредственно от ВИЧ-инфекции при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза показал (Рисунок 3.6), что между смертностью от коинфекции и заболеваемостью

ВИЧ-инфекцией коэффициент корреляции составил  $0,84 \pm 0,14$ , между смертностью от моноинфекции и заболеваемостью ВИЧ-инфекцией -  $0,72 \pm 0,19$ .

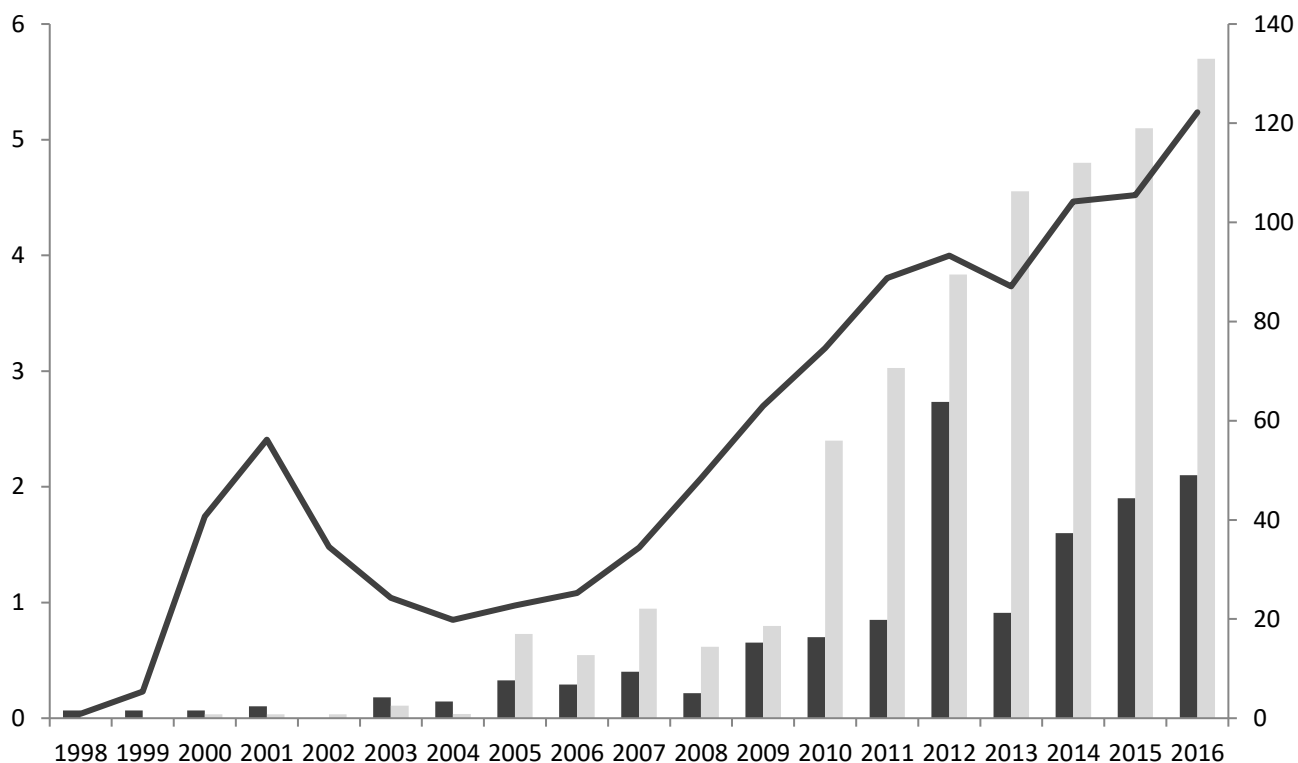


Рисунок 3.6 Многолетняя динамика смертности среди ВИЧ-инфицированных при наличии сопутствующего туберкулеза (светлые столбцы) и его отсутствии (темные столбцы) и заболеваемости ВИЧ-инфекцией (кривая линия)

По оси абсцисс – годы, по оси ординат – смертность на 100 тыс. (слева) и заболеваемость на 100 тыс. (справа).

В процессе кросс-корреляционного анализа было установлено, что коэффициенты корреляции между смертностью ВИЧ-инфицированных от всех причин, от причин, непосредственно связанных с ВИЧ-инфекцией, и от причин, условно связанных с ВИЧ-инфекцией, с одной стороны, и заболеваемостью ВИЧ-инфекцией, с другой, оказались максимальными при сдвиге показателей заболеваемости по отношению к смертности влево на 5 – 6 лет, достигая значений  $0,90 \pm 0,10$  -  $0,94 \pm 0,08$ . Эти данные косвенно указывают на среднюю



продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных на изучаемой территории при анализе ситуации за 15 лет.

Выборочный дифференцированный анализ продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных, умерших непосредственно от инфекции (от момента установления диагноза ВИЧ-инфекции) при наличии и отсутствии туберкулеза показал (Таблица 3.6), что средний срок жизни пациентов с моноинфекцией составила  $6,8 \pm 0,3$  года, тогда как с ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом - лишь  $5,0 \pm 0,3$  года, т. е. на 1,8 года меньше ( $p < 0,05$ ). При этом продолжительность жизни коинфицированных, которым диагноз туберкулеза был поставлен при жизни и осуществлялось его лечение, в среднем составил  $5,6 \pm 0,5$  лет, тогда как тех, кому диагноз туберкулеза был поставлен посмертно, - лишь  $4,0 \pm 0,4$  года, т. е. на 1,6 лет меньше ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.6 Продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза

Группа пациентов	Продолжительность жизни от установления диагноза ВИЧ-инфекции
Умершие от ВИЧ при отсутствии сопутствующего туберкулеза (n=112)	$6,8 \pm 0,3$ года
Умершие от ВИЧ при наличии сопутствующего туберкулеза (n=109), в т.ч.	$5,0 \pm 0,3$ года
- ВИЧ-инфицированные, у которых туберкулез выявлен при жизни (n=68)	$5,6 \pm 0,5$ года
- ВИЧ инфицированные, у которых туберкулез выявлен после смерти (n=41)	$4,0 \pm 0,4$ года

Таким образом, за 17-летний период регистрации заболеваемости ВИЧ-инфекцией на изучаемой территории 31,6 % ВИЧ-инфицированных погибло от внешних причин, 30,1 % - от причин, непосредственно связанных с ВИЧ-

инфекцией, 32,1 % - от заболеваний различных органов и систем, условно связанных с ВИЧ-инфекцией. В 6,2 % случаев причины смерти были не установлены. Среди умерших от причин, непосредственно связанных с ВИЧ-инфекцией, 71,4 % были больны туберкулезом.

Между смертностью ВИЧ-инфицированных от причин, непосредственно связанных с инфекцией и от неинфекционных болезней, и заболеваемостью ВИЧ-инфекцией выявлена достоверная статистическая связь, особенно выраженная при смещении заболеваемости относительно смертности влево на 5 – 6 лет.

По данным выборочного анализа летальных случаев за 2013-2016 гг. средняя продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных, умерших непосредственно от ВИЧ-инфекции, составила в случае моноинфекции  $6,8 \pm 0,3$  года, при сопутствующем туберкулезе -  $5,0 \pm 0,3$  года.

## ГЛАВА 4. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

### 4.1. Эффективность комплексной этиологической диагностики на выявление микобактерий туберкулеза из мокроты у больных с клиническими симптомами, подозрительными на туберкулез

Решением региональной центральной врачебной контрольной комиссии (ЦВКК) туберкулез установлен 178 (49,4%) пациентам из 360 обследованных с клиническими симптомами, подозрительными на туберкулез: доказанный – 167 больным (у 155 больных выявлен возбудитель, у 12 диагноз подтвержден результатами аутопсии); вероятный - в 11 случаях. Коллегиальное комиссионное решение об установлении диагноза туберкулеза без достоверных маркеров базировалось на традиционных критериях: характерной клинико-лучевой картине специфического воспаления, анамнестических данных и, у ряда пациентов, пробной противотуберкулезной терапии. Остальным 182 больным было установлено альтернативное заболевание (50,6%). Таким образом, туберкулез был установлен каждому второму больному ВИЧ-инфекцией с жалобами или изменениями в легких подозрительными на специфическое воспаление.

В таблице 4.1 представлен нозологический ряд окончательных диагнозов, обследованных пациентов. Наиболее часто туберкулез приходилось дифференцировать с бактериальной пневмонией, реже с бронхитом. СПИД-индикаторные поражения легких встречались значительно реже, только в 3,6% наблюдений.

Таблица 4.1 Окончательные диагнозы обследуемых больных

Заболевания	N	%	CD4+лимфоциты медиана (M± SD)
Туберкулез	178	49,4	82 (132,5±108,1)
Альтернативные заболевания:	182	50,6	200 (225,4±162,3)
СПИД-индикаторные (кроме ТБ):	13	3,6	37,5 (68,7±55,6)
-пневмоцистная пневмония	5		
-ЦМВ-инфекция	2		
- криптококкоз	3		
- церебральный токсоплазмоз+ИП*	1		
- микобактериоз	1		
- прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия+ИП	1		
Не СПИД-индикаторные:	169	46,9	200 (246,9±159,1)
- бактериальная пневмония	71		
- бронхит	78		
- сепсис	15		
-ОРВИ	5		
Всего:	360	100	120 (184,4±142,6)

Примечание:\*ИП – интерстициальная пневмония.

В таблице 4.2 представлена социально-клиническая характеристика больных ВИЧ+ТБ. Социальный портрет пациентов с установленным диагнозом туберкулеза оказался крайне неблагоприятным (94,3% были неработающими в трудоспособном возрасте, 89,3% пациентов имели в анамнезе или сохраняли наркопотребление, 37,1% ранее находились в местах лишения свободы). Подавляющее большинство пациентов имели выраженный иммунодефицит (медиана CD4+лимфоцитов – 82 клетки/мкл), так у 78,1% больных количество CD4-клеток не превышало 200/мкл, что, безусловно, отразилось на клинической характеристике пациентов. На момент госпитализации у 17,9% больных

состояние было расценено как тяжелое, в 20,2% развился туберкулезный менингоэнцефалит, в 8,4% случаев помимо туберкулеза регистрировали другие СПИД-индикаторные заболевания. Самыми частыми сопутствующими заболеваниями отмечены хронические вирусные гепатиты, маркеры которых выявлены у 93,2% больных, при этом практически у каждого четвертого пациента установлен цирроз печени.

Таблица 4.2 Социальная и клиническая характеристика больных ВИЧ+ТБ

Показатели	ВИЧ+ТБ; N=178	
	n	%
Мужчины	107	60,1
Средний возраст, годы	38,8±4,8	-
Не работают в трудоспособном возрасте	168	94,3
МЛС*	66	37,1
ПИН**	143	80,3
Больных с CD4 менее 200 клеток/мкл	139	78,1
Гемоглобин	111,0±26,1	-
Индекс массы тела	20,5±3,2	-
HBV и/или HCV	166	93,3
Цирроз печени	41	23,0
ТБ менингоэнцефалит	36	20,2
СПИД-индикаторные заболевания, помимо ТБ	15	8,4
Состояние удовлетворительное	4	2,1
Состояние средней степени тяжести	139	78,0
Состояние тяжелое	32	17,9
*МЛС –места лишения свободы **ПИН –потребитель инъекционных наркотиков.		

*Информативность различных методов детекции МБТ у больных ВИЧ-инфекцией.*

МБТ из мокроты выявлены методом люминесцентной микроскопии (ЛМ) у 43; молекулярно-генетическими методами (МГМ) - у 127; посевом на жидкие среды (ЖС) у 104; посевом на плотные среды (ПС) у 108 из 178 пациентов с коинфекцией.

В таблице 4.3 представлены результаты анализа, характеризующего информативность различных методов по обнаружению микобактерий из мокроты у больных ВИЧ-инфекцией. Выявлено, что при высокой специфичности всех методов (более 98,9%), наилучшую чувствительность показали молекулярно-генетические (71,3%), при этом чувствительность люминесцентной микроскопии была чрезвычайно низкой (24,2%). Лучшие результаты по чувствительности продемонстрировали молекулярно-генетические методы, которые оказались даже чувствительнее, чем культуральные. В целом точность детекции МБТ методом ПЦР и роста возбудителя на питательных средах была сопоставима (0,85 для МГМ; 0,79 для посева на жидкие среды и 0,81 для посева на плотные среды соответственно). Применяя все методы двукратно, МБТ удалось выявить у 87,1% (n=155) больных коинфекцией (точность полного алгоритма составила 0,93).

Таблица 4.3 Клиническая информативность различных методов выявления микобактерий туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Показатели теста	Микроскопия	МГМ	Посев на ЖС	Посев на ПС	Сумма методов
Se	24,2%	71,3%	58,4%	60,7%	87,1%
Sp	98,9%	98,9%	99,5%	99,5%	99,5%
LR+	22,0	64,9	106,4	110,4	158,5
LR-	0,77	0,29	0,41	0,39	0,13
PV+	0,95	0,98	0,99	0,99	0,99
PV-	0,57	0,78	0,71	0,72	0,88
Точность	0,62	0,85	0,79	0,81	0,93

МГМ – молекулярно-генетический метод; ЖС – жидкие среды; ПС – плотные среды

ROC-анализ точности методов также подтверждает и наглядно демонстрирует полученные результаты (Рисунок 4.1). Наименьшая площадь под ROC-кривой отмечена у ЛМ ( $0,62\pm 0,3$ ), что значительно меньше, чем под кривой молекулярно-генетических и культуральных методов, площадь которых схожа ( $0,85\pm 0,22$  для МГМ,  $0,79\pm 0,25$  для посева на ЖС и  $0,81\pm 0,24$  для посева на ПС). У алгоритма этиологической диагностики в целом площадь под ROC-кривой составила  $0,93\pm 0,15$ , что говорит о высокой эффективности обследования в целом.

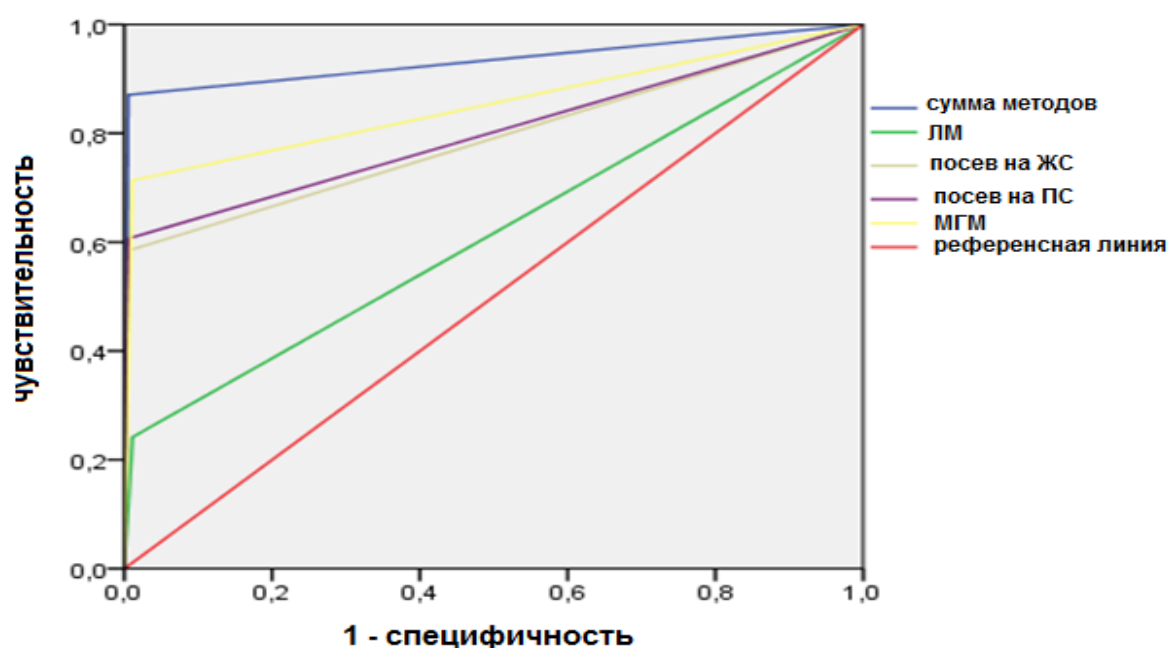


Рисунок 4.1 ROC-кривая для различных методов выявления МБТ у больных ВИЧ-инфекцией (ЛМ – люминесцентная микроскопия, ЖС- жидкие среды, ПС – плотные среды, МГМ – молекулярно-генетические методы)

*Информативность выявления МБТ у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от выраженности иммуносупрессии.*

Для изучения информативности выявления МБТ у больных коинфекцией в зависимости от иммуносупрессии пациенты были разделены на пять подгрупп: первую - (ВИЧ+ТБ-1) составили 65 пациентов (36,5%), у которых количество CD4+лимфоцитов было менее 50 клеток/мкл; вторую - (ВИЧ+ТБ-2) - 39 пациентов (21,9%) - CD4+лимфоциты – 51-100 клеток/мкл; третью - (ВИЧ+ТБ-3) – 34 пациента (19,1%) – CD4+лимфоциты 101-200 клеток/мкл; четвертую - (ВИЧ+ТБ-4) – 25 пациентов (14,1%) – CD4+лимфоциты от 201-350 клеток/мкл и пятую подгруппу (ВИЧ+ТБ-5) – 15 пациентов (8,5%) у которых число CD4+лимфоцитов было более 350 клеток/мкл.

При проведении сравнительного анализа частоты выявления МБТ из мокроты у больных с различным уровнем иммунодефицита достоверных различий между группами ни по одному из методов, также как и суммы методов, не получено (Рисунки 4.2 - 4.7). При этом отмечено, что у больных с иммуносупрессией менее 100 клеток/мкл, выявить КУМ методом микроскопии удавалось практически в два раза чаще, чем у пациентов с большим числом CD4-клеток. Но из-за небольшого числа пациентов с положительным результатом значимых различий не получено.

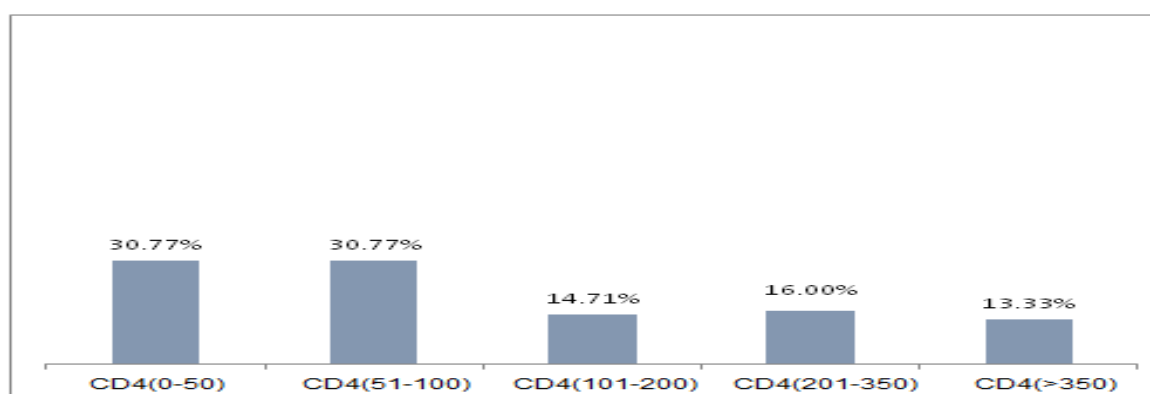


Рисунок 4.2 Частота выявления КУМ методом люминесцентной микроскопии в зависимости от количества CD4+лимфоцитов (клеток/мкл) у больных ВИЧ-инфекцией,  $p > 0,05$  между группами



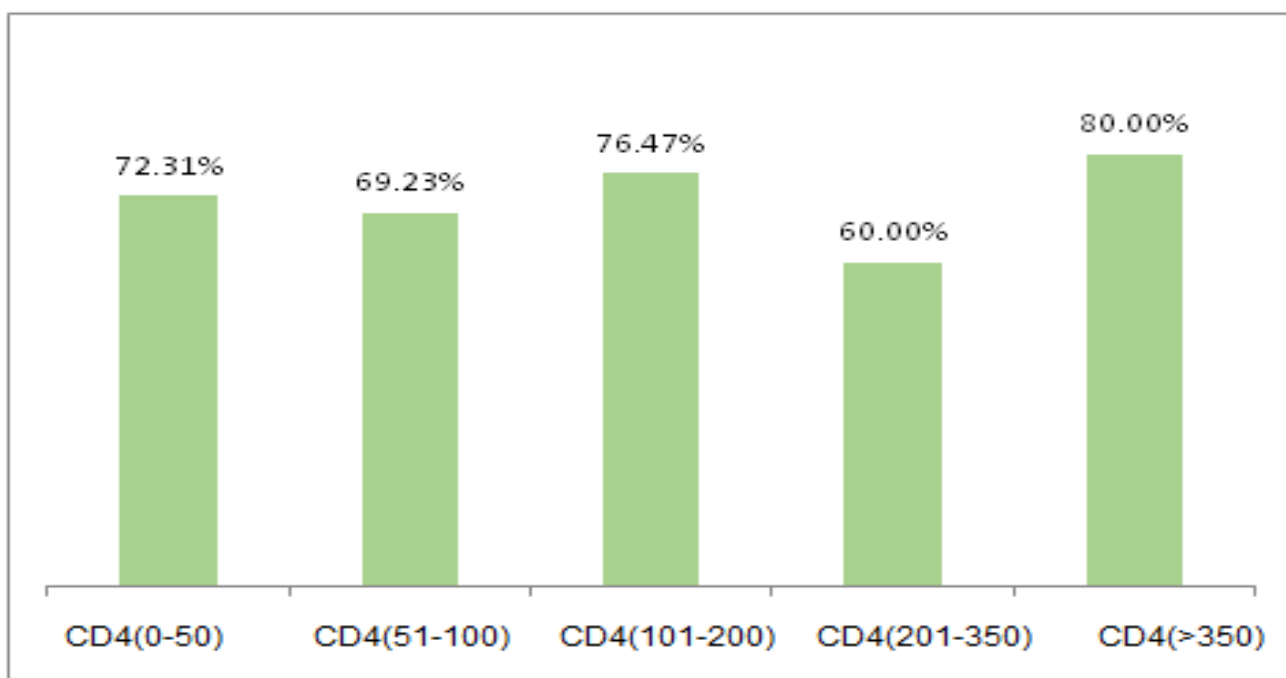


Рисунок 4.3 - Частота выявления МБТ молекулярно-генетическими методами в зависимости от количества CD4+лимфоцитов (клеток/мкл) у больных ВИЧ-инфекцией,  $p > 0,05$  между группами

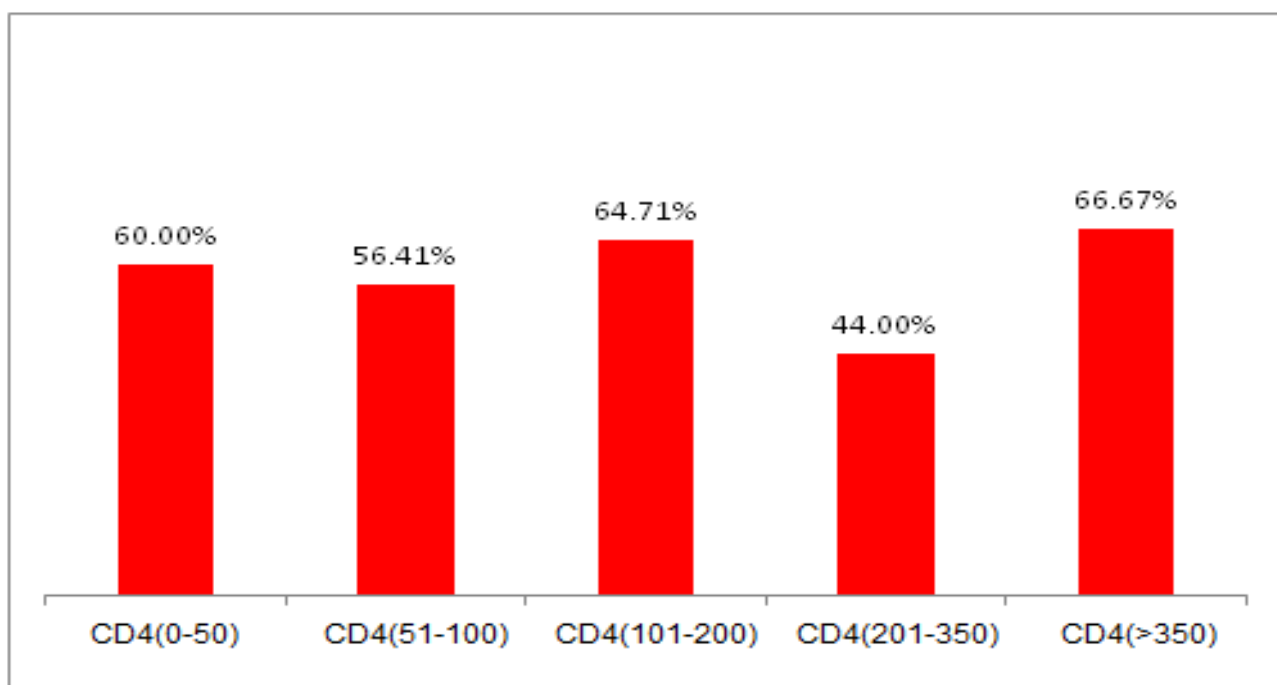


Рисунок 4.4 - Частота выявления МБТ методом посева на жидкие среды в зависимости от количества CD4+лимфоцитов (клеток/мкл) у больных ВИЧ-инфекцией,  $p > 0,05$  между группами

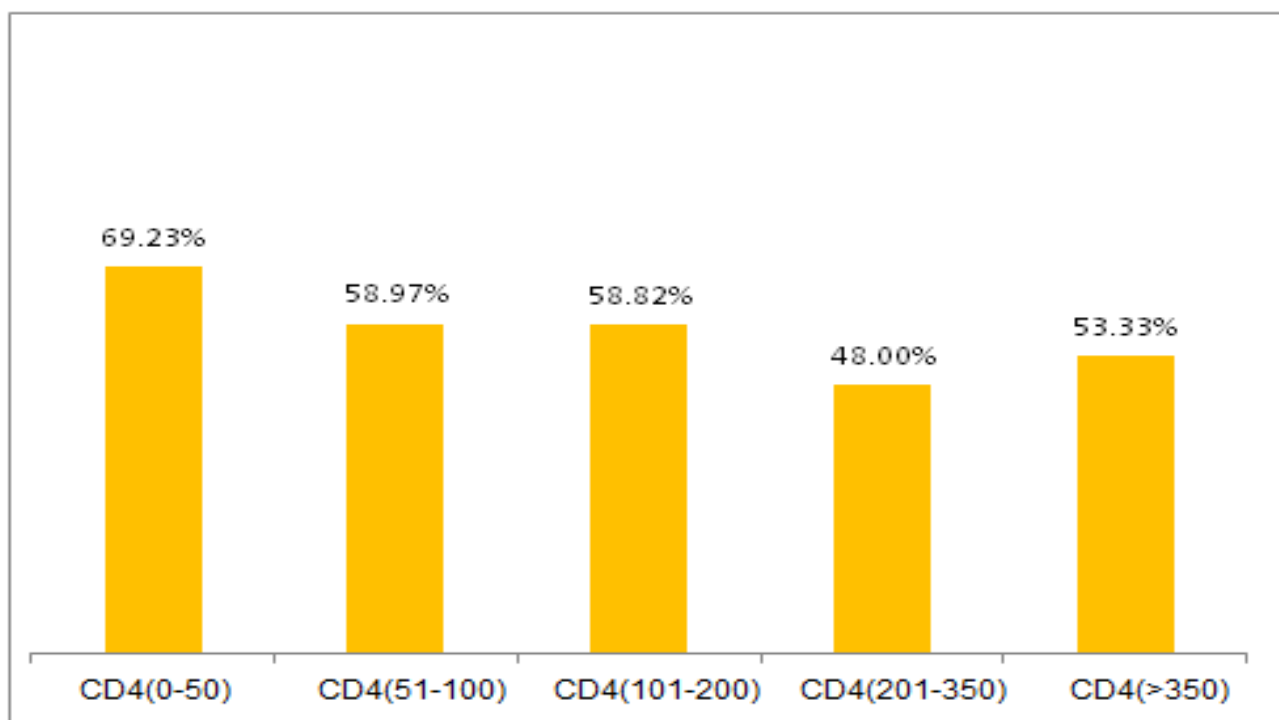


Рисунок 4.5 - Частота выявления МБТ методом посева на плотные среды в зависимости от количества CD4+лимфоцитов (клеток/мкл) у больных ВИЧ-инфекцией,  $p > 0,05$  между группами

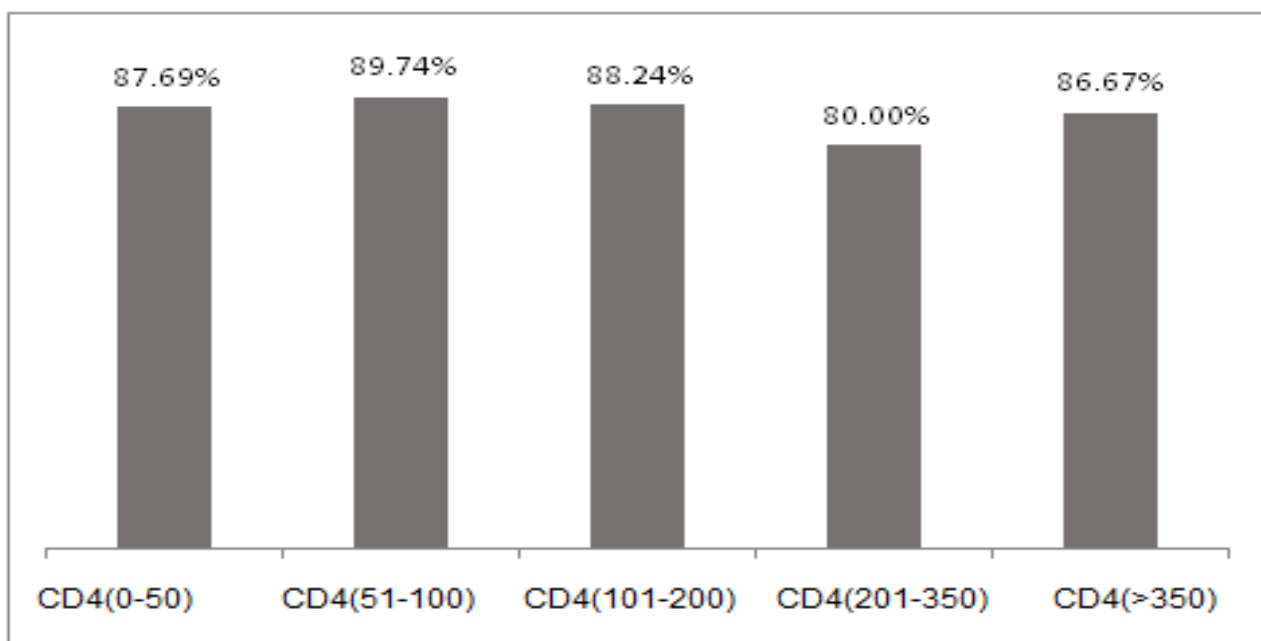


Рисунок 4.6 - Частота выявления МБТ в зависимости от количества CD4+лимфоцитов (клеток/мкл) у больных ВИЧ-инфекцией при использовании всего алгоритма этиологической диагностики (суммы методов),  $p > 0,05$  между группами.

*Совпадение последовательных исследований на выявление МБТ культуральным и молекулярно-генетическим методами.*

Из 104 случаев туберкулеза с положительными результатами посева на жидкие среды совпадение двух последовательных исследований составило 82,2% (n=86), а дискордантность - 17,8% (n=18). Первый анализ показал положительный результат в 91,4% (у 95 пациентов). Повторный анализ усилил диагностическую ценность метода на 8,6% (у 9 пациентов).

Из 127 случаев туберкулеза с положительными результатами детекции МБТ молекулярно-генетическим методом совпадение двух последовательных исследований составило 77,1% (n=98), а дискордантность - 22,8% (n=29). Первый анализ показал положительный результат в 92,9% (у 118 пациентов) Повторный анализ усилил диагностическую ценность МГМ на 7,1% (у 9 пациентов).

*Период установления диагноза.*

Длительность диагностики туберкулеза, при выполнении описанного алгоритма обследования, составила 9 дней по медиане ( $12,6 \pm 9,4$  дней). У 73,5% (n=131) пациентов диагноз установлен в первые три дня после обращения (по результатам микроскопии и МГМ), что, безусловно, является чрезвычайно ценным как с клинической, так и эпидемиологической точки зрения. Медиана получения положительных результатов посева на жидкие среды составила 17 дней ( $19,6 \pm 9,8$ ), а на плотные – 33 дня ( $32,3 \pm 10,7$  дней).

*Сравнительный анализ частоты выявления МБТ фенотипическими методами у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом.*

Проведен анализ выявления МБТ классическими фенотипическими методами (люминесцентной микроскопией и посевом на плотные среды) у пациентов с моноинфекцией туберкулеза (n=354) и ВИЧ+ТБ(n=178) (сплошная выборка больных с установленным диагнозом за 12 месяцев).

У больных без ВИЧ-инфекции выявить кислотоустойчивые микобактерии люминесцентной микроскопией удавалось достоверно чаще (32,8%; n=116 и 24,2%; n=43 соответственно;  $p=0,032$ ), а информативность культуральной

диагностики оказалась сопоставимой у больных туберкулезом вне зависимости от ВИЧ-статуса (57,1%; n=202 и 60,7%; n=108 соответственно; p>0,05) (Рисунок 4.7).

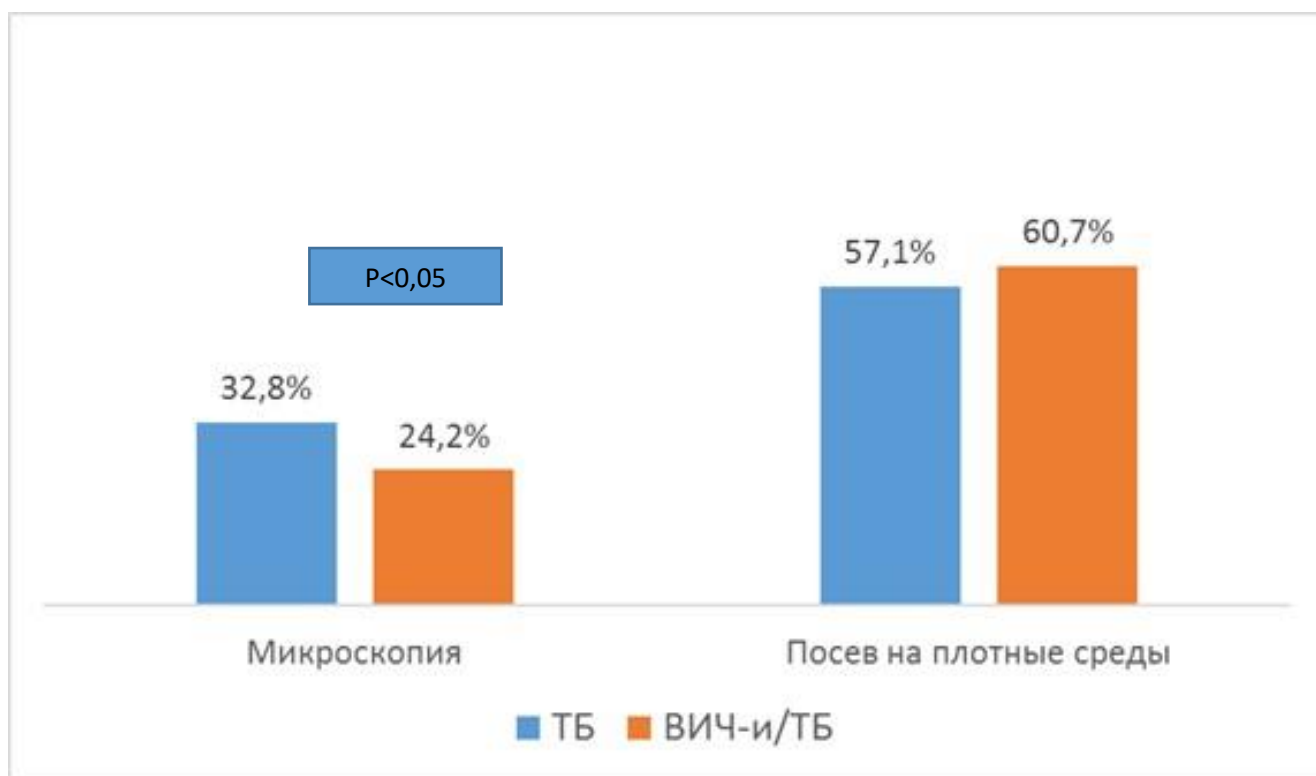


Рисунок 4.7- Частота выявления МБТ фенотипическими методами у больных туберкулёзом в зависимости от ВИЧ-статуса

*Сравнительный анализ массивности бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом.*

Учитывая небольшое количество больных с положительным результатом микроскопии для увеличения статистической мощности небольших групп положительные результаты микроскопии, указанные точным числом, объединили с группой оцененных как 1+. Результаты анализа представлены в таблицах 4.4-4.5.

Таблица 4.4 - Массивность бактериовыделения по мазку мокроты у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом

Нагруженность мазков КУМ	ТБ		ВИЧ+ТБ		Достоверность различий( p)
	n	%	n	%	
1+	53	45,7	22	51,2	0,427
2+	21	18,1	12	27,9	0,115
3+	42	36,2	9	20,9	0,100
Всего	116	100	43	100	

Таблица 4.5 - Массивность бактериовыделения методом посева на плотные среды у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом

КОЭ	ТБ		p	ВИЧ+ТБ	
	n	%	n	%	
1+	77	38,1	78	72,2	0,000*
2+	58	28,7	14	12,9	0,002*
3+	64	33,2	16	14,9	0,002*
Всего	202	100	108	100	

Примечание: \*- различия достоверны.

Достоверных различий по нагруженности мазков мокроты КУМ у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом не выявлено. Однако, при анализе роста культуры отмечено, что массивное бактериовыделение (3+) у больных без ВИЧ-инфекции встречалось более чем в два раза чаще, чем у больных ко-инфекцией (33,2 и 14,6% соответственно, различия достоверные). У больных ВИЧ-инфекцией преобладающим было скудное бактериовыделение (в 72,2% случаев).

Из 354 больных с моноинфекцией у 113 человек алгоритм обследования включал помимо традиционных методов выявления МБТ еще и ускоренные (посев на жидкие среды и молекулярно-генетические). Это позволило провести

сравнительный анализ чувствительности различных тестов на выявление МБТ в зависимости от ВИЧ-статуса пациента (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 - Чувствительность различных методов выявления МБТ у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса

Методы выявления МБТ	ВИЧ+ТБ (n=178)			ТБ (n=113)			Достоверность различий( p)
	Тест+ (n)	Тест- (n)	Se	Тест+ (n)	Тест- (%)	Se	
ЛМ	43	135	24,2	43	70	38,1	p=0,008*
МГМ	127	51	71,3	74	39	65,5	p=0,355
Посев на ЖС	104	74	58,4	73	40	64,6	p=0,240
Посев на ПС	108	70	60,7	71	42	62,8	p=0,623
Сумма методов	155	23	87,1*	81	32	71,2	p=0,002*

Примечание: \*- различия достоверны.

Выявлено, что чувствительность каждого из методов не имела различий у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом (за исключением люминесцентной микроскопии, посредством которой чаще удавалось выявить КУМ у больных с моноинфекцией). Однако, при использовании всего алгоритма в целом по сумме методов выявить возбудителя из мокроты у ВИЧ-инфицированных пациентов удавалось достоверно чаще (в 87,1 и 71,2% случаев соответственно).

#### 4.2. Спектр первичной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса

Тест определения ЛУ МБТ (тест лекарственной чувствительности, ТЛЧ) методом последовательных разведений на плотной питательной среде

Левенштейна-Йенсена получен у 108 больных коинфекцией ВИЧ+ТБ и 197 больных моноинфекцией туберкулеза (у 100 и 97,5% от числа больных с положительным посевом).

Чувствительность ко всем определяемым препаратам была сохранена только у 19,5% (n=23) больных ВИЧ+ТБ и у 43,2% (n=85) больных ТБ (p=0,0001). В таблицах 4.7-4.8 представлены частота встречаемости и спектр ЛУ МБТ у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса.

Таблица 4.7 Характеристика лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса

Вид ЛУ	ВИЧ+ТБ		ТБ		p
	n	%	n	%	
Монорезистентность (без устойчивости к R)	7	5,9	23	11,6	0,09
Полирезистентность	5	4,2	7	3,5	0,75
ЛУ к R (без устойчивости к H)	2	1,6	0	0	0,06
МЛУ (как минимум H+R), включая ШЛУ	71	60,1	82	41,6	0,001 *
- в т.ч. H+R+офлоксацин	14	11,8	23	11,6	0,96
- в т.ч. H+R +аминогликозид	9	7,6	7	3,5	0,11
- в т.ч. ШЛУ	9	7,6	8	4,0	0,17
Всего больных с ТЛЧ	118	100	197	100	-

Примечание: R – рифампицин; H – изониазид; ЛУ - лекарственная устойчивость; ВИЧ+ТБ - ВИЧ-инфекция/туберкулез; ТБ - туберкулез; МЛУ- множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ - широкая лекарственная устойчивость; ТЛЧ - тест лекарственной чувствительности; \* - разница достоверная.

Выявлено, что устойчивость к рифампицину ассоциировалась с устойчивостью к изониазиду у всех больных с ТБ и в 97,2% случаев у больных

ВИЧ+ТБ. Отмечен колоссально высокий уровень первичной МЛУ МБТ в обеих группах, при этом доля ВИЧ-инфицированных пациентов с МЛУ-ТБ оказалась практически на треть больше, чем у лиц без ВИЧ-инфекции (60,2 и 41,6%,  $p < 0,001$ ). Практически в два раза чаще регистрировали ШЛУ МБТ среди ЛЖВ, однако, ввиду небольшого числа случаев в абсолютных числах, достоверных различий не получено (7,63 и 4,06%,  $p > 0,05$ ).

Таблица 4.8 Частота встречаемости устойчивости МБТ к отдельным противотуберкулезным препаратам в зависимости от ВИЧ-статуса

Препарат, к которому выявлена ЛУ	ВИЧ+ТБ		ТБ		p
	n	%	n	%	
Изониазид	83	70,34	103	52,28	0,0016*
Рифампицин	73	61,86	82	41,62	0,005*
Этамбутол	57	48,31	50	25,38	0,0001*
Офлоксацин	27	22,88	24	12,18	0,0126 *
Канамицин	19	16,10	22	11,17	0,2082
Этионамид	33	27,97	32	16,24	0,0128,*
ПАСК	13	11,02	13	6,60	0,1677
Всего больных с ТЛЧ	118	100	197	100	-

*Примечание:* ПАСК - парааминосалициловая кислота; ТЛЧ - тест лекарственной чувствительности; \* - разница достоверная.

При сравнительном анализе устойчивости МБТ к отдельным препаратам практически по каждому препарату (исключая канамицин и ПАСК) выявлены достоверные различия по частоте встречаемости в группах сравнения. Особенно настораживает выявленный уровень ЛУ к офлоксацину, как маркеру неблагоприятного исхода при лечении МЛУ-ТБ [126]. По нашим данным устойчивость к препарату фторхинолонового ряда была выявлена у 22,9% больных ВИЧ+ТБ и у 12,2% больных ТБ ( $p < 0,05$ ).



*Сравнительный анализ спектра лекарственной устойчивости МБТ у больных коинфекцией ВИЧ+ТБ при фенотипических и молекулярно-генетических методах тестирования.*

Среди 178 больных коинфекцией (ВИЧ+ТБ) МБТ выявлены методом люминесцентной микроскопии (ЛМ) у 43 пациентов; молекулярно-генетическими методами (МГМ) - у 127; посевом на среду Левенштейна-Йенсена у 108; посевом на жидкие среды - у 104.

Лекарственная устойчивость МБТ методом последовательных концентраций на жидких питательных средах в автоматизированной системе учета роста микроорганизмов ВАСТЕС MGIT 960 была определена у 104 больных ВИЧ+ТБ. Среди тестируемых лекарственная устойчивость к пиразинамиду была отмечена у 38 (36,5%) больных ВИЧ+ТБ (на плотных питательных средах тестирование не проводится). Одновременно устойчивость к рифампицину, изониазиду, офлоксацину, этамбутолу была определена на плотных и жидких питательных средах у 93 пациентов. Отмечено совпадение устойчивости к офлоксацину на плотных и жидких средах во всех случаях. Дискордантные результаты получены по рифампицину – у 1; по этамбутолу – у 2; по изониазиду - у 3 больных.

Генетического материала было достаточно для выявления мутаций, ответственных за устойчивость к противотуберкулезным препаратам, лишь у 72 из 127 (56,6%) пациентов с положительным результатом выявления ДНК МБТ. Одновременно ЛУ МБТ к рифампицину и изониазиду была тестирована фенотипическими (методом последовательных разведений на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена) и молекулярно-генетическим методом у 61 больного.

Совпадение результатов определения ЛУ к изониазиду отмечено у 53 (86,8%) больных, в 8 наблюдениях отмечена дискордантность результатов: в 3 случаях выявлена устойчивость к изониазиду, определяемая фенотипически, при сохраненной чувствительности молекулярно-генетическим методом, и в 5 случаях

выявлена чувствительность к изониазиду, определяемая фенотипически при регистрации устойчивости молекулярно-генетическим методом.

Совпадение результатов определения ЛУ к рифампицину отмечено у 54 (88,5%) больных, в 7 наблюдениях отмечена дискордантность результатов: в 5 случаях выявлена устойчивость к рифампицину, определяемая фенотипически при сохраненной чувствительности молекулярно-генетическим методом и в 2 случаях выявлена чувствительность к рифампицину, определяемая фенотипически при регистрации устойчивости молекулярно-генетическим методом.

Полученные данные согласуются с большинством исследований посвященных дискордантности различных методов определения ЛУ МБТ, которые показывают невысокую частоту расхождения результатов ТЛЧ по отношению к изониазиду и рифампицину.

#### **4.3. Диагностическая и прогностическая значимость гемокультивирования крови для выявления микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулезный сепсис**

Обследование для выявления микобактерий в крови выполнено 159 больным ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулезный сепсис.

Культуральное исследование крови для выявления микобактерий назначалось при наличии следующих клинических критериев: тяжелое состояние больного и/или лихорадка выше 38,5 С при выявлении изменений в легких, расцененных рентгенологом как подозрительные на туберкулез, или отсутствие четко визуализируемых изменений в легких на рентгенограмме органов грудной клетки. Помимо исследования крови всем больным проводилась исследование мокроты согласно описанному алгоритму в главе «Материалы и методы». Наблюдение за больными продолжалось до 01.01.2016 г. (72 недели).

### Характеристика пациентов.

Решением региональной центральной врачебной консультативной комиссии (ЦВКК) туберкулез был установлен 71 (67,1%) пациенту от числа обследованных для выявления микобактерий в крови: доказанный - 67 больным (у 62 выявлен возбудитель, у 6 диагноз подтвержден результатами аутопсии); вероятный - в 3 случаях.

При исследовании мокроты тремя методами МБТ или ее генетический материал были выявлены у 59 больных (83,1%): методом микроскопии у 21 (29,5%); методом ПЦР у 38 (53,5%); культуральным методом у 49 (69,0%) пациентов. Несмотря на более высокую чувствительность культуральных методов выявления МБТ, в 5 случаях ДНК МБТ в мокроте выявляли при отрицательных или неинформативных результатах посева.

Положительный результат посева крови на микобактерии получен в 19 наблюдениях (11,9% от числа тестируемых): у 18 человек обнаружен рост *M. tuberculosis complex* (25,3% от числа больных туберкулезом) и у одного больного – *Mycobacterium avium complex* (0,6% от числа тестируемых).

Проведен анализ различий среди больных туберкулезом с положительным и отрицательным результатами гемокультуры. Основную группу (ОГ) составили 18 пациентов с наличием туберкулезной микобактериемии, группу сравнения (ГС) – 53 человека без бактериемии. Пациентов основной группы условно признаем, как больных с туберкулезным сепсисом (термин не академический).

Характеристики пациентов на момент тестирования представлены в табл. 4.9.

Таблица 4.9 - Общая характеристика пациентов в группах сравнения

Характеристика пациента	ОГ	ГС
1	2	3
Женщины	6 (33,3%)	23 (43,4%)
Мужчины	12 (66,7%)	30 (56,6%)
Возраст, годы ± SD	32,92±3,76	34,17±3,41

1	2	3
Медиана CD4+клеток/мкл	38	92
Больных с CD4 менее 100 клеток/мкл	15 (83,3%)	27 (50,9%)
Гемоглобин M± SD*	90,11±14,7	105,5±18,8
Индекс массы тела M± SD*	21,37±3,44	21,2±2,9
МЛС** последние 5 лет	5 (27,7%)	14 (26,4%)
ПИН***	13 (72,2%)	44 (81,5%)
HBV и/или HCV	17 (94,4%)	48 (88,9%)
ТБ менингоэнцефалит	3 (16,6%)	6 (11,1%)
Состояние удовлетворительное	-	3 (5,7%)
Состояние средней степени тяжести	13 (72,9%)	44 (83,0%)
Состояние тяжелое	5 (27,8%)	6 (11,3%)
МБТ+, мазок мокроты	4 (22,2%)	17 (31,5%)
ДНК МБТ+, из мокроты	8 (44,4%)	30 (55,5%)
МБТ+, культура из мокроты	15 (83,3%)	37 (68,5%)
МБТ+ любым методом из мокроты	15 (83,3%)	43 (79,6%)

\*M-среднее значение; SD-стандартное отклонение.

\*\*МЛС –места лишения свободы

\*\*\*ПИН –потребитель инъекционных наркотиков

#### *Сравнительный анализ выявления МБТ в крови и в мокроте.*

В мокроте МБТ одним из трех методов этиологического обследования на туберкулез удалось выявить у подавляющего большинства пациентов в группах сравнения (83,3 и 79,6% соответственно). Однако, быстрыми методами (ПЦР и люминесцентной микроскопией) только у половины больных (44,4 и 55,5% соответственно). Достоверных различий по частоте выявления МБТ в мокроте у больных с туберкулезным сепсисом и без него выявить не удалось. Таким образом, среди больных с положительной гемокультурой в большинстве случаев выявить возбудителя удавалось из мокроты, а положительный анализ крови стал самостоятельным критерием этиологического подтверждения диагноза только у трех пациентов (16,6%).

### *Базовые предикторы МБТ-бактериемии.*

Потенциальными предикторами положительного результата гемокультуры были выбраны: пол; возраст; факт потребления инъекционных наркотиков; факт нахождения в МЛС в последние 5 лет; количество CD4+лимфоцитов на момент развития туберкулеза; индекс массы тела; тяжесть состояния; лейкоцитоз более  $10 \times 10^9/\text{л}$ ; лейкопения менее  $3 \times 10^9/\text{л}$ ; развитие туберкулезного менингоэнцефалита.

Распределение больных по полу и возрасту в группах достоверно не отличалось. Различий в доле пациентов, заразившихся ВИЧ при употреблении инъекционных наркотиков, и больных, страдавших хроническими вирусными гепатитами, среди пациентов сравниваемых групп, также выявлено не было. Не было различий и по частоте регистрации туберкулезного менингоэнцефалита, как наиболее значимого критерия, связанного с неблагоприятным исходом у больных коинфекцией.

При построении корреляционной матрицы (использовали непараметрический коэффициент Гамма) выявлена связь наличия бактериемии с тяжестью состояния больного ( $r=0,56$ ), а также наличия лейкоцитоза или лейкопении ( $r=0,56$ ) и иммуносупрессии менее 100 клеток/мкл ( $r=0,52$ ) (Рисунок 4.8).

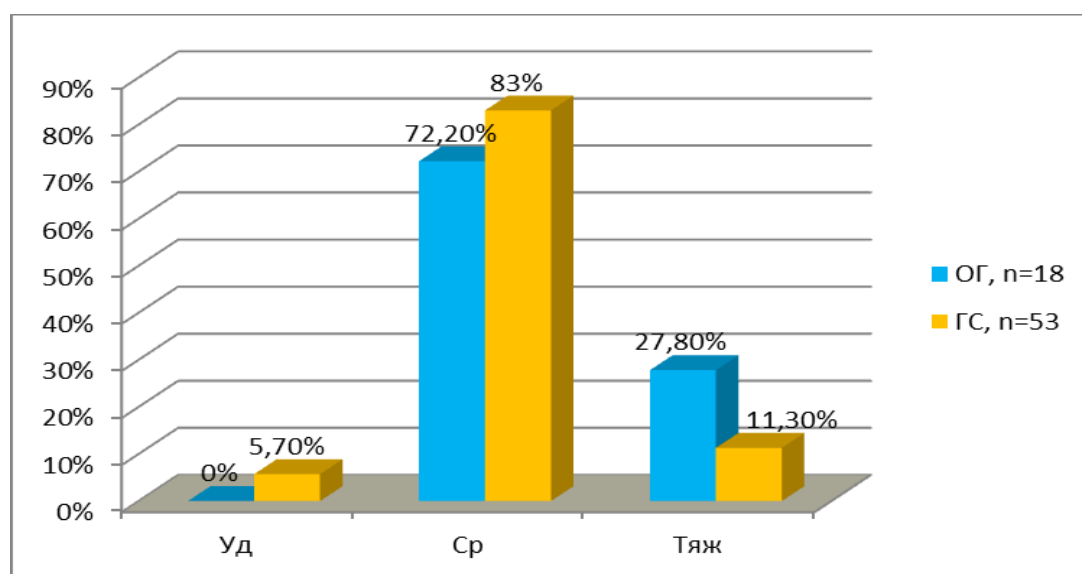


Рисунок 4.8 Распределение больных групп сравнения в зависимости от тяжести состояния на момент госпитализации

Дискриминантный анализ показал, что вероятность обнаружения МБТ в крови тесно не связана с каким-то одним анализируемым критерием и зависит от комплексной информации о пациенте. Однако, анализ таблиц сочтенных частот выявил, что наиболее значимым предиктором обнаружения МБТ в мокроте являются степень иммуносупрессии и анемия.

Исходное количество CD4+лимфоцитов значительно различалось в группах сравнения (38 и 92 клеток/мкл по медиане в ОГ и ГС). Среди больных с глубоким иммунодефицитом (CD4 - менее 100 клеток/мкл) больных с туберкулезным сепсисом было достоверно больше (ХИ-квадрат=5,83, с.с.=1,  $p=0,016$ ,  $p<0,05$ ). Отмечена тесная корреляционная связь между этими лабораторными критериями ( $r=-0,656$ ). Уровень в 100 клеток/мкл был определен посредством поиска наиболее значимого порога.

Вторым статистически значимым фактором, связанным с бактериемией, оказалась анемия. Так, среди больных с положительной гемокультурой число лиц с уровнем гемоглобина менее 90 г/л (был выбран порог, который согласно классификации соответствует анемии средней степени тяжести) встречалось достоверно чаще, чем среди пациентов группы сравнения (Хи-квадрат=5,67, степень свободы=1,  $p=0,017$ ,  $p<0,05$ ). Отмечена отрицательная корреляция между анемией и обнаружением МБТ в крови ( $r=-0,585$ ). При попытке смещения выбранного порога гемоглобина до 95 г/л выявленная зависимость стала еще более показательной (Хи-квадрат=11,64, с.с.=1,  $p=0,00065$ ,  $p<<0,05$ ;  $r=-0,745$ )

*Выживание в группах сравнения (72 недели наблюдения).*

В обеих группах наблюдали чрезвычайно высокий уровень летальности. За период наблюдения в группе больных с бактериемией умерло 13 (72,2%), а в группе сравнения 28 (52,8%) человек.

Проведен анализ выживаемости по методу Каплан-Мейера (Рисунок 4.9). Первый квартиль выживаемости для групп сравнения составил 39 дней для ОГ и 93 для ГС, а медиана 59 и 318 дней соответственно. Выявлено, что кривые выживаемости для групп сравнения статистически различаются ( $p<0,05$ ).

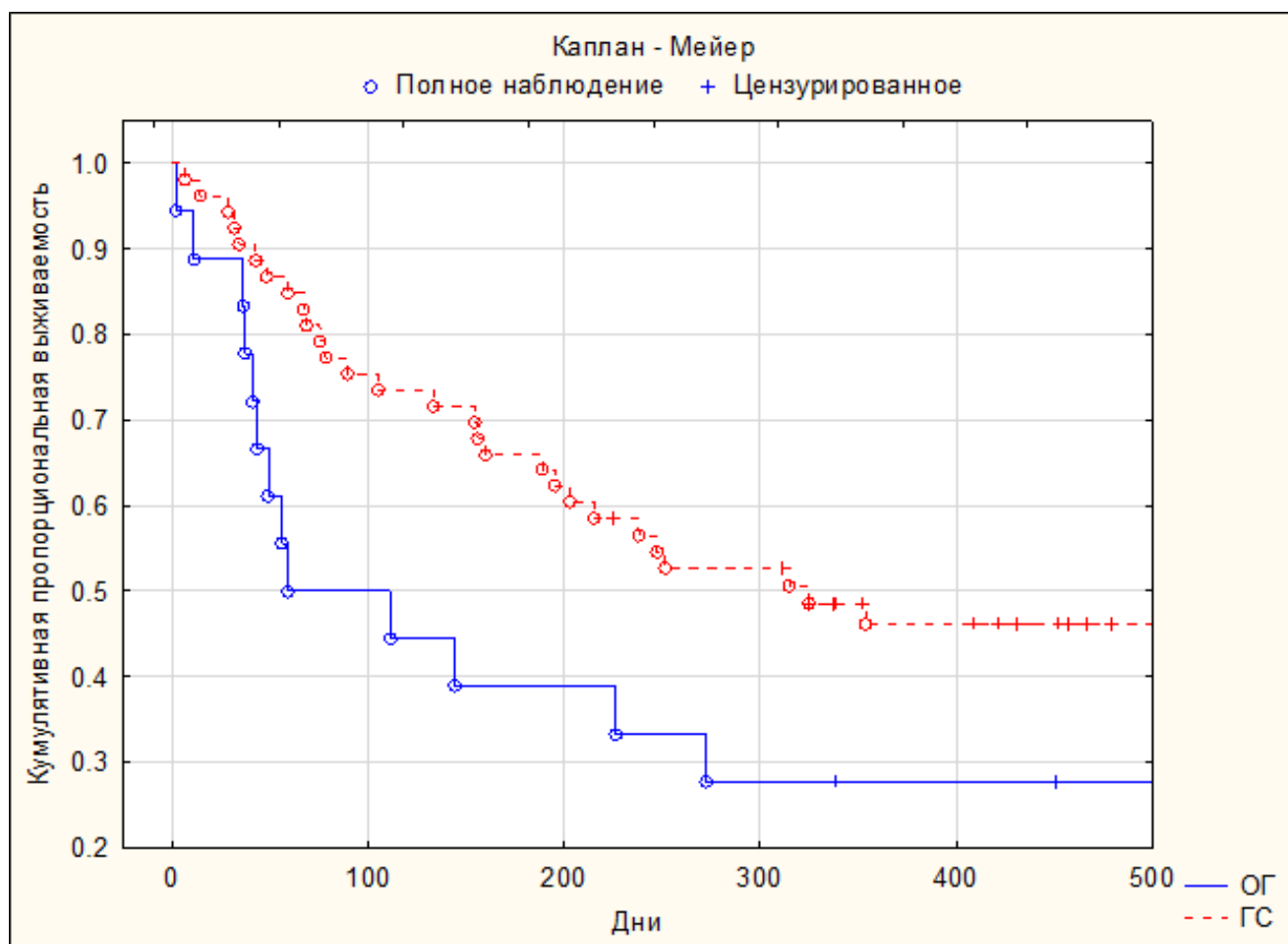


Рисунок 4.9 Кривые выживаемости по методу Каплан-Мейера для групп сравнения

Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на сепсис микобактерии в кровотоке выявили у 11,9 % тестируемых (у 25,3% от числа больных с туберкулезом).

## **ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ РОЛИ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ, КАК ИСТОЧНИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЗАРАЖЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ**

### **5.1. Оценка эпидемиологической опасности больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в сравнении с больными монотуберкулезом, по массивности бактериовыделения и доле в структуре *M. tuberculosis* вирулентного генотипа *Beijing***

Ранее (глава 4) мы установили, что из мокроты больных ВИЧ+ТБ, по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами, МБТ выделяются в меньшем количестве. На этом основании можно было бы предположить, что больные ВИЧ+ТБ по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами менее заразны как источники туберкулезной инфекции. Между тем очевидно, что контагиозность той или иной инфекции зависит не только от количества выделяемых возбудителей, но и от их патогенного потенциала. Иными словами, для оценки эпидемиологической значимости больных как источника туберкулезной инфекции, видимо, следует учитывать не только количество выделяемого возбудителя, но и вирулентность МБТ. Одним из косвенных признаков вирулентности МБТ может быть доминирование в структуре МБТ, изолированных от больных, генотипа *Beijing*. Известно, что этот вариант возбудителя отличается повышенной вирулентностью и высокой трансмиссивностью [34]. Эти свойства особенно характерны для субтипа В0/W148 генотипа *Beijing*, который, по оценке некоторых авторов, может в десятки раз более эффективно, чем другие варианты МБТ, передаваться от человека к человеку.



Цель фрагмента работы явилась оценка потенциальной роли больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, как источника туберкулезной инфекции в сравнении с больными монотуберкулезом по степени массивности бактериовыделения и доле в структуре *M. tuberculosis* вирулентного генотипа *Beijing*.

При генотипировании МБТ с применением тест-системы «Амплитуб-Beijing» оказалось (Таблица 5.1), что при ВИЧ+ТБ частота выделения генотипа *Beijing* составила 93,7 % [69,7 – 99,8], тогда как при монотуберкулезе – лишь 70,6 % [61,5-78,7] ( $\chi^2 = 6,9$ ;  $p = 0,009$ ). К генотипам *non-Beijing* и микст-генотипам (*Beijing+ non-Beijing*) относилось небольшое количество культур.

Таблица 5.1 Распределение *Mycobacterium tuberculosis*, изолированных от больных коинфекцией и монотуберкулезом, по основным генотипам (исследование с помощью тест-системы Амплитуб-Beijing)

Генотипы	Количество штаммов				$\chi^2$ ; p
	коинфекция (n 16)		монотуберкулез (n 116)		
	абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]	
<i>Beijing</i>	15	93,7 [69,7-99,8]	82	70,6 [61,5-78,7]	6,9; 0,009
<i>Non-Beijing</i>	1	6,2 [0,1-30,2]	29	17,68 [12,1- 24,4]	4,06; 0,04
<i>Beijing + non- Beijing</i>	0	0	5	4,3 [1,4-9,7]	0,15 0,69

При дополнительном генотипировании методами MIRU-VNTR 64 штаммов МБТ, выделенных от больных ВИЧ-ТБ, обнаружены генотипы *Beijing*, *LAM*, *Ural* и микст-генотипы (Таблица 5.2). Доля генотипа *Beijing* составила 92,1 % [82,7-

97,4], тогда как генотипов *LAM* и *Ural* - лишь 3,1 [0,3-10,8] и 4,6 % [0,9-13,0] соответственно. Доля микст-генотипов оказалась равной 14,0 % [6,6-25,0]. При этом в выборке генотипа *Beijing* в 37,2 % случаев был выявлен субтип B0/W148, считающийся наиболее вирулентным. В структуре микст-генотипов доля B0/W148 составила 77,7 %.

Таблица 5.2 Распределение *Mycobacterium tuberculosis*, изолированных от больных ко-инфекцией по основным генотипам (исследование методами MIRU-VNTR)

Генотипы	Количество штаммов (n = 64)	
	абс.	% [95% ДИ]
<i>Beijing</i>	59	92,1 [82,7-97,4]
в т. ч. субтип B0/W148	22	37,2 [25,0-50,8]
<i>LAM</i>	2	3,1 [0,3-10,8]
<i>Ural</i>	3	4,6 [0,9-13,0]
Микст-генотипы	9	14,0 [6,6-25,0]
в т. ч. с субтипом B0/W148	7	77,7 [39,9-97,1]

Преобладание генотипа *Beijing*, в т. ч. Субтипа B0/W148, в структуре МБТ, изолированных от больных ВИЧ+ТБ, указывает, что больные ВИЧ инфекцией, по-видимому, в силу своего иммунодефицита, с одной стороны, наиболее подвержены воздействию высоковирулентных эпидемических генотипов возбудителя туберкулеза, а с другой, обеспечивают селекцию эпидемического варианта МБТ. Косвенным доказательством того, что в организме больных ВИЧ+ТБ могут персистировать МБТ повышенной вирулентности, являются работы ряда авторов, свидетельствующих о высокой вирулентности других бактерий, выделяемых от ВИЧ-инфицированных. Так, Л.Ю. Отдушкина [21] изучила микробиоценоз фекалий у 68 ВИЧ-инфицированных и 45 ВИЧ-негативных детей в возрасте от 1 мес. до 3 лет. У всех ВИЧ-инфицированных и у

ВИЧ-негативных детей в 100 % случаев высевался *Enterococcus faecalis*. Изучение биологических свойств энтерококков позволило установить, что культуры, изолированные от ВИЧ-инфицированных детей, обладали более выраженными факторами агрессии. Количество штаммов энтерококков, обладающих липазной активностью, в основной группе было в 2,5 раза больше (22 %), чем в группе сравнения (9 %), а ДНКазная активность была присуща только энтерококкам, выделенным от ВИЧ-инфицированных детей (3 %). В 6 раз чаще в кишечном содержимом ВИЧ-позитивных детей определялись гемолизин-продуцирующие штаммы энтерококков. О.В. Шеховцова и Е.В. Шаталова [47] изучили структуру популяций *Pseudomonas aeruginosa* по признакам вирулентности в условиях иммуносупрессии организма. Эксперименты выполнены на мышах линии СВА. Для создания иммуносупрессии в организме животных выбрана модель термического ожога III степени. На фоне глубокой иммуносупрессии у животных наблюдалась высокая микробная обсемененность селезенки и отмечалась выраженная прямая корреляционная связь между уровнем иммуносупрессии и непрерывным увеличением особей с признаками вирулентности ( $r = 0,981 \pm 0,090$ ) в популяциях псевдомонад.

Таким образом, несмотря на меньшее количество выделяемых *M. tuberculosis* больными ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, по сравнению с больными монотуберкулезом, коинфицированные, по-видимому, могут представлять более высокую эпидемиологическую опасность как источник туберкулезной инфекции в связи с повышенной вирулентностью выделяемых микобактерий.

## **5.2. Оценка возможности заражения туберкулезом ВИЧ-инфицированных в медицинских организациях по данным обращаемости пациентов за медицинской помощью до и после выявления у них туберкулеза и частоты контаминации микобактериями туберкулеза больничной среды**

Как было отмечено в обзоре литературы, нередко заражение туберкулезом происходит в медицинских организациях (МО). При этом установлено, что основными факторами риска внутрибольничного туберкулеза как среди пациентов, так и медицинских работников является «контакт» с больным туберкулезом и неудовлетворительный противоэпидемический режим МО, сопровождающийся широкой циркуляцией МБТ в больничной среде, что выявляется, в частности, с помощью исследования смывов с окружающих предметов на ДНК МБТ в полимеразной цепной реакции (ПЦР). Не исключено, что и ВИЧ-инфицированные могут заражаться туберкулезной инфекцией в условиях тех МО, которые они посещают.

Цель фрагмента работы – изучить обращаемость ВИЧ-инфицированных за медицинской помощью до и после выявления у них туберкулеза и частоту контаминации микобактериями туберкулеза производственной среды медицинских организаций.

Из общего количества заболевших туберкулезом в поликлинике центра СПИД были выявлены 47,9 % пациентов [ДИ = 40,2 - 55,7], тогда как в стационаре инфекционной больницы для лечения ВИЧ-инфицированных, поликлинике общего профиля, соматическом и хирургическом стационаре - лишь 24,2, 18,9 и 8,8 % [ДИ = 18,0 - 31,4; 13,3 - 25,6 и 5,0 - 14,2] соответственно, т. е. в 1,9, 2,5 и 5,6 раз меньше ( $\chi^2 = 19,5; 30,6; 61,5$  соответственно,  $p = 0,0005$  во всех случаях).

Среди пациентов, у которых туберкулез был выявлен в поликлинике центра СПИД, в 85,1 % случаев [ДИ = 75,5 - 92,1] основанием для подозрения на туберкулез было наличие клинических симптомов (кашель, температура и др.), в

14,8 % [ДИ = 7,9 - 24,4] - результат флюорографического обследования ( $\chi^2 = 77,4$ ,  $p = 0,0005$ ). В поликлинике общего профиля, соматическом и хирургическом стационарах на долю случаев, выявленных по данным флюорографии, пришлось 25,0 % [ДИ = 16,3 - 35,3], по наличию клинических симптомов – 75,0 % [ДИ = 64,6 - 83,6] ( $\chi^2 = 42,0$ ,  $p = 0,0005$ ).

ВИЧ-инфицированные до и после выявления туберкулеза наиболее часто обращались за медицинской помощью в поликлинику центра СПИД (Таблица 5.3). До выявления туберкулеза среднегодовая кратность посещения ВИЧ-инфицированными специализированной поликлиники составила 1300 на 1000 пациентов, что было в 43 – 130 выше частоты посещения поликлиники общего профиля (10), госпитализации в стационар инфекционной больницы для лечения ВИЧ-инфицированных (40), соматический и хирургический стационары (30) ( $p < 0,05$  во всех случаях). После выявления туберкулеза среднегодовая кратность посещения ВИЧ-инфицированными специализированной поликлиники составила 1600, что оказалось в 5,9 - 228,6 раз выше, чем поликлиники общего профиля (7), госпитализации в противотуберкулезный стационар для лечения ВИЧ-инфицированных (40), соматический и хирургический стационары ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Таблица 5.3 Среднегодовой показатель частоты посещения ВИЧ-инфицированными разных медицинских организаций до и после выявления туберкулеза (на 1000 ВИЧ-пациентов)

Медицинская организация	Среднегодовой показатель частоты посещения ВИЧ-инфицированными медицинскими организациями (на 1000 ВИЧ-пациентов)	
	до выявления туберкулеза	после выявления туберкулеза
1	2	3
Поликлиники центра СПИД	1300	1600

1	2	3
Стационар инфекционной больницы для лечения ВИЧ-инфицированных	40	0
Противотуберкулезный стационар	0	268
Поликлиника общего профиля	10	7
Соматические и хирургические стационары	30	20

По результатам ПЦР-исследований максимальная частота контаминации ДНК МБТ больничной среды обнаружена в поликлинике центра СПИД, где доля положительных смывов составила 42,8 % [ДИ = 26,3 - 60,6] (Таблица 5.4). Генетический материал МБТ выделялся со стен, пола, дверей и оборудования туалета (в 100 % случаев [ДИ = 15,8-100]), стен, пола и дверей кабинетов врачей и коридора (в 58,3 % [ДИ = 27,6 - 84,8]), мебели (в 33,3 % [ДИ = 9,9 - 65,1]), медицинских приборов и спецодежды персонала (в 22,2 %) [ДИ = 2,8 - 60,0]). Достоверных различий между показателями загрязненности отдельных объектов не обнаружено ( $\chi^2$  колебался от 0,32 до 2,39, p – от 0,12 до 0,73).

Таблица 5.4 Результаты исследования проб с поверхности рабочей среды различных медицинских организаций на наличие ДНК микобактерий туберкулеза

МО	Объекты	Кол-во проб	Выделена ДНК МБТ	
			абс.	% [ДИ]
1	2	3	4	5
Поликлиника Центра СПИД	Стены, пол, двери	12	7	58,3 [27,6-84,8]
	Мебель	12	4	33,3 [9,9-65,1]
	Медицинские приборы, спецодежда	9	2	22,2 [2,8-60,0]
	Стены, пол, оборудование туалета	2	2	100 [15,8-100]
	Всего	35	15	42,8 [26,3-60,6]

1	2	3	4	5
Противотуберкулезный стационар	Стены, пол, двери	97	15	15,4 [9,8-24,2]
	Мебель	47	2	4,2 [0,5-14,5]
	Медицинские приборы, спецодежда	40	1	2,5 [0,06-13,1]
	Стены, пол, оборудование туалета	22	2	9,09 [1,1-14,6]
	Всего	206	20	9,7 [6,0-14,6]
Стационар инфекционной больницы для лечения ВИЧ-инфицированных	Стены, пол, двери	24	2	8,3 [1,0-26,9]
	Мебель	16	1	6,2 [0,1-30,2]
	Медицинские приборы, спецодежда	10	0	0
	Стены, пол, оборудование туалета	10	0	0
	Всего	60	3	5,0 [1,0-13,9]
Поликлиника общего профиля	Стены, пол, двери	5	0	0
	Мебель	2	0	0
	Медицинские приборы, спецодежда	3	0	0
	Стены, пол, оборудование туалета	5	0	0
	Всего	15	0	0

В противотуберкулезном стационаре ДНК МБТ в целом выявлялась в 9,7 % проб [ДИ = 6,0 - 14,6, т. е. достоверно реже, чем в поликлинике центра СПИД ( $\chi^2 = 23,9$ ,  $p = 0,0005$ ). Контаминированными были стены, пол и оборудование в туалете (в 15,4 % случаев [ДИ = 9,8 - 24,2]), стены, пол и двери кабинетов врачей и коридора (в 9,0 % [ДИ = 1,1 - 14,6]), мебель (в 4,2 % [ДИ = 0,5 - 14,5]), медицинские приборы и спецодежда (в 2,5 % [ДИ = 0,06 - 13,1]) при отсутствии

статистически значимых различий между показателями ( $\chi^2$  колебался от 0,06 до 3,4,  $p$  – от 0,06 до 1,0). В то же время в целом показатель ДНК-контаминации больничной среды был достоверно выше в терапевтическом отделении (22,3 % [ДИ = 13,6 - 33,3]), где находились на лечении больные туберкулезом легких, чем в приемно-диагностическом (5,0 % [ДИ = 1,04 - 13,9]), где у значительной части пациентов выявлялась патология нетуберкулезной этиологии, и хирургическом (1,4 % [ДИ = 0,04 - 7,7]), где соблюдался строгий дезинфекционно-стерилизационный режим ( $\chi^2 = 5,92$  и  $11,79$ ,  $p = 0,01$  и  $0,001$  соответственно).

В стационаре инфекционной больницы, осуществляющем лечение больных ВИЧ-инфекцией, частота положительных проб на ДНК МБТ составила 5,0 % [ДИ = 1,0 - 13,9], т. е. достоверно ниже, чем в поликлинике центра СПИД ( $\chi^2 = 18,2$ ,  $p = 0,0005$ ). В поликлинике общего профиля все смывы оказались отрицательными.

Преимущественное обращение за медицинской помощью ВИЧ-инфицированных до и после выявления у них туберкулеза в поликлинику центра СПИД и повышенный уровень контаминации больничной среды этого учреждения ДНК МБТ указывают, что в условиях специализированной поликлиники имеются условия для внутрибольничного инфицирования возбудителем туберкулеза. Этому может способствовать отсутствие в учреждении разделения потоков ВИЧ-инфицированных без туберкулеза и с туберкулезом. Кроме того, согласно СанПиН 2.1.3.1375-03СП, дезинфекционный режим поликлиники центра СПИД приравнен к дезинфекционному режиму поликлиники общего профиля. Очевидно, что необходимо решение организационных вопросов, направленных на ограничение посещения коинфицированными поликлиники центра СПИД, разделение потоков ВИЧ-инфицированных и больных с коинфекцией, а также введение в учреждении противотуберкулезного дезинфекционного режима. Помимо этого важно иметь возможность быстрой этиологической диагностики туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией с подозрительными симптомами, изолировать его и как можно быстрее начать лечение. Это поможет уменьшить резервуар микобактериальной инфекции в МО не фтизиатрического профиля и семье пациента, так как



общепризнано, что наиболее опасными в эпидемиологическом отношении являются больные туберкулезом бактериовыделители, которые еще не знают о своём заболевании.

Таким образом, ВИЧ-инфицированные до и после выявления туберкулеза наиболее часто обращаются за медицинской помощью в поликлинику центра СПИД, реже - в другие медицинские организации. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных наиболее часто выявляется в поликлинике центра СПИД, реже в поликлинике общего профиля, отделении инфекционной больницы для лечения ВИЧ-инфицированных, соматическом и хирургическом стационарах.

По данным молекулярно-генетических исследований смывов с объектов производственной среды разных медицинских организаций максимальная контаминация ДНК микобактерий туберкулеза выявлена в поликлинике центра СПИД, в меньшей степени - в противотуберкулезном стационаре и стационаре инфекционной больницы для лечения больных ВИЧ-инфекцией. В поликлинике общего профиля ДНК микобактерий туберкулеза не выявлено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ многолетней динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией и туберкулезом населения Пермского края за 1998-2016 гг. показал, что заболеваемость ВИЧ-инфекцией имеет тенденцию к росту со среднегодовым темпом 38,6%, а туберкулезом – к стабилизации. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, стала регистрироваться с 2005 г., при этом ее показатель возрос с 1,1 на 100 тыс. в 2005 г. до 24,4 в 2016 г. Указанные показатели и тенденции соответствуют ситуации в РФ в целом, где количество больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом (ВИЧ+ТБ), ежегодно увеличивается на 10 - 15 % [17, 46].

До настоящего времени нет однозначного мнения относительно того, какая из двух названных инфекций является первичной [122]. В научной литературе единичны сведения относительно того, через какой временной промежуток ВИЧ-инфицированные заболевают туберкулезом или, напротив, больные туберкулезом инфицируются ВИЧ, то такие сведения. В процессе кросс-корреляция при сдвиге показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией по отношению к туберкулезу влево нами было установлено, что при опережении заболеваемости ВИЧ-инфекцией на 4-7 лет коэффициент корреляции оказался достоверным, составив соответственно  $0,60 \pm 0,19$ ;  $0,66 \pm 0,17$ ;  $0,64 \pm 0,18$ ;  $0,7 \pm 0,17$ . Если же первичным рассматривать туберкулез, то никакой связи его с ВИЧ-инфекцией при любых вариантах сдвигов не прослеживается. Следовательно ВИЧ-инфекция, как правило, первична по отношению к туберкулезу.

Анализ амбулаторных карт больных коинфекцией выявил, что у 69,5% [66,7-72,1] пациентов первичный диагноз ВИЧ-инфекции предшествовал первичному диагнозу туберкулеза, у 30,4% [27,7-33,1] – диагнозы ВИЧ-инфекции и туберкулеза были выставлены в течение года и лишь у 0,2% [0,02-0,6] диагноз туберкулеза предшествовал диагнозу ВИЧ-инфекции. При этом средний срок возникновения туберкулеза после ВИЧ-инфицирования (в случаях разницы между

постановкой диагнозов год и более) составил  $6,4 \pm 0,1$  года. Средний срок развития туберкулеза после ВИЧ-инфекции среди пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, оказался равным  $7,7 \pm 1,4$  года, тогда как среди не проходящих - лишь  $5,9 \pm 0,8$  года ( $p < 0,05$ ).

В последние годы отмечено перераспределение заболеваемости ВИЧ-инфекцией и ВИЧ+ТБ на более старшие возрастные группы. Причины этой тенденции не ясны. Анализ возрастной структуры заболеваемости ВИЧ+ТБ населения Пермского края с 2005 г. (год регистрации первых случаев коинфекции) по 2016 г. показал, что если в 2005-2006 гг. группой максимального риска заболеваемости ВИЧ+ТБ и ВИЧ-инфекцией были лица 25-29 лет, то в 2013-2016 гг. – 30-34 года. Средний возраст заболевших ВИЧ+ТБ и ВИЧ-инфекцией увеличился с  $27,0$  [95 % ДИ =  $25,0-33,0$ ] и  $25,4$  [ $25,1-26,0$ ] года в 2005 г. до  $35,1$  [ $34,1-35,8$ ] и  $34,8$  [ $33,1-35,7$ ] в 2016 г. ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

Анализируя все возможные причины мы пришли к заключению, что скорее всего перераспределение заболеваемости ВИЧ-инфекцией, а вслед и ВИЧ+ТБ на более старший возраст в последние годы связано с тем, что на начальном этапе развития эпидемии ВИЧ-инфекции (2000-е годы) наиболее уязвимые группы населения (наркопотребители, лица с множественными половыми связями) были вовлечены в эпидемический процесс будучи молодыми. В дальнейшем ВИЧ-инфекцией стали болеть не только молодые люди этих групп, но и ранее не инфицированные лица данной когорты населения, но уже в более старшем возрасте.

Среди вторичных (оппортунистических) патологических состояний у больных ВИЧ-инфекцией фигурируют различные заболевания, но главным образом туберкулез [84]. В этой связи представляет интерес вопрос о влиянии туберкулеза на продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных. В целом за 1998-2016 гг. на изучаемой территории умер 2721 ВИЧ-инфицированный. Среди умерших от причин, непосредственно связанных с ВИЧ-инфекцией, 71,4% [68,2-74,7] были больны туберкулезом. Анализ продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных непосредственно от инфекции

(от момента установления диагноза ВИЧ-инфекции) при наличии и отсутствии туберкулеза показал, что в когорте умерших средний срок жизни пациентов с моноинфекцией составила  $6,8 \pm 0,3$  года, тогда как с ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом - лишь  $5,0 \pm 0,3$  года, т. е. на 1,8 года меньше ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследования эффективности комплексной этиологической диагностики на выявление микобактерий туберкулеза из мокроты у больных с клиническими симптомами, подозрительными на туберкулез, дают понять, что:

- ВИЧ-инфицированные больные с туберкулезом, выявленные по скринингу четырех клинических симптомов, имеют значительно более выраженную иммуносупрессию, чем пациенты с альтернативным диагнозом с теми же симптомами (медиана CD4-клеток: 82 и 200/мкл соответственно);

- предложенный алгоритм обследования, который включал двукратное исследование мокроты тремя методами (микроскопия, МГМ и посев на жидкие и плотные среды), продемонстрировал чувствительность у больных коинфекцией (ВИЧ+ТБ) в 87,1 % случаев;

- не отмечено связи между частотой выявления микобактерий из мокроты больных ВИЧ-инфекцией и количеством CD4+лимфоцитов ни по одному из методов, однако, для люминесцентной микроскопии отмечена тенденция по лучшей результативности для группы больных с глубоким иммунодефицитом (при CD4 менее 100 клеток/мкл);

- повторный анализ посева на жидкие среды и для выявления ДНК МБТ (МГМ) усилили диагностическую ценность каждого из методов на 8,6 и 7,1% соответственно;

- используя тесты, доступные для лабораторий медицинских учреждений общего профиля (микроскопия и МГМ) с самых ранних этапов обследования, у 73,5 % больных диагноз туберкулеза можно установить в течение 2-3 дней от момента обращения за помощью;

- у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции чаще удавалось выявить КУМ методом люминесцентной микроскопии, чем у пациентов с коинфекцией (32,8 и 24,2% соответственно), а чувствительность остальных методов не различалась;

- у больных коинфекцией достоверно чаще регистрировали скудное и реже обильное бактериовыделение методом посева на плотные среды, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции;

- уровень МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных коинфекцией ВИЧ+ТБ оказался достоверно выше, чем среди больных с ВИЧ-негативным статусом (60,2 и 41,6% соответственно,  $p < 0,05$ );

- доля совпадений определения ЛУ МБТ к рифампицину (как наиболее значимому препарату при выборе лечебной тактики) между фенотипическим на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена и молекулярно-генетическим методами у больных ВИЧ+ТБ составила 88,5%;

- наиболее оправдано исследовать кровь для выявления МБТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с подозрением на туберкулез при комбинации следующих, так называемых, «предтестовых маркеров»: иммуносупрессия с количеством CD4 менее 100 клеток/мкл; анемия средней степени тяжести и тяжелая; тяжелое состояние больного; отсутствие кашля (невозможность собрать мокроту).

При возможности использовать быстрые молекулярно-генетические методы детекции МБТ люминесцентная микроскопия теряет свою значимость в диагностике туберкулеза. Это связано с тем, что помимо низкой чувствительности недостатком метода является невозможность видовой идентификации микобактерий, что серьезно осложняет диагностическую ситуацию у лиц с иммунодефицитом, так как микобактериоз в этой группе больных встречается часто. Однако, согласно существующим нормативным документам, обнаружение ДНК МБТ в мокроте не позволяет отнести пациента к бактериовыделителю, что ограничивает противоэпидемические мероприятия в очаге туберкулезной инфекции [31]. Поэтому, несмотря на то, что по точности диагностики МГМ значительно превосходят микроскопию, а по времени исследования не уступают последней - все же пока говорить об отмене микроскопии в алгоритме обследования на туберкулез преждевременно [32, 127].

В большинстве случаев результат повторного анализа на ДНК МБТ совпадал с первым (в 77,1 %). При этом у 7,1% пациентов второе исследование оказалось результативнее первого. Известно, что при проведении трехкратной микроскопии мокроты диагностическая отдача первой пробы составляет 85 %, второй – 12 %, а третьей – не более 3 %. В последние годы ВОЗ не рекомендует третье исследование мокроты для диагностики туберкулеза именно из-за его низкой информативности [126]. Если провести аналогию исследования мокроты микроскопией и молекулярно-генетическими методами то, вероятно, второе исследование на выявление ДНК МБТ стоит назначать пациенту при отрицательном результате первого анализа, который повысит диагностическую отдачу на 7 %. Однако, при ограниченных ресурсах, вероятно, лучше исследовать в качестве второго образца любой возможный внеторакальный биосубстрат.

По нашим данным у больных ВИЧ-инфекцией микроскопия мазка чаще была отрицательной, чем у больных с моноинфекцией туберкулеза. Кроме того, среди ВИЧ-инфицированных с положительным посевом чаще были пациенты со скудным ростом МБТ. Однако, в целом, применяя все современные методы для выявления МБТ и детекции ДНК МБТ, выявить возбудителя у ВИЧ-инфицированных удавалось чаще, что, безусловно, оправдывает назначение столь дорогостоящего алгоритма, так как ведет к сокращению сроков диагностики и раннему началу этиотропной терапии.

При анализе клинического материала удивили полученные данные о чрезвычайно низком удельном весе СПИД-индикаторных заболеваний (3,6 %) в группе пациентов с жалобами подозрительными на туберкулез. Оказалось, что в группе больных ВИЧ-инфекцией также как и у пациентов с ВИЧ-негативным статусом дифференциальную диагностику в основном приходилось проводить с неспецифическими бронхо-легочными заболеваниями. Возможно это связано с достаточно высокой специфичностью клинических симптомов пневмоцистной пневмонии, поэтому таким пациентам алгоритм не предлагался, а остальных пациентов, для коих респираторная симптоматика не являлась лидирующей, врачи сразу обследовали на предполагаемую оппортунистическую инфекцию,

устанавливали ее и, таким образом, исследование на туберкулез не являлось целесообразным.

Микобактериальная инфекция кровотока у ВИЧ-инфицированных пациентов Пермского края встречается достаточно часто. Рост МБТ из этого биосубстрата удалось получить у каждого четвертого больного туберкулезом с подозрением на туберкулезный сепсис и более чем у каждого десятого от числа обследованных. Любопытным оказался факт, что бактериемия, вызванная *Mycobacterium avium complex* была зарегистрирована лишь в одном случае. Важно отметить, что «золотым стандартом» диагностики генерализованной МАС-инфекции у ВИЧ-инфицированных является именно культуральное исследование крови. Такое соотношение выявления видов микобактерий (МБТ/МАС) из кровотока больше характерно для популяции пациентов Южной Африки и Юго-Восточной Азии, нежели для Западно-Европейского региона, где ситуация диаметрально противоположная [88, 89].

Выявлено, что вероятность бактериемии наиболее отчетливо связана с тяжестью состояния пациента; иммуносупрессией менее 100 клеток/мкл; анемией как минимум средней степени тяжести (менее 90 г/л) (уровни были определены посредством поиска наиболее значимых порогов). Не удалось доказать, что менингоэнцефалит чаще развивается у лиц с подтвержденной бактериемией. Вероятно, с осторожностью следует относиться к выявленному факту связи микобактериемии с лейкоцитозом и лейкопенией, так как в исследовании не сравнивались группы микобактериального и бактериального сепсиса. Включение в комплекс обследования посева крови пациентам, у которых проводилось трехкратное исследование мокроты мазком, ПЦР и посевом, дополнительно добавило ценности в установлении этиологического диагноза трем больным, что составило 16,7 % от основной группы.

В большинстве евразийских исследований выделяются микобактерии туберкулеза генетических семейств *Beijing*, *LAM*, *Haarlem*, *Ural* [34]. Вместе с тем исследования, посвященные оценке структуры генотипов микобактерий, выделенных от больных ВИЧ+ТБ, в сравнении с туберкулезной моноинфекцией

практически отсутствуют. При генотипировании МБТ с применением тест-системы «Амплитуб-Beijing» оказалось, что при ВИЧ+ТБ частота выделения генотипа *Beijing* составила 93,7% [69,8–99,8], тогда как при монотуберкулезе – лишь 70,7% [61,5-78,8] ( $\chi^2 = 6,9$ ;  $p=0,009$ ). К генотипам *non-Beijing* и микст-генотипам (*Beijing+ non-Beijing*) относилось небольшое количество культур.

При дополнительном генотипировании методами MIRU-VNTR 64 штаммов МБТ, выделенных от больных ВИЧ-ТБ, обнаружены генотипы *Beijing*, *LAM*, *Ural* и микст-генотипы. Доля генотипа *Beijing* составила 92,2% [82,7-97,4], тогда как генотипов *LAM* и *Ural* – лишь 3,1 [0,4-10,8] и 4,7 % [0,9-13,1] соответственно. Доля микст-генотипов оказалась равной 14,1 % [6,6-25,0]. При этом в выборке генотипа *Beijing* в 37,3 % случаев был выявлен субтип B0/W148, считающийся наиболее вирулентным. В структуре микст-генотипов доля B0/W148 составила 77,8 %.

Таким образом, несмотря на меньшее количество выделяемых *M. tuberculosis* больными ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, по сравнению с больными монотуберкулезом, коинфицированные, по-видимому, могут представлять более высокую эпидемиологическую опасность как источник туберкулезной инфекции в связи с повышенной вирулентностью выделяемых микобактерий.

Не исключено, что ВИЧ-инфицированные могут заражаться туберкулезной инфекцией в условиях тех МО, которые они посещают. Вопрос, однако, остается открытым. Оценка обращаемости ВИЧ-инфицированных за медицинской помощью показала, что ВИЧ-инфицированные до и после выявления туберкулеза наиболее часто обращались за медицинской помощью в поликлинику центра СПИД. При этом по результатам ПЦР-исследований максимальная частота контаминации ДНК МБТ больничной среды обнаружена именно в поликлинике центра СПИД, где доля положительных смывов составила 42,9% [ДИ=26,3-60,6]. В противотуберкулезном стационаре ДНК МБТ в целом выявлялась в 9,7% проб [ДИ = 6,0-14,6], т. е. достоверно реже, чем в поликлинике центра СПИД ( $\chi^2=23,9$ ,  $p=0,0005$ ). В стационаре инфекционной больницы, осуществляющем лечение



больных ВИЧ-инфекцией, частота положительных проб на ДНК МБТ составила 5,0% [ДИ=1,0-13,9], т. е. достоверно ниже, чем в поликлинике центра СПИД ( $\chi^2=18,2$ ,  $p= 0,0005$ ). В поликлинике общего профиля все смывы оказались отрицательными.

Преимущественное обращение за медицинской помощью ВИЧ-инфицированных до и после выявления у них туберкулеза в поликлинику центра СПИД и повышенный уровень контаминации больничной среды этого учреждения ДНК МБТ указывают, что в условиях специализированной поликлиники имеются условия для внутрибольничного инфицирования пациентов возбудителем туберкулеза.

## ВЫВОДЫ

1. Получены эпидемиологические доказательства того, что в формировании ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, первичной, как правило, выступает ВИЧ-инфекция. Средний срок развития туберкулеза после установления диагноза ВИЧ-инфекции на изучаемой территории в период с 1997 г. (год появления первых случаев ВИЧ-инфекции) по 2016 г. составил  $6,4 \pm 0,1$  года. Средняя продолжительность жизни больных с ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, на 1,8 года меньше, чем больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза.
2. В последние годы отмечено перераспределение заболеваемости ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в сторону более старших возрастных групп населения. Средний возраст заболевших указанными инфекциями населения изучаемой территории увеличился с 27,0 и 25,4 года в 2005 г. до 35,1 и 34,8 года в 2016 г. соответственно. В настоящее время ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, по сравнению с монотуберкулезом, относительно чаще болеют люди более молодого возраста, не работающие, употребляющие инъекционные наркотики, имеющие в анамнезе факт пребывания в местах лишения свободы.
3. В структуре *M. tuberculosis*, изолированных от больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, доля генотипа *Beijing* составила более 90 %, от больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции - лишь 70 %. В выборке микобактерий генотипа *Beijing*, изолированных от коинфицированных, в 34,4 % случаев обнаружен субтип B0/W148.
4. Алгоритм обследования на туберкулез, предусматривающий двукратное исследование мокроты для выявления микобактерий тремя методами (микроскопия, молекулярно-генетическое исследование, посев на жидкие и плотные среды), продемонстрировал чувствительность у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в 87,1 % случаев. Повторный

анализ исследования мокроты на ДНК микобактерий туберкулеза увеличил диагностическую ценность метода на 7,1%.

5. При использовании методов выявления микобактерий туберкулеза, доступных для лабораторий медицинских учреждений общего профиля (микроскопии и молекулярно-генетического метода), у 73,4 % ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом диагноз можно установить в течение двух дней от момента обращения за помощью.
6. У больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, методом посева на плотные среды достоверно чаще регистрировали скудное бактериовыделение, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, при этом уровень первичной множественной лекарственной устойчивости микобактерий среди больных коинфекцией оказался достоверно выше, чем среди больных с ВИЧ-негативным статусом (60,2 и 41,6 % соответственно,  $p < 0,05$ ).
7. Наиболее значимыми предикторами обнаружения микобактерий туберкулеза в крови определены: степень иммуносупрессии (CD4 менее 100 клеток/мкл) и выраженная анемия (гемоглобин менее 90 г/л).
8. Установлено, что ВИЧ-инфицированные до и после выявления туберкулеза наиболее часто обращаются за медицинской помощью в поликлинику СПИД-центра. По данным молекулярно-генетических исследований выявлен повышенный (по сравнению с другими медицинскими организациями) уровень контаминации микобактериями туберкулеза больничной среды поликлиники СПИД-центра.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Руководителям СПИД-центров и противотуберкулезных диспансеров:

- при эпидемиологическом обследовании очагов ВИЧ+ТБ учитывать первичность ВИЧ-инфекции по отношению к туберкулезу;
- при проведении эпидемиологического анализа принимать во внимание современное перераспределение заболеваемости ВИЧ+ТБ в сторону более старших возрастных групп населения;
- осуществлять периодический контроль степени контаминации больничной среды микобактериями туберкулеза и эффективности дезинфекции путем исследования смывов на ДНК возбудителя в ПЦР;
- решить организационные вопросы, направленные на ограничение посещения коинфицированными поликлиники центра СПИД, разделение потоков ВИЧ-инфицированных и больных с коинфекцией, введение в учреждении противотуберкулезного дезинфекционного режима;
- больным ВИЧ-инфекцией, обратившимся с симптомами, подозрительными на туберкулез, в минимум диагностического обследования включать молекулярно-генетические методы детекции МБТ с определением лекарственной устойчивости к рифампицину;
- больным ВИЧ-инфекцией с симптомами, подозрительными на туберкулез, при отрицательном результате исследования на выявление ДНК МБТ молекулярно-генетическим методом, рекомендовать повторное исследование;
- целесообразно исследование крови для выявления МБТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с подозрением на туберкулез при комбинации следующих «предтестовых маркеров»: иммуносуперссии (при количестве CD4 менее 100 клеток/мкл), анемии средней степени тяжести и тяжелой (уровень Hb-менее 90 г/л), тяжелом состоянии больного;
- считать одним из критериев оценки эффективности работы по профилактике ВИЧ+ТБ показатель средней продолжительности жизни пациентов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВИЧ+ТБ - ВИЧ-инфекция, сочетанная с туберкулезом

МБТ - микобактерии туберкулеза

МО - медицинские организации

ПЦР – полимеразная цепная реакция

МЛУ - множественная лекарственная устойчивость

ЦВКК - Центральная врачебная контрольная комиссия

МЛС – места лишения свободы

ПИН – потребитель инъекционных наркотиков

ЛМ – люминесцентная микроскопия

МГМ - молекулярно-генетический метод

КУМ/МБТ – кислотоустойчивые микобактерии туберкулеза

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Анализ больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Московском регионе / А. В. Кравченко, А. И. Щелканова, Т. Н. Ермак и др. // Проблемы туберкулеза. – 2005. – Т. 82, № 10. – С. 34-37.
2. Бабаева, И. Ю. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в новых эпидемиологических условиях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.26 / Ирина Юрьевна Бабаева. – Краснодар, 2007. – 38 с.
3. ВИЧ-инфекция: информационный бюллетень / В. В. Покровский, Н. Н. Ладная, О. И. Тушина и др. – М., 2015. – № 40. – 55 с.
4. ВИЧ-инфекция: информационный бюллетень / под ред. В. В. Покровского, Н. Н. Ладной. – М., 2014. – № 39. – 52 с.
5. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 359 с.
6. Изменения системы иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом / А. А. Попова, Ю. Р. Ситдыкова, А. В. Кравченко и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 4. – С. 54-55.
7. Интенсивность эпидемического процесса и факторы риска туберкулеза легких у медицинских работников / В. И. Сергевнин, Л. В. Бурухина, Д. Д. Гуляев и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – № 6 (61). – С. 18-24.
8. Клиническое значение обнаружения ДНК МБТ методом ПЦР из диагностических жидкостей у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией / А. В. Кравченко, В. Н. Зими́на, А. А. Попова и др. // Инфекционные болезни. Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 26-28 марта 2012 г. – 2012. – Т. 10, прил. 1. – С. 202.
9. Конончук, О. Н. Оптимизация выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и прогнозирование распространенности сочетанной патологии

- на примере Кемеровской области : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.16 / Ольга Николаевна Конончук. – Новосибирск, 2009. – 22 с.
10. Кораблев, В. Н. Модернизация организационно-экономической модели как основа повышения эффективности здравоохранения в современных условиях : монография / В. Н. Кораблев. – Хабаровск : ДВГМУ, 2011. – 275 с.
  11. Корецкая, Н. М. Биологические свойства микобактерий у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных лиц с диссеминированным туберкулезом легких / Н. М. Корецкая, И. А. Большакова // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 4. – С. 62-66.
  12. Корначев, А. С. Особенности эпидемического процесса внутрибольничного туберкулеза и его профилактики : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.30 / Александр Сергеевич Корначев. – М., 2007. – 40 с.
  13. Корнилова, З. Х. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией / З. Х. Корнилова, И. В. Луконина, Л. П. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87, № 3. – С. 3-9.
  14. Любаева, Е. В. Социально-демографический профиль пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, в Москве / Е. В. Любаева, А. В. Кравченко, С. Н. Ениколопов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 3. – С. 27-31.
  15. Медико-социальные особенности «старения» эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге / С. И. Дворак, Л. Н. Крыга, Т. Н. Виноградова и др. // ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 82-87.
  16. Методы выделения микобактерий туберкулеза при санитарно-бактериологической оценке загрязненности воздуха и поверхностей противотуберкулезных учреждений / Г. Г. Мордовской, И. В. Поникаровская, Л. Ю. Якушкина и др. // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2015. – № 2 (53). – С. 16-18.
  17. Мишин, В. Ю. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных / В. Ю. Мишин // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, № 10. – С. 23-27.

18. Нарвская, О. В. Геномный полиморфизм *Mycobacterium tuberculosis* и его роль в эпидемическом процессе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 03.00.07 / Ольга Викторовна Нарвская. – СПб., 2003. – 37 с.
19. Нечаев, В. В. Социально-значимые инфекции : монография в 2-х частях. Часть I. Моноинфекции / В. В. Нечаев, А. К. Иванов, А. М. Пантелеев. – СПб. : ООО «Береста», 2011. – 440 с.
20. Новоселова, О. А. Организационные технологии профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и наркоманией : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.02.03 / Ольга Александровна Новоселова. – М., 2014. – 24 с.
21. Отдушкина, Л. Ю. Биологические свойства кокковой микрофлоры кишечника у ВИЧ-инфицированных детей / Л. Ю. Отдушкина // Медицина в Кузбассе. – 2015. – № 4. – С. 14-18.
22. Охтяркина, В. В. К вопросу о выявляемости случаев сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза / В. В. Охтяркина, М. В. Лехляйдер // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2013. – № 2. – С. 206-209.
23. Охтяркина, В. В. Медико-социальная характеристика пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции / В. В. Охтяркина, П. Н. Новоселов // Проблемы социальной гигиены, и истории медицины. – 2012. – № 5. – С. 9-13.
24. Оценка контаминации внешней среды противотуберкулезного стационара как компонент системы инфекционного контроля / Н. И. Еремеева, М. А. Кравченко, Д. В. Вахрушева и др. // Медицинский альянс. – 2013. – № 4. – С. 41-52.
25. Пантелеев, А. М. Внелегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных / А. М. Пантелеев, Т. А. Савина, Т. Ю. Супрун // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – Т. 84, №7. – С. 16-19.



26. Пантелеев, А. М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.16; 14.01.09 / Александр Михайлович Пантелеев. – СПб., 2012. – 214 с.
27. Пантелеев, А. М. Туберкулез органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией / А. М. Пантелеев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 16-22.
28. Поздно выявленный туберкулез среди больных инфицированными и не инфицированными ВИЧ в Ленинградской области и причины их смерти / З. М. Загдын, А. Ю. Веленов, В. Н. Шабалин и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 70-77.
29. Покровский, В. В. ВИЧ-инфекция и туберкулез в России: «оба хуже» / В. В. Покровский, Н. Н. Ладная, Е. В. Соколова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 6. – С. 3-8.
30. Полуэктова, А. В. Медико-социальные и эпидемиологические аспекты туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в Иркутской области / А. В. Полуэктова, Н. С. Хантаева, Е. В. Бардымова // Якутский медицинский журнал. – № 1 (37). – 2012. – С. 72-75.
31. Приказ Минздрава РФ «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» от 21 марта 2003 года № 109, с изм. на 29 октября 2009 г. [Электронный ресурс] / Минздрав РФ. – М., 2009. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/901868614>.
32. Приказ Минздрава РФ «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулёза органов дыхания» от 29 декабря 2014 г. № 951 [Электронный ресурс] / Минздрав РФ. – М., 2014. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/420248060>.
33. Российское общество фтизиатров. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных [Электронный ресурс] / Российское общество фтизиатров. – М., 2014. – URL :<http://smtp.mail.asmlocator.ru/viewtopic.php?t=289620>.

34. Савилов, Е. Д. Эпидемиология туберкулеза на Евро-азиатском континента. Оценка глобального движения штаммов генотипа «Пекин» / Е. Д. Савилов, В. В. Синьков, О. Б. Огарков. – Иркутск: ИГМА, 2013. – 121 с.
35. Смертность в эру ВААРТ : изменение причин заболеваний и смерти в когорте ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на амбулаторном лечении / R. K. Baker, J. T. Brooks, S. D. Holmberg, etal. // СПИД (JAIDS). – 2008. – № 1. – С. 22-32.
36. Смерть ВИЧ-инфицированных пациентов в противотуберкулезном стационаре / И. О. Чернышева, Е. Ю. Левагина, Б. Е. Бородулин и др. // XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – М., 2009. – С. 322-323.
37. Сотниченко, С. А. Особенности иммунопатогенеза и иммунологические аспекты эффективности терапии при ВИЧ-сочетанном туберкулезе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.36 / Светлана Анатольевна Сотниченко. – Владивосток, 2009. – 44 с.
38. Спектр первичной лекарственной устойчивости микобактерий у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией / В. Н. Зимина, Ф. А. Батыров, А. В. Кравченко, и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88, № 8. – С. 31-35.
39. Тишкевич, О. А. Структура летальных исходов и патологическая анатомия у больных ВИЧ-инфекцией г. Москвы / О. А. Тишкевич, В. И. Шахгильдян, Ю. Г. Пархоменко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 4. – С. 42-46.
40. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией как национальная проблема / О. П. Фролова, В. А. Полесский, О. А. Новосёлова и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т. 90, № 10. – С. 9-13.
41. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных: выявление, диспансерное наблюдение, лечение (по данным Москвы) / Л. В. Никитина, П. П. Сельцовский, Е. А. Кочеткова и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – Т. 84, № 10. – С. 31-36.

42. Турсунов, Р. А. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции и совершенствование эпиднадзора в республике Таджикистан :автореф. дис. ... канд. мед наук : 14.02.02 / Рустам Абдусаматович Турсунов. – М., 2017. – 27 с.
43. Фролова, О. П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические и эпидемиологические аспекты / О. П. Фролова // Проблемы туберкулеза. – 2002. – Т. 83, № 6. – С. 30-33.
44. Фролова, О. П. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации / О. П. Фролова, О. А. Новоселова, И. Г. Шинкарева // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2011. – С. 8-11.
45. ЦНИИ ОИЗ. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России [Электронный ресурс] / ЦНИИ ОИЗ. – 2017. – URL: <http://mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html> (дата обращения 20.05.2018).
46. Цыбикова, Э. Б. Эпидемиология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / Э. Б. Цыбикова, Т. П. Сабгайда // Здоровоохранение в Российской Федерации. – 2012. – № 6. – С. 7-11.
47. Шеховцова, О. В. Механизм формирования госпитальных штаммов возбудителей внутрибольничных инфекций и способ их предупреждения / О. В. Шеховцова, Е. В. Шаталова // Клиническая лабораторная диагностика. –2012. – № 7. – С. 58-61.
48. A diagnostic accuracy study of Xpert® MTB/RIF in HIV-positive patients with high clinical suspicion of pulmonary tuberculosis in Lima, Peru / G. Carriquiry, L. Otero, E. González-Lagos, et al. // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 9. – P. e44626-e44610.
49. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different Mycobacterium tuberculosis genotypes / B. Lopez, D. Aguilar, H. Orozco, et al. // ClinExpImmunol. – 2003. – Vol. 133, № 1. – P. 30-37.

50. A preliminary study of the influence of HIV infection in the transmission of tuberculosis. Southeast / Z. Mohammad, N. N. Naing, R. Salleh, et al. // Asian J Trop Med Public Health. – 2002. – Vol.33, № 1. – P. 92-98.
51. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms / C. L. Daley, P. M. Small, G. F. Schechter, et al. // N Engl J Med. – 1992. – Vol. 326, № 4. – P. 231-235.
52. Association between HIV/AIDS and Multi-Drug Resistance Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. M. Mesfin, D. Hailemariam, S. Biadgign, et al. // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 1. – e82235.
53. Bacteremia due to Mycobacterium tuberculosis in patients coinfecting with the human immunodeficiency virus / F. Dronda, F. Chaves, A. González López, et al. // Med Clin (Barc). – 1993. – Vol. 101, № 14. – P. 534-537.
54. Bacteremic disseminated tuberculosis in sub-saharan Africa: a prospective cohort study / J. A. Crump, H. O. Ramadhani, A. B. Morrissey, et al. // Clin Infect Dis. – 2012. – Vol. 55, № 2. – P. 242-250.
55. Blood cultures for the diagnosis of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis among HIV-infected patients from rural South Africa: across-sectional study / S. K. Heysell, T. A. Thomas, N. R. Gandhi, et al. // BMC Infect Dis. – 2010. – Vol. 6, № 10. – P. 344.
56. Bloodstream Infections among HIV-Infected Outpatients, Southeast Asia. / J. K. Varma, D. Kimberly, McCarthy, et al. // Emerg Infect Dis. – 2010. – Vol. 16, № 10. – P. 1569-1575.
57. Cations in the didanosine tablet reduce ciprofloxacin bioavailability / J. Sahai, K. Gallicano, L. Oliveras, et al. // Clin Pharmacol Ther. – 1993. – Vol. 53, № 3. – P. 292-297.
58. Characteristics of drug resistance and HIV among tuberculosis patients in Mozambique / A. J. Mac-Arthur, S. Gloyd, P. Perdigao, et al. // Int J Tuberc Lung Dis. – 2001. – Vol. 5, № 10. – P. 894-902.

59. Colebunders, R. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis / R. Colebunders, I. Bastian // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2000. – Vol. 4, № 2. – P. 97-107.
60. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease / P. Gurumurthy, G. Ramachandran, A. K. Kumar, et al. // *Society.* – 2004. – Vol. 48, № 11. – P. 4473-4475.
61. Determinants of drug-resistant tuberculosis: Analysis of 11 countries / M. A. Espinal, K. Laserson, M. Camacho, et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2001. – Vol. 5, № 10. – P. 887-893.
62. Diagnosis of Mycobacterium bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome by direct examination of blood films / R. H. Eng, E. Bishburg, S. M. Smith, et al. // *J Clin Microbiol.* – 1989 – Vol. 27, № 4. – P. 768-769.
63. Diagnostic performance of smear microscopy and incremental yield of Xpert in detection of pulmonary tuberculosis in Rwanda / J. C. Ngabonziza, W. Ssenooba, F. Mutua et al. // *BMC Infect Dis.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 660.
64. Drug resistance among smear-positive tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam / H. T. Quy, T. N. Buu, F. G. J. Cobelens, et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. 160-166.
65. Drug-resistant tuberculosis in South African gold miners : Incidence and associated factors / G. J. Churchyard, E. L. Corbett, I. Kleinschmidt, et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2000. – Vol. 4, № 5. – P. 433-440.
66. Effect of mycobacterium tuberculosis on HIV Replication. Role of immune Activation / D. Goletti, D. Weissman, R. W. Jackson, et al. // *J Immunol.* – 1996. – Vol. 157, № 3. – P. 1271-1278.
67. Emerging multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis strains of the Beijing genotype circulating in Russia express a pattern of biological properties associated with enhanced virulence / E. Lasunskaja, S. C. Ribeiro, O. Manicheva, et al. // *Microbes Infect.* – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 467-475.

68. Espinal, M. A. Evaluation of a diagnostic algorithm for sputum smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV-infected adults / D. Narendran, S. Rajasekaran, A. Thomas, et al. // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2013. – Vol. 63, № 3. – P. 331-338.
69. Evaluation of the xpert MTB/RIF assay at a tertiary care referral hospital in a setting where tuberculosis and HIV infection are highly endemic / J. O'Grady, M. Bates, L. Chilukutu, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2012. – Vol. 55, № 9. – P. 1171-1178.
70. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance / S. J. Conaty, A. C. Hayward, A. Story, et al. // *Epidemiol Infect.* – 2004. – Vol. 132, № 6. – P. 1099-1108.
71. Factors associated with negative direct sputum examination in Asian and African HIV-infected patients with tuberculosis (ANRS 1260) / L. Chartier, C. Leng, J. M. Sire, et al. // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 6. – e21212.
72. Fatal Mycobacterium tuberculosis bloodstream infections in febrile hospitalized adults in Dar es Salaam, Tanzania / L. K. Archibald, M. O. den Dulk, K. J. Pallangyo, et al. // *Clin Infect Dis.* – 1998. – Vol. 26, № 2. – P. 290-296.
73. Frequency of Mycobacterium tuberculosis bacteremia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS / R. W. Shafer, R. Goldberg, M. Sierra, et al. // *Am Rev Respir Dis.* – 1989. – Vol. 140, № 6. – P. 1611-1613.
74. Gopinath, K. Prevalence of mycobacteremia in Indian HIV-infected patients detected by the MB/BacT automated culture system / K. Gopinath, S. Kumar, S. Singh // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2008. – Vol. 27, № 6. – P. 423-431.
75. Guidelines for the Clinical Management of TB and HIV Co-Infection [Электронный ресурс]. – Ghana, 2007. – URL: [docviewer.yandex.ru/?url=http%3A%2F%...](http://docviewer.yandex.ru/?url=http%3A%2F%...)
76. Hematogenous dissemination of Mycobacterium tuberculosis in patients with AIDS / R. A. Clark, S. L. Blakley, D. Greer, et al. // *Rev Infect Dis.* – 1991. – Vol. 13, № 6. – P. 1089-1092.

77. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm / C. D. Wells, J. P. Cegielski, L. J. Nelson, et al. // *J Infect Dis.* – 2007. – Vol. 196, Suppl 1. – P. S86-107.
78. Human immunodeficiency virus associated tuberculosis more often due to recent infection than reactivation of latent infection / R. M. Houben, A. C. Crampin, R. Ndhlovu, et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 24-31.
79. Implementation strategies for health systems in low-income countries: an overview of systematic reviews / T. Pantoja, N. Opiyo, Lewin S, et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – CD011086.
80. Infectiousness of *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study / A. M. Espinal, E. N. Pérez, J. Baéz, et al. // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355, № 9200. – P. 275-280.
81. Khanin, A. Primary drug resistance in HIV/tuberculosis patients in two large cities of Siberia [Электронный ресурс] / A. Khanin, I. Viktorova, O. Kononchuk // *EurRespir J.* – 2016. – Vol. 48, suppl 60. – URL: [http://erj.ersjournals.com/content/48/suppl\\_60/PA2765](http://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/PA2765).
82. Lienhardt, C. Estimation of the impact of the human immunodeficiency virus infection on tuberculosis: tuberculosis risks revised? / C. Lienhardt, L. C. Rodrigues // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 1997. – Vol. 1, № 3. – P. 196-204.
83. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy / F. Bonnet, C. Lewden, T. May, et al. // *Cancer.* – 2004. – Vol. 101, № 2. – P. 317-324.
84. Mascolini, M. Why people with HIV still die and why they don't have to / M. Mascolini // *IAPAC Monthly March.* – 2004. – Vol. 10, № 3. – P. 78-98.
85. Motiani, P. D. The incidence of MDR-TB in new and retreatment cases of HIV and pulmonary tuberculosis co-infection / P. D. Motiani, S. Unnithan // *EurRespir J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 2808.
86. Mycobacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome / B. Grinsztejn, F. C. Fandinho, V. G. Veloso, et al. // *Arch Intern Med.* – 1997. – Vol. 157, № 20. – P. 2359-2363.

87. *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia: experience from a non-endemic urban center / H. M. Sahly, L. D. Teeter, M. M. James, et al. // *ClinMicrobiol Infect.* – 2014. – Vol. 20, N 3. – P. 263-268.
88. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in a cohort of hiv-infected patients hospitalized with severe sepsis in Uganda-high frequency, low clinical suspicion [corrected] and derivation of a clinical prediction score. / S. T. Jacob, P. B. Pavlinac, L. Nakiyingi, et al. // *PLoSOne.* – 2013. – Vol. 8, N 8. – e70305.
89. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in HIV-negative patients / Y. S. Chiu, J. T. Wang, S. C. Chang, et al. // *J Formos Med Assoc.* – 2007. – Vol. 106, N 5. – P. 355-364.
90. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with and without human immunodeficiency virus infection / E. Bouza, M. D. Díaz-López, S. Moreno, et al. // *Arch Intern Med.* – 1993. – Vol. 22, N 153 (4). – P. 496-500.
91. *Mycobacterium tuberculosis* in household contacts of human immunodeficiency virus type 1-seropositive patients with active pulmonary tuberculosis in Kinshasa, Zaire / J. D. Klausner, R. W. Ryder, E. Baende, et al. // *J Infect Dis.* – 1993. – Vol. 168, № 1. – P. 106-109.
92. Nosocomial outbreak of multidrug resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strain in St. Petersburg, Russia / O. Narvskaya, T. Otten, E. Limeschenko, et al. // *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis.* – 2002. – Vol. 21, № 8. – P. 596-602.
93. Oluwaseun, E. Primary multi-drug resistant tuberculosis among HIV seropositive and seronegative patients in Abeokuta, Southwestern Nigeria / E. Oluwaseun, A. P. Akinniyi, O. Afolabi // *Am J Res Communication.* – 2013. – Vol. 1, № 10. – P. 224-237.
94. Performance of Clinical Algorithms for Smear-Negative Tuberculosis in HIV-Infected Persons in Ho Chi Minh City, Vietnam / D. T. Nguyen, H. Q. Nguyen, R. P. Beasley, et al. // *Tuberc Res Treat.* – 2012. – 360852.



95. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in HIV-positive and HIV-negative adults in Malawi / J. J. van Oosterhout, F. K. Dzinjalama, A. Dimba, et al. // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59, № 10. – P. 6175-6180.
96. Predictors and outcomes of mycobacteremia among HIV-infected smear-negative presumptive tuberculosis patients in Uganda / L. Nakiyingi, W. Ssengooba, D. Nakanjako, et al. // *BMC Infect Dis.* – 2015. – Vol. 15, N 15. – P. 62.
97. Predictors of smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients, Battambang, Cambodia / A. Tamhane, P. Chheng, T. Dobbs, et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 347-354.
98. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of East Asia / D. van Soolingen, L. Qian, P. E. de Haas, et al. // *J Clin Microbiol.* – 1995. – Vol. 33. – P. 3234-3238.
99. Prevalence of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis* in blood cultures of Brazilian AIDS patients after introduction of highly active retroviral therapy / S. M. Nakatani, I. J. Messias-Reason, M. Burger, et al. // *Braz J Infect Dis.* – 2005 – Vol. 9, N 6. – P. 459-463.
100. Reduced plasma concentrations of antituberculosis drugs in patients with HIV-infection / J. Sahai, K. Gallicano, L. Swick, et al. // *Ann Intern Med.* – 1997. – Vol. 127, № 4. – P. 289-293.
101. Relationship between CT findings of pulmonary tuberculosis and the number of acid-fast bacilli on sputum smears / S. Matsuoka, K. Uchiyama, H. Shima, et al. // *Clin Imaging.* – 2004. – Vol. 28, № 2. – P. 119-123.
102. Research issues involving HIV-associated tuberculosis in resource-poor countries / K. M. de Cock, N. J. Binkin, P. L. Zuber, et al. // *JAMA.* – 1996. – Vol. 276, № 18. – P. 1502-1507.
103. Risk factors for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from HIV-infected tuberculosis patients, Botswana / T. A. Kenyon, T. Creek, K. Laserson, et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2002. – Vol. 6, № 10. – P. 843-850.
104. Rolling Out Xpert® MTB/RIF for TB Detection in HIV-Infected Populations :

- An Opportunity for Systems Strengthening / I. Pathmanathan, A. Date, W. L. Coggin, et al. // *Afr of Lab Med.* – 2017. – Vol. 6, № 2. – a460.
105. Swarooprani, N. B. Impact of CD4 Count on sputum smear for AFB in HIV –TB Co infection / N. B. Swarooprani, D. M. Wadekar, S. Rajakumar // *Indian J Microbiol Res.* – 2016. – Vol. 3, № 2. – P. 126-129.
  106. TeshomeKefale, A. Outcome of tuberculosis treatment and its predictors among HIV infected patients in southwest Ethiopia / K. A. Teshome, Y. K. Anagaw // *Int J General Med.* – 2017. – Vol. 10. – P. 161-169.
  107. The Beijing genotype and drug resistant tuberculosis in the Aral Sea region of Central Asia / H. S. Cox, T. Kubica, D. Doshetov, et al. // *Respir Res.* – 2005. – Vol. 6. – P. 134.
  108. The Effect of HIV-Related Immunosuppression on the Risk of Tuberculosis Transmission to Household / C. C. Huang, E. T. Tchetgen, M. C. Becerra et al. // *Clin Infect Dis.* – 2014. – Vol. 58, № 6. – P. 765-774.
  109. The effect of human immunodeficiency virus type-1 on the infectiousness of tuberculosis / P. Nunn, M. Mungai, J. Nyamwaya, et al. // *Tuber Lung Dis.* – 1994. – Vol. 75, № 1. – P. 25-32.
  110. The impact of HIV on infectiousness of pulmonary tuberculosis: a community study in Zambia / A. M. Elliott, R. J. Hayes, B. Halwiindi, et al. // *AIDS.* – 1993. – Vol. 7, № 7. – P. 981-987.
  111. The impact of human immunodeficiency virus type 1 on infectiousness of tuberculosis: a meta-analysis / M. Cruciani, M. Malena, O. Bosco, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2001. – Vol. 33, № 11. – P.1922-1930.
  112. The Prevalence of Drug-Resistant Tuberculosis among People Living with HIV (PLHIV) in Abia State / O. Okorie, A. John, M. Gidado, et al. // *AID.* – 2016. – № 6, – P. 63-69.
  113. Transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis among persons with human immunodeficiency virus infection in an urban hospital: epidemiologic and restriction fragment length polymorphism analysis / V. G.

- Coronado, C. M. Beck-Sague, M. D. Hutton, et al. // *J Infect Dis.* – 1993. – Vol. 168, № 4. – P. 1052-1055.
114. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from tuberculosis patients with HIV infection or AIDS / G. M. Cauthen, S. W. Dooley, I. M. Onorato, et al. // *Am J Epidemiol.* – 1996. – Vol. 144, № 1. – P. 69-77.
  115. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to contacts of HIV-infected tuberculosis patients / A. C. Carvalho, K. De Riemer, Z. B. Nunes, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 12. – P. 1266-1271.
  116. Tuberculosis and other clinical presentation of HIV/AIDS in patients with or without undergoing antiretroviral therapy in Kathmandu / G. P. Dhungana, P. Ghimire, S. Sharma, et al. // *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* – 2007. – Vol. 5, № 1. – P. 22-26.
  117. Tuberculosis in HIV infected subjects in Italy: a multicentre study / G. Attonucci, E. Girardi, O. Armignacco, et al. // *AIDS.* – 1992. – Vol. 6, № 9. – P. 1007-1013.
  118. Tuberculosis in HIV-Infected / P. E. Campos, P. G. Suarez, J. Sanchez, et al. // *Emerg Infect Dis.* – 2003. – Vol. 9, № 12. – P. 1571-1578.
  119. Tuberculosis Transmission Attributable to Close Contacts and HIV Status, Malawi / A. C. Crampin, J. R. Glynn, H. Traore, et al. // *Emerg Infect Dis.* – 2006. – Vol. 12, № 5. – P. 729-735.
  120. Unrecognised *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia among hospital inpatients in less developed countries / L. C. McDonald, L. K. Archibald, S. Rheapumikankit, et al. // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354, № 9185. – P. 1159-1163.
  121. Usefulness of the polymerase chain reaction dot-blot assay, used with Ziehl-Neelsen staining, for the rapid and convenient diagnosis of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative individuals / L.C. Scherer, R. D. Sperhake, M. L. Rossetti, et al. // *Infect Dis Rep.* – 2011. – Vol. 3, № 1. – e3.
  122. Vynnycky, E. Annual *Mycobacterium tuberculosis* infection risk and interpretation of clustering statistics / E. Vynnycky, M. W. Borgdorff, D. van Soolingen // *Emerg Infect Dis.* – 2003. – Vol. 9, № 2. – P. 176-183.

123. WHO. Core information for the development of vaccine policy, 2002 update [Электронный ресурс] / WHO. – Geneva : V&B, 2002. – URL: [https://docviewer.yandex.ru/view/25374927/?\\*=orE7uI1qa%2B0tD1LaczrlG1u](https://docviewer.yandex.ru/view/25374927/?*=orE7uI1qa%2B0tD1LaczrlG1u).
124. WHO. End TB strategy [Электронный ресурс] / WHO. – Geneva, 2015. – URL: [http://www.who.int/tb/post2015\\_strategy/en/](http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/) Accessed May 31, 2017.
125. WHO. Global Tuberculosis Report 2016 [Электронный ресурс] / WHO. – Geneva, 2016. – URL: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/).
126. WHO. Multidrug and Extensively Drug-Resistant TB (M/XDR-TB) : 2010 Global Report on Surveillance and Response [Электронный ресурс] / WHO. – Geneva, 2010. – URL: [http://www.who.int/tb/features\\_archive/m\\_xdrtb](http://www.who.int/tb/features_archive/m_xdrtb).
127. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults / K. R. Steingart, H. Sohn, I. Schiller, et al. // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – CD009593.
128. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus / P. Monkongdee, K. D. McCarthy, K. P. Cain et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2009. – Vol. 180, № 9. – P. 903-908.