

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Пермский государственный медицинский университет имени академика
Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи



ТУКАЧЁВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
МЕР ПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ**

3.2.2. Эпидемиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Сергеев Виктор Иванович

Пермь 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА (ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ)..	14
1.1 Проявления эпидемического процесса ВИЧ-ассоциированного туберкулеза	14
1.2 Факторы риска развития ВИЧ-ассоциированного туберкулеза.....	21
1.3 ВИЧ-ассоциированный туберкулез как внутрибольничная инфекция.....	25
1.4 Проблемы выбора дезинфицирующих средств для профилактики ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в медицинских организациях.....	30
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Материалы и объем исследований.....	35
2.2 Методы исследований.....	37
ГЛАВА 3 ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ В СРАВНЕНИИ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ НАСЕЛЕНИЯ.....	47
3.1 Многолетняя динамика эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и туберкулеза.....	47
3.2 Многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных.....	51
3.3 Структура заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных.....	53
3.4 Многолетняя динамика смертности ВИЧ-инфицированных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза.....	59
ГЛАВА 4 НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ..	67

4.1	Частота туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в зависимости от уровня иммунодефицита и вирусной нагрузки.....	67
4.2	Частота летального исхода ВИЧ-инфицированных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза в зависимости от уровня иммунодефицита и вирусной нагрузки.....	68
4.3	Социальные факторы риска заражения туберкулезом ВИЧ-инфицированных по данным эпидемиологического обследования эпидемических очагов..	71
ГЛАВА 5 ОПТИМИЗАЦИЯ ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫХ И ДЕЗИНФЕКЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ СПИД-ЦЕНТРА.....		75
5.1	Влияние ограничения посещения пациентами с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом поликлиники СПИД-центра на частоту контаминации микобактериями больничной среды учреждения.....	75
5.1.1	Посещаемость пациентов с ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, поликлиники СПИД-центра до и после введения ограничительных мероприятий.....	75
5.1.2	Частота контаминации микобактериями больничной среды учреждения до и после введения ограничительных мероприятий.....	79
5.2	Оценка туберкулоцидной эффективности дезинфицирующих средств по данным инструкций производителей и результатов лабораторных исследований с использованием эталонного тест-штамма <i>Mycobacterium terrae</i>	80
5.2.1	Оценка туберкулоцидной эффективности дезинфицирующих средств по данным инструкций производителей.....	80
5.2.2	Оценка туберкулоцидной эффективности дезинфицирующих средств по результатам лабораторных исследований с использованием эталонного тест-штамма <i>Mycobacterium terrae</i>	82
5.2.3	Оценка туберкулоцидной эффективности кожных антисептиков.....	83
5.3	Оценка чувствительности к химическим дезинфектантам штаммов <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , выделенных от ВИЧ-инфицированных и	

больных монотуберкулезной инфекцией, в сравнении с эталонным штаммом.....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	89
ВЫВОДЫ.....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	119
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	122
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Заболеваемость населения ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом (ВИЧ/ТБ), продолжает нарастать. ВИЧ-инфекция и ТБ являются инфекциями, которые оказывают синергетический эффект друг на друга. ВИЧ-инфекция снижает иммунитет против ТБ, а у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), микобактерии ТБ (МБТ) увеличивают репликацию и гетерогенность ВИЧ [1, 109, 122]. От больных коинфекцией *Mycobacterium tuberculosis* выделяются чаще, чем от больных ТБ без ВИЧ-инфекции [13]. Кроме того, в структуре микобактерий, изолированных от больных ВИЧ-инфекцией, преимущественно выделяется генотип *Beijing*, отличающийся повышенной вирулентностью [12].

Больные ВИЧ-инфекцией ввиду снижения иммунной реактивности в 20–37 раз более подвержены риску заражения МБТ в сравнении с ВИЧ-негативными лицами [97]. Заболеваемость ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в России в 2018 г. составила 1764,3 на 100 тыс. инфицированных ВИЧ, что в 58,6 раза больше, чем в среднем по РФ у пациентов без ВИЧ-инфекции (30,1 на 100 тыс. населения) [4, 36, 68]. Пятая часть больных ТБ являются ВИЧ-инфицированными [104]. Распространенность ВИЧ-инфекции среди больных ТБ колеблется от 10 до 60% [129].

ВИЧ-инфекция и ТБ являются основными причинами смерти от инфекционных заболеваний во всем мире [76, 129]. В России в последние годы среди умерших больных ВИЧ-инфекцией более четверти составляют больные ВИЧ/ТБ [17]. В 2018 г. в России среди всех умерших пациентов с ТБ 39,0 % были инфицированы ВИЧ [36]. Смертность в группе больных ВИЧ/ТБ значительно выше, чем в группах как с моноинфекцией ВИЧ, так и с моноинфекцией ТБ [98, 104, 129]. По данным ряда сообщений, ведущей причиной смерти больных ВИЧ-инфекцией является ТБ [4, 55, 130].

Степень разработанности темы исследования

Ряд вопросов эпидемиологии ВИЧ/ТБ изучены недостаточно. Имеется значительное количество научных публикаций, касающихся сравнительной оценки проявлений заболеваемости коинфекцией в сравнении с монотуберкулезом. Вместе с тем, как правило, в таких работах показатели заболеваемости указанными инфекциями рассчитываются на общее количество населения изучаемой территории. Однако очевидно, что для объективной сравнительной оценки проявлений эпидемического процесса ТБ среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных требуется расчет показателей заболеваемости с учетом количества отдельных групп населения в когорте ЛЖВ и в когорте ВИЧ-негативного населения.

Риск развития ТБ у ВИЧ-инфицированных коррелирует с количеством лимфоцитов CD4+ [10, 94, 106, 107]. В зарубежной литературе имеются сообщения о том, что ТБ у ЛЖВ чаще развивается при высокой вирусной нагрузке (ВН) [110]. Вместе с тем в отечественной научной литературе не представлено доказательств влияния ВН на частоту возникновения ТБ у ВИЧ-инфицированных.

В последние годы отмечено существенное снижение смертности населения от ТБ и, напротив, значительный рост смертности от ВИЧ-инфекции [3, 14]. При этом динамика показателей смертности от ВИЧ-инфекции и ТБ характеризуется сближением траекторий их движения с взаимным пересечением, зарегистрированным в 2014 г. [80]. Соответственно оценка структуры причин летальных исходов пациентов ВИЧ/ТБ в многолетней динамике и влияния ТБ на продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных представляется актуальной. С другой стороны, в качестве фактора риска повышенной смертности от ВИЧ/ТБ называют низкий уровень клеток CD4+лимфоцитов [1, 21, 96, 130]. Что касается влияния на летальный исход вирусной нагрузки (ВН), то таких доказательств в научной литературе не приводится.

Эпидемиологическая оценка факторов, способствующих формированию ВИЧ/ТБ, позволила выявить достаточно высокий риск заболевания лиц с низким социальным статусом [2, 5, 29, 31]. Однако для выявления конкретных социальных факторов риска заболеваемости ТБ у ВИЧ-инфицированных необходимо оценивать частоту встречаемости разных социальных условий не только у больных ВИЧ/ТБ, но и у лиц, больных монотуберкулезом, и здоровых лиц в качестве контроля.

В современных условиях важной задачей здравоохранения является профилактика нозокомиального ТБ у ВИЧ-инфицированных в условиях тех медицинских организаций (МО), которые они посещают. В частности, обслуживание больных ВИЧ/ТБ в поликлинике центра по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями (СПИД-центр) при отсутствии регламентированного противотуберкулезного дезинфекционного режима может способствовать контаминации МБТ больничной среды учреждения и в итоге внутрибольничному инфицированию ТБ ВИЧ-инфицированных [38, 43]. Отсюда очевидна необходимость эпидемиологической оценки эффективности ограничения посещаемости пациентов с ВИЧ/ТБ поликлиники центра СПИД.

Профилактика ВИЧ-ассоциированного ТБ в МО значительной степени зависит от качества и эффективности применяемых дезинфицирующих средств (ДС) в отношении высокоустойчивых во внешней среде *M. tuberculosis*. Очевидно, что эти мероприятия будут эффективны лишь в том случае, если режимы дезинфекции исходно отработаны на тест-микроорганизме, адекватном по устойчивости патогенным штаммам микобактерий, циркулирующим среди людей. В Российской Федерации при отработке туберкулоцидных режимов регистрируемых ДС до 2010 г. в качестве тест-микобактерий использовали сапрофитный вид *Mycobacterium* В-5. Однако проведенные экспериментальные исследования показали, что *Mycobacterium* В-5 является менее резистентным к действию ДС по сравнению с патогенными (музейными и клиническими) штаммами возбудителя ТБ [20]. Поэтому с 2010 г. было регламентировано оценивать туберкулоцидную активность ДС в отношении *M. terrae*, адекватного

по устойчивости патогенным штаммам [33, 35). Однако, есть, основания считать, что после 2010 г. не все производители переаттестовали ДС с учетом туберкулоцидной эффективности препарата в отношении *M. terrae*.

В настоящее время следует считать доказанным возможность приобретения устойчивости к ДС многими видами бактерий [44, 73, 93]. Это обстоятельство должно учитываться при выборе эффективных ДС и их ротации в МО для предупреждения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, включая ТБ. Между тем вопрос о формировании устойчивости к ДС *M. tuberculosis*, изолированных от больных ВИЧ-ассоциированным ТБ, остается неизученным.

Цель исследования – изучение эпидемиологических особенностей туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и оптимизация организационных и дезинфекционных мер профилактики

Задачи исследования

1. Оценить проявления эпидемического процесса туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в сравнении с ВИЧ-негативными (интенсивность, многолетняя динамика, возрастные и социальные группы риска заболеваемости) по данным официально зарегистрированной заболеваемости и условия заражения туберкулезом ВИЧ-инфицированных по результатам эпидемиологического обследования эпидемических очагов.

2. Определить частоту и сроки возникновения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в зависимости от уровня иммунодефицита и вирусной нагрузки.

3. Изучить показатели смертности и факторы риска летального исхода ВИЧ-инфицированных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза.

4. Оценить влияние ограничения посещаемости пациентов с ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, поликлиники СПИД-центра на частоту контаминации микобактериями туберкулеза больничной среды учреждения.

5. Оценить частоту использования при аттестации дезинфицирующих препаратов с противотуберкулоцидным действием регламентированного тест-

штамма *Mycobacterium terrae* по данным инструкций производителей и фактическую туберкулоцидную эффективность дезинфектантов по результатам экспериментальных исследований с использованием тест-штамма *M. terrae*.

6. Определить возможность формирования резистентности к дезинфицирующим средствам микобактерий ТБ путем изучения чувствительности к химическим дезинфектантам *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от ВИЧ-инфицированных и больных монотуберкулезом, в сравнении с эталонным штаммом *Mycobacterium terrae*.

Научная новизна

Выявлены особенности проявлений эпидемического процесса ТБ у ВИЧ-инфицированных в сравнении с ВИЧ-негативными.

Установлен более широкий спектр социальных факторов риска заражения ТБ ВИЧ-инфицированных по сравнению с монотуберкулезной инфекцией.

Показано, что ограничение обслуживания больных ВИЧ/ТБ в поликлинике СПИД-центра за счет организации приема больных коинфекцией врачом-инфекционистом в противотуберкулезном тубдиспансере сопровождается снижением контаминации больничной среды поликлиники СПИД-центра МТБ.

Установлено, что многие производители ДС при аттестации и переаттестации препаратов не изучают режимы их туберкулоцидной эффективности на регламентированном микроорганизме *M. terrae*. В ходе лабораторной оценки туберкулоцидного действия ДС подтверждено, что наименее эффективным являлся препарат, не прошедший переаттестацию с использованием *M. terrae*.

В эксперименте выявлено формирование устойчивости к ДС у возбудителей ТБ, выделенных от ВИЧ-инфицированных, и повышенный уровень резистентности к ДС возбудителей, изолированных от больных ВИЧ/ТБ, по сравнению с больными монотуберкулезом.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Получены новые знания в области эпидемиологии. Расширены теоретические представления об эпидемиологии ВИЧ-ассоциированного ТБ.

Установлены эндогенные и экзогенные факторы риска заболеваемости ТБ ВИЧ-инфицированных и летального исхода больных ВИЧ/ТБ при наличии и отсутствии сопутствующего ТБ. Выявлены проблемы и предложены пути совершенствования некоторых организационных и дезинфекционных мер профилактики ВИЧ/ТБ.

Результаты работы могут быть использованы СПИД-центрами, противотуберкулезными диспансерами, медицинскими организациями и учреждениями Роспотребнадзора при организации эпидемиологического надзора и контроля за ВИЧ-инфекцией, сочетанной с ТБ.

Методология и методы исследований

Методология исследования включала, с одной стороны, оценку эпидемического процесса ТБ среди ВИЧ-инфицированных в сравнении с ВИЧ-негативными, а с другой, разработку мер совершенствования организационных и дезинфекционных мер профилактики ТБ. Использованы современные эпидемиологические, бактериологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Рост заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, отмеченный в последние годы на фоне снижения заболеваемости монотуберкулезной инфекцией, является следствием активизации эпидемического процесса ВИЧ-инфекции. Выявлены особенности проявлений заболеваемости туберкулезом у ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией населения и показателей смертности больных ВИЧ-инфекцией при наличии и отсутствии туберкулеза.

2. Эндогенными факторами риска заболеваемости туберкулезом ВИЧ-инфицированных и летального исхода больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом являются высокая степень иммуносупрессии и вирусной нагрузки. Выявлен более широкий спектр социальных факторов риска заражения ТБ ВИЧ-инфицированных по сравнению с ВИЧ-негативными.

3. Ограничение обслуживания больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в поликлинике СПИД-центра за счет организации приема таких

пациентов врачом-инфекционистом в противотуберкулезном тубдиспансере способствует уменьшению частоты контаминации больничной среды учреждения микобактериями туберкулеза. Отсутствие тестирования режимов туберкулоцидной эффективности на регламентированном микроорганизме *Mycobacterium terrae* при аттестации и переаттестации препаратов производителями дезинфицирующих средств не обеспечивает достаточную эффективность дезинфектантов. У возбудителей туберкулеза, в том числе выделенных от ВИЧ-инфицированных, возможно формирование устойчивости к дезинфицирующим средствам.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы (номер госрегистрации 121031700181-3) в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Достоверность результатов исследования, основных положений, выводов и рекомендаций определена аналитическим обобщением данных по изучаемой проблеме из открытых и проверяемых источников научной литературы, применением комплекса общепризнанных способов сбора и обработки информации официального статистического наблюдения, значительным объемом эпидемиологических и бактериологических исследований (анализ заболеваемости изучаемыми инфекциями на территории Пермского края за 17 лет; оценка 500 протоколов определения степени иммунодефицита и вирусной нагрузки у больных ВИЧ-инфекцией и умерших; обследование 86 эпидемических очагов туберкулеза; изучение посещаемости больными ВИЧ/ТБ разных МО по данным 168 амбулаторных карт; исследование методом ПЦР на наличие ДНК МБТ 163 смывов с объектов больничной среды поликлиники СПИД-центра; исследование туберкулоцидной эффективности 12 дезинфицирующих и антисептических препаратов в 72 опытах и чувствительности к дезинфектантам 12 штаммов *M. tuberculosis* в 184 опытах) и использованием современных приемов эпидемиологического, микробиологического и статистического методов.

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на VIII Междисциплинарном медицинском конгрессе ПФО «Эффективное здравоохранение - залог здоровья общества» (Пермь, 2019), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (Москва, 2021), совещании в формате видеоконференции «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией» (Москва, 2021), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности» (Уфа, 2021), Краевой научно-практической конференции «Особенности организации мероприятий по предупреждению распространения ОРВИ, гриппа и внебольничных пневмоний в условиях пандемии» (Пермь, 2021), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности в условиях пандемии COVID-19» (Севастополь, 2022), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (Москва, 2022).

Диссертационная работа апробирована на 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 № 6 от 29.11.2022 г.).

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертации использованы при подготовке регионального информационно-методического письма «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 Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю (справка о внедрении от 02.11.2022 г.), ГКУЗ «ПКЦ СПИД и

ИЗ» (акт внедрения от 01.12.2022 г.), ГБУЗ ПК «КФМЦ» (акт внедрения от 13.12.2022 г.) и в учебный процесс кафедры эпидемиологии и гигиены (акт внедрения от 26.10.2022 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 16 рисунками и 19 таблицами; состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения. Список литературы включает 131 источник, в том числе 86 работ отечественных и 45 работ зарубежных авторов.

Личный вклад

Автором разработан дизайн исследования, организованы и проведены эпидемиологические и лабораторные исследования, статистическая обработка результатов, анализ, обобщение и обсуждение результатов, подготовлены публикации по теме диссертации. Доля участия автора в сборе и обобщении материалов составляет 75 %.

Публикации. По результатам выполненного исследования опубликовано 12 работ, в том числе 9 статей – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертационных исследований, из них 3 статьи – в научных изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus.

ГЛАВА 1 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА (ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Проявления эпидемического процесса ВИЧ-ассоциированного туберкулеза

В последние годы в научной литературе все большее внимание уделяется вопросам ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (ВИЧ/ТБ) [47, 9, 78, 91]. Это связано с увеличением количества случаев коинфекции и летальных исходов от нее [49, 68, 83].

В Российской Федерации в период с 2010 по 2018 г. заболеваемость ВИЧ/ТБ выросла в 1,7 раза – с 6,1 до 9,7 на 100 тыс. населения. К концу 2018 г. 20,7 % больных ТБ имели ВИЧ-инфекцию [36]. Заболеваемость ВИЧ/ТБ в 2018 г. составила 1764,3 на 100 тыс. ВИЧ-инфицированных [68]. В 2018 г. в РФ 23,1 % впервые выявленных и вставших на учет больных ТБ были инфицированы ВИЧ [36]. В 2012 г. в мире было зарегистрировано 8,7 млн. людей с ТБ, из которых 1,1 миллиона (13 %) были ВИЧ-инфицированными [49].

Показано, что механизм формирования заболеваемости ТБ и ВИЧ-инфекцией носит взаимообусловленный характер [24]. ВИЧ-инфекция и ТБ являются инфекциями, которые оказывают синергетический эффект друг на друга. ВИЧ-инфекция снижает иммунитет против ТБ, а у ЛЖВ, МБТ увеличивают репликацию и гетерогенность ВИЧ [1, 109, 122].

Больные ВИЧ-инфекцией ввиду снижения иммунной реактивности в 20–58 раз более подвержены риску заражения микобактериями ТБ в сравнении с ВИЧ-негативными лицами [68, 97]. По данным ВОЗ, в 2016 г. 476774 человека, больных ТБ, имели положительный ВИЧ-статус, что составило 7,5 % от числа всех зарегистрированных случаев [131]. В 2016 г. 14 млн человек во всем мире имели одновременно две инфекции [100]. Пятая часть больных ТБ являются ВИЧ-

инфицированными [104, 105]. В 2019 г. во всем мире среди ВИЧ-положительных лиц было зарегистрировано 1,1 млн случаев заболевания ТБ, среди ВИЧ-отрицательных – 8,5 млн [98].

Распространенность ВИЧ-инфекции среди больных ТБ колеблется от 10 до 60 % [129]. Клинические и эпидемиологические наблюдения показали, что риск развития ТБ у лиц, инфицированных ВИЧ, в 113 раз, а у больных ВИЧ/СПИДом в 170 раз выше, чем у неинфицированных [95]. В то же время у лиц, не имеющих ВИЧ, вероятность развития ТБ не превышала 10 %, даже на протяжении всей жизни.

По данным Роспотребнадзора, экономический ущерб от социально значимых инфекционных заболеваний (ТБ, ВИЧ-инфекция, ВГВ и ВГС) в 2018 г. составил 47,5 млрд руб. [39].

Заболеваемость ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в России в 2018 г. составила 1764,3 на 100 тыс. инфицированных ВИЧ, что в 58,6 раза больше, чем в среднем по РФ у пациентов без ВИЧ-инфекции (30,1 на 100 тыс. населения) [4].

Рост заболеваемости ТБ ВИЧ-инфицированных лиц можно объяснить двумя механизмами. Есть мнение, что высокий риск возникновения активного ТБ среди ВИЧ-инфицированных обусловлен, как правило, повышенным риском реактивации скрытой туберкулезной инфекции [90]. Вместе с тем большинство авторов считает, что ТБ, как правило, является вторичным по отношению к ВИЧ-инфекции [102].

По данным Полуэктовой А.В., в 91,6 % случаев ТБ возникает на фоне ВИЧ-инфекции, в 8,4 % случаев ВИЧ-инфекция развивалась на фоне имевшегося ранее ТБ [50]. Это согласуется с результатами клинических исследований о преимущественном развитии ТБ у больных с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции [78, 79].

Что касается того, через какой временной промежуток ВИЧ-инфицированные заболевают ТБ, то есть данные что максимальная опасность развития ТБ максимально отмечается через 4–9 лет от заражения ВИЧ [37, 61, 66].

Оценивая данные научной литературы относительно заболеваемости ВИЧ/ТБ следует отметить, что имеется значительное количество научных публикаций, касающихся сравнительной оценки проявлений заболеваемости ВИЧ/ТБ в сравнении с монотуберкулезом. Вместе с тем, как правило, в таких работах показатели заболеваемости указанными инфекциями рассчитываются на общее количество жителей изучаемой территории. Однако очевидно, что для объективной сравнительной оценки проявлений эпидемического процесса ТБ среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных требуется расчет показателей заболеваемости с учетом количества отдельных групп населения в когорте ЛЖВ и в когорте ВИЧ-негативного населения.

ВИЧ/ТБ значимо чаще регистрируется у лиц молодого трудоспособного возраста с развитием генерализованных и диссеминированных форм ТБ, вызванного штаммами *M. tuberculosis* с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [2, 48], преобладают мужчины, причем в основном жители городов [37, 42].

В молодом трудоспособном возрасте (18-44 года) болеет большинство пациентов ТБ, ВИЧ-инфекцией и ВИЧ/ТБ. Чаще коинфекция регистрируется среди мужчин 34-42 лет и женщин 30-39 лет [68].

По данным Любаевой Е.В. [31], ВИЧ/ТБ чаще поражаются лица в возрасте от 26 до 34 лет с низким уровнем образования и дохода, чаще неработающие или занятые в профессиях, не требующих специального образования, не имеющие своей семьи, употребляющие алкоголь и/или наркотические препараты.

По мнению Бабаевой И.Ю. [5], медико-социальный портрет больного ВИЧ/ТБ имеет следующие 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 %. Сходные наблюдения отмечены и в других работах [6].

Повышенный риск заболевания ТБ отмечен у больных ВИЧ-инфекцией в местах лишения свободы [26].

В целом, однако, спектр и значимость социальных факторов риска заражения ТБ ВИЧ-инфицированных в эпидемических очагах остается недостаточно ясным. ВИЧ-инфекция и ТБ широко распространены среди одних и тех же слоев населения, в основном социально-неблагополучных. Однако этого заключения недостаточно для понимания социальных причин формирования ВИЧ-ассоциированного ТБ. Требуется дифференцированная оценка потенциальных факторов риска заражения микобактериями ВИЧ-инфицированных и лиц без ВИЧ-инфекции в сравнении с контрольной группой здоровых.

В России в последние годы эпидемия ВИЧ-инфекции перемещается на более старшие возрастные группы [49]. 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.).

Изучена заболеваемость ВИЧ-инфекцией в г. Санкт-Петербурге за 1987–2012 гг. Установлено, что в 2001 г. максимально пораженной была группа 20–24 г, а спустя 11 лет – 30–34 г. [32].

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 ТБ 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 [42]. Аналогичные данные по Таджикистану приводит Турсунов Р.А. [72].

Дворак С.И. и соав. [32] 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 неясно, почему санпросветработа по профилактике ВИЧ сказалась только на лицах молодого возраста. 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 [72].

От больных коинфекцией *Mycobacterium tuberculosis* выделяются чаще, чем от больных ТБ без ВИЧ-инфекции [13]. Кроме того, в структуре микобактерий, изолированных от больных ВИЧ-инфекцией, преимущественно выделяется генотип *Beijing*, отличающийся повышенной вирулентностью [12]. На территории России генотип «Пекин» из всех генотипов *M. tuberculosis* составляет около 50 %. География распределения этого генотипа на территории Российской Федерации охватывает Европейскую часть, Урал и Сибирь. В структуре генотипа *Beijing* наиболее значимым представляется вариант W148. В России МБТ этого субтипа составляют около 25 % от всех циркулирующих штаммов генотипа "Пекин [60].

Считается, что среди причин летальных исходов ВИЧ-инфицированных превалируют причины, непосредственно не связанные с ВИЧ-инфекцией [111], а среди них – внешние причины (несчастные случаи, убийства и самоубийства, автотравмы, отравление наркотическими веществами) [112]. 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.

ВИЧ-инфекция и ТБ являются основными причинами смерти от инфекционных заболеваний во всем мире [76, 129]. Среди вторичных (оппортунистических) патологических состояний у больных ВИЧ-инфекцией фигурируют различные заболевания, но главным образом ТБ [48, 49, 79, 92].

В 2018 г. в мире ТБ стал причиной около 251000 смертей среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, что составляет треть всех летальных исходов, связанных с ВИЧ-

инфекцией [132]. В последние годы среди умерших больных ВИЧ-инфекцией более четверти случаев составляют больные ВИЧ/ТБ [13, 64, 80, 132].

В России в последние годы среди умерших больных ВИЧ-инфекцией более четверти составляют больные ВИЧ/ТБ [17]. Среди всех умерших по разным причинам пациентов с ТБ, состоявших на учете, были инфицированы ВИЧ: 2009 г. – 11,7 %; 2018 г. – 39,0 % [36]. При ВИЧ/ТБ увеличивается риск летального исхода в два раза [8].

За 2016–2018 гг. в Северо-Западном федеральном округе умерли 279 ВИЧ-инфицированных пациентов, в 35 % случаев причины смерти непосредственно были связаны с ВИЧ, главным образом с ТБ [87].

В работе Тишкевич О.А. представлен анализ результатов 537 аутопсий, проведенных в патологоанатомическом отделении ИКБ №2 г. Москвы в период с 1991 по 2003 г. [67]. Ведущей причиной летального исхода у ВИЧ-инфицированных больных с 1999 г. по настоящее время является ТБ, частота которого среди погибших больных составила 34,5 %. Среди умерших 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.

Смертность в группе больных ВИЧ/ТБ значительно выше, чем в группах как с моноинфекцией ВИЧ, так и с моноинфекцией ТБ [98, 104, 129].

На территории Северной Танзании с 2012 по 2017 г. уровень смертности ЛЖВ составил 26,2 на 1000 человеко-лет, а для лиц с коинфекцией ВИЧ/ТБ 57,8 на 1000 человеко-лет. После поправки на возраст, пол, место жительства, стадию ВИЧ и массу тела больных ВИЧ/ТБ смертность оказалась на 40 % выше, чем у ВИЧ-инфицированных лиц без ТБ [113].

Ведущей причиной смерти на поздних стадиях ВИЧ-инфекции считается ТБ, который выявляется у 1/3 умерших больных в России, а при патологоанатомическом исследовании подтверждается в качестве причины смерти в 86,7 % случаев [4, 55]. При изучении причин летального исхода больных ВИЧ/ТБ в течение 12 месяцев в 62 клиниках Европы и Латинской Америки, оказалось, что из 1406 пациентов умерли 19 %, причем 71 % из этих смертей были связаны с ТБ [130].

В результате прогрессирования ВИЧ-инфекции иммунная система утрачивает способность сдерживать рост и распространение МБТ, поэтому чаще развиваются диссеминированные и внелегочные формы ТБ [71].

Следует отметить, что выявлена характерная для территориальных центров СПИДа в случае летального исхода формирование заключительного диагноза без обоснованного определения ведущего вторичного заболевания и непосредственной причины смерти пациента [41]. В качестве факторов риска повышенной смертности от ВИЧ/ТБ называют низкий уровень клеток CD4+лимфоцитов, диссеминированный и генерализованный ТБ, некачественное лечение инфекций [1, 7, 21, 96, 130], а также потребность в искусственной вентиляции легких [130]. Что касается влияния на летальный исход ВН, то таких доказательств в научной литературе не приводится.

В последние годы отмечен значительный рост смертности от ВИЧ-инфекции и существенное снижение смертности населения от ТБ [3, 14]. Количество умерших больных ВИЧ-инфекцией за 10 лет (2008-2018 гг.) увеличилось в 2,2 раза, в том числе от вторичных заболеваний - в 3,7 раза. Зарегистрировано повышение доли умерших от заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией, с 29,4 % в 2008 г. до 48,6 % в 2018 г. [52]. Если в 2010 г. в РФ среди умерших от инфекционных и паразитарных болезней на ВИЧ-инфекцию приходилось 20,2 %, ТБ – 65,0 %, то в 2018 г. эти показатели составили 59,5 и 24,9 % соответственно [36]. При этом динамика показателей смертности от ВИЧ-инфекции и ТБ характеризовалась сближением траекторий их движения с взаимным пересечением, зарегистрированным в 2014 г. [80].

Таким образом, оценка структуры причин летальных исходов пациентов ВИЧ/ТБ в многолетней динамике и влияния ТБ на продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных представляется актуальной.

1.2 Факторы риска развития ВИЧ-ассоциированного туберкулеза

Формированию ВИЧ/ТБ могут способствовать индивидуальные (эндогенные, немодифицированные) и популяционные (экзогенные, модифицированные) факторы.

Наличие инфицирования ВИЧ является наиболее существенным фактором риска развития ТБ. Вероятность заболевания ТБ человека, инфицированного ВИЧ и МБТ, многократно выше, чем у лиц, не инфицированного ВИЧ. Риск развития ТБ среди ВИЧ-инфицированных лиц тесно коррелирует с числом лимфоцитов CD4+. Годовой риск прогрессирования латентного, субклинического туберкулеза в стадию развернутого заболевания в случае присоединения ВИЧ-инфекции составляет 5–15 % [68].

В РФ в течение 2016 года на учете в СПИД-центрах состояли 658 141 лиц, инфицированных ВИЧ, из них в поздних 4Б, 4В и 5 стадиях – 20,9 % пациентов. Доля пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, которые преимущественно и болеют ТБ, ежегодно нарастает: 2005 г. – 2,8 %; 2010 г. – 11,3 %; 2015 г. – 15,9 %, 2016. г. – 20,9 %. В абсолютных цифрах за эти годы число пациентов с поздними стадиями выросло с 6 505 чел. до 137 463 чел. в 2016 г, то есть в 21,1 раза. Ожидается продолжение этой тенденции к росту числа пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции [68].

В отличие от большинства вторичных заболеваний (в том числе остальных микобактериальных инфекций, которые развиваются на поздних стадиях ВИЧ-инфекции), ТБ может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции при любом количестве CD4+лимфоцитов, однако остро прогрессирующий,

генерализованный, диссеминированный ТБ характерен именно для больных с выраженным иммунодефицитом [17].

В настоящее время известна высокая частота генерализованных форм ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа [22].

Риск развития ТБ у ВИЧ-инфицированных коррелирует с числом лимфоцитов CD4+ [94, 106, 107]. По данным Богородской Е.М. и соав. [10] при исследовании степени иммуносупрессии на момент выявления ТБ было установлено, что у 71,7 % пациентов уровень CD4+ лимфоцитов не превышал 350 кл/мкл.

По данным Кургановой Т.Ю. и соав. [87] в большинстве случаев на момент выявления ТБ была установлена 4-я стадия ВИЧ-инфекции (86,3%), при этом у 86,1% больных имели количество CD4+ менее 500 кл/мл, в том числе 64,7% – менее 200 кл/мл. В 48% случаев ВИЧ-инфекция была выявлена более 7 лет назад.

Обследовано 56 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ и 41 ЛЖВ. На фоне ВИЧ-инфекции кожные пробы (проба Манту с 2 ТЕ и Диаскинтест) продемонстрировали прямую зависимость от уровня иммуносупрессии [22].

Азовцева О.В. и соав. [2] указывают, что средний уровень CD4+ лимфоцитов у больных генерализованным ТБ составил $164 \pm 21,5$ кл/мкл и был значительно ниже уровня CD4-лимфоцитов у больных с легочным процессом. Присоединение АРВТ к противотуберкулезной терапии в 8 раз снижает летальность в группе гегенерализованного ТБ. Прогрессия ВИЧ-инфекции ведет к возрастанию частоты бактериовыделения, однако при выраженной иммуносупрессии (50 и менее клеток) частота бактериовыделения вновь снижается.

Согласно данным Giorgio A. et al. [120], полученным в исследовании с участием 3397 человек с ВИЧ-инфекцией, у 83 из которых был диагностирован ТБ, повышенный риск развития ТБ имели как больные с количеством CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл (ОР 4,87; 95% ДИ: 2,35-10,11), так и с количеством CD4+ лимфоцитов 200-350 клеток/мкл (ОР 2,35; 95% ДИ: 1,09-5,05).

Однако показано, что ТБ чаще развивался при исходном количестве CD₄⁺ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл [77, 106,108].

В зарубежной литературе представлены сообщения о том, что ТБ у ВИЧ-инфицированных чаще развивается при высокой вирусной нагрузке (ВН). Так, в Южной Африке под наблюдением в течение 2,7 года находилось 4260 пациентов с ВИЧ-инфекцией. Среди них было зарегистрировано 3819 случаев заболевания ТБ (8,6 %). Средняя ВН РНК ВИЧ составила 58000 копий /мл. Среди больных ВИЧ/ТБ доля с наименьшей ВН (0–999 копий/мл) была в 1,4 раз выше, чем с наивысшим уровнем (> 10000 копий /мл) [101]. Некоторые авторы, однако, не выявили связи ВН и развитие ТБ у ВИЧ-инфицированных [110]. Вместе с тем в отечественной литературе нам не удалось найти работ относительно частоты возникновения ТБ у ВИЧ-инфицированных в зависимости от ВН.

Показано, что клинические проявления ТБ четко соответствуют степени нарушения иммунного статуса пациента. Если ТБ у инфицированных ВИЧ пациентов развивается относительно рано в ходе ВИЧ-инфекции, заболевание часто проявляется легочной формой. По мере прогрессирования иммунодепрессии развиваются ТБ лимфатической системы и поражение серозных оболочек (плевра, брюшина и перикард), а затем и ТБ-менингит. При низком числе клеток CD₄⁺ (50–100 клеток) часто развивается диссеминированный ТБ [36].

Российскими учеными при оценке частоты возникновения ТБ среди больных, получающих АРТ (n=590), в зависимости от степени иммуносупрессии, было показано, что ТБ чаще развивается у лиц с количеством CD₄⁺ лимфоцитов менее 350клеток/мкл, по сравнению с теми, кто имел число CD₄ клеток более 350 клеток/мкл [15].

Эпидемиологическая оценка факторов, способствующих формированию ВИЧ/ТБ, позволила выявить достаточно высокий риск заболевания среди социально-дезадаптированных лиц [29].

Среди коинфицированных больных преобладают молодые лица, имеющие опыт применения внутривенных наркотических веществ (61,3 %),

злоупотребляющие алкоголем (70,8 %). Практически половина коинфицированных больных (45,9 %) ранее находились в пенитенциарных учреждениях. Контакт с больными ТБ был выявлен у 40,9 % больных, при этом наиболее часто это происходило в местах лишения свободы [2, 54].

По данным анонимного анкетирования больных с коинфекцией ВИЧ/ТБ, проведенного в Волгоградской области, опыт инъекционного употребления наркотиков отметили 76 % респондентов. Пациенты использовали такие наркотики, как героин, дезоморфин, а также применяли наркотические средства, предназначенные для медицинских целей: промедол и эфедрин. 52% отметили употребление наркотиков в виде курения марихуаны, «спайсов солей» [86].

ВИЧ-инфицированные пациенты, потребляющие наркотики, чаще выпадают из-под наблюдения специалистов СПИД-центра или имеют низкую приверженность антиретровирусной терапии, что ведет к более низким показателям иммунного статуса и большей подверженности риску развития ТБ [16, 131]. Лишение свободы может препятствовать непрерывному оказанию медицинской помощи службами здравоохранения, что приводит к развитию ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) и его распространению внутри пенитенциарной системы [131].

Для лиц, злоупотребляющих алкоголем, характерна меньшая приверженность АРТ. Кроме того, у пациентов данной группы, даже в случае регулярного приема препаратов, отмечают замедленный прирост количества CD₄⁺ лимфоцитов, при этом вероятность снижения числа CD₄⁺ клеток до значений менее 200 клеток/мкл повышена в 3 раза [88]. Роль табакокурения в общей популяции хорошо изучена. Доказано, что у курящих лиц риск развития туберкулеза повышен в 2–6 раз, при этом повышенный риск сохраняется не только у активных курильщиков, но и у когда-либо куривших лиц [126].

В медицинских учреждениях по лечению ВИЧ в Эфиопии установлено, что факторами риска ТБ у ВИЧ-инфицированных явились: прикованность к постели, недостаточная масса тела, низкий уровень гемоглобина и поздние стадии ВИЧ-инфекции (III и IV по ВОЗ) [107].

1.3 ВИЧ-ассоциированный туберкулез как внутрибольничная инфекция

Современной особенностью эпидемиологии ТБ является высокая заболеваемость медицинских работников [13, 19, 23, 56]. Повышенный уровень заболеваемости медработников объясняют главным образом тем, что персонал МО по роду своей деятельности часто сталкивается с больными ТБ [18]. По мнению Сергеевнина В.И. и соав. [23] неспецифическими, т. е. не связанными с профессиональной деятельностью, факторами риска заболеваемости ТБ медработников являются неудовлетворительные жилищно-бытовые условия и низкий уровень дохода, а основными специфическими факторами риска – «контакт» с больным ТБ в производственных условиях.

Чаще всего ТБ заражаются специалисты фтизиатрического профиля, что обусловлено особенно высокой частотой их «контакта» с источником возбудителя инфекции во время работы на фоне неудовлетворительного противоэпидемического режима противотуберкулезных учреждений и широкой циркуляции МБТ в больничной среде [23, 28, 63, 89]. Наряду с медицинскими работниками в МО нередко заражаются ТБ и госпитализированные [56].

Внутрибольничная передача ТБ происходит в замкнутом пространстве, на относительно небольшой территории больничных корпусов, где сконцентрирована значительная часть источников инфекции и потенциально восприимчивых к инфекции людей. И пациенты, и персонал медицинской организации по отношению друг к другу одновременно могут являться как источниками туберкулезной инфекции, так и восприимчивым к инфекции контингентом. В условиях скученности при несоблюдении изоляционно-ограничительных мероприятий, гигиенических норм, отсутствии или неэффективности вентиляционных систем возможны случаи перекрестной суперинфекции среди пациентов [57,117,121].

Особой опасности заражения ТБ в условиях МО могут подвергаться иммунокомпрометированные ВИЧ-инфицированные пациенты [70, 103, 116]. Так, например, внутрибольничное распространение штаммов микобактерий в госпитале провинции Квазулу-Наталь среди пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита составило 25,2 % при средней продолжительности госпитализации 3,7 месяцев. Из них у 17 пациентов наблюдалось заражение новым штаммом во время лечения (суперинфекция), 7 пациентов были повторно реинфицированы (после клинического и микробиологического излечения), у 2 пациентов однократно был получен новый штамм после двух месяцев отрицательных результатов посева без клинических проявлений (колонизация) [117].

В ситуации, когда группа ВИЧ-инфицированных лиц контактирует с пациентом с ТБ, могут возникать вспышки [131].

Широкая циркуляция МБТ в больничной среде выявляется, в частности, с помощью исследования смывов с окружающих предметов на ДНК МБТ в полимеразной цепной реакции (ПЦР) [20, 34, 81].

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 [28].

Мордовской Г.Г. и соав. [34] приводят результаты бактериологических и молекулярно-генетических исследований смывов с поверхностей в помещения противотуберкулезных учреждений на МБТ и ДНК МБТ. В 7,2 % случаев были выделены МБТ ДНК МБТ обнаружена в 68,5 % проб.

По данным Еремеевой Н.И. и соав. [20] 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.

Исследования последних лет показали, что хотя обнаружение ДНК МБТ на поверхностях различных объектов в противотуберкулезных учреждениях не всегда является непосредственным свидетельством эпидемической опасности таких объектов, но оно безусловно может служить маркером накопления клеток МБТ на этих объектах внутрибольничной среды [20].

Нельзя не отметить, что заразность больных ТБ, инфицированных ВИЧ, по сравнению с ВИЧ-отрицательными лицами, является предметом многих исследований, которые, однако, противоречивы.

По мнению одних исследователей, больные ТБ, инфицированные ВИЧ, менее заразны по сравнению ВИЧ-отрицательными пациентами [120-125]. В подтверждение этого тезиса авторы приводят данные о том, что среди лиц, общавшихся с ВИЧ-позитивными больными ТБ, по сравнению с ВИЧ-негативными, реже выделяются микобактерии из мокроты и менее часто регистрируются положительные пробы Манту [124], менее часто выделяются генетически сходные микобактерии [128]. При этом относительно невысокое количество МБТ, выделяемое больными ВИЧ-инфекцией, 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 [118, 119, 124].

Вместе с тем некоторые авторы указывают, что разницы в частоте мокротопозитивности и регистрации положительных кожных реакций на ТБ у лиц, общавшихся с больными ТБ с ВИЧ-инфекцией и без таковой [115, 124], а

также в частоте положительных р. Манту среди контактных с больными коинфекцией с разной степенью иммуносупрессии нет. В мета-анализе Cruciani A. et al. показано, что ВИЧ-позитивные ТБ пациенты представляют такую же эпидемиологическую опасность, как и ВИЧ-негативные больные ТБ [125].

Попова А.А. и соав. [21] сообщают, что у больных с сочетанной инфекцией уменьшение CD₄ лимфоцитов, играющих ключевую роль в противотуберкулезном иммунитете, и их функциональная неполноценность сопровождаются усиленным размножением в легких 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. [27] 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-позитивных больных диссеминированным ТБ 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 2 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-позитивных больных, а следовательно об их более высокой эпидемиологической опасности.

Косвенными доказательствами повышенной вирулентности МБТ у ВИЧ-инфицированных можно считать работы относительно других бактерий, выделенных от ВИЧ-инфицированных. Так, Отдушкина Л.Ю. [40] 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 *E. 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.

Не исключено, что и ВИЧ-инфицированные могут заразиться туберкулезной инфекцией в условиях тех МО, которые они посещают. На примере СПИД-центра в Пермском крае установили, что обслуживание больных ВИЧ/ТБ в поликлинике центра при отсутствии регламентированного противотуберкулезного дезинфекционного режима может способствовать контаминации МБТ больничной среды учреждения и в итоге внутрибольничному инфицированию ТБ ВИЧ-инфицированных [38 43]. По результатам ПЦР-исследований максимальная частота контаминации ДНК МБТ больничной среды обнаружена именно в поликлинике центра СПИД, где доля положительных смывов составила 42,9%. В противотуберкулезном стационаре ДНК МБТ в целом выявлялась в 9,7% проб, т. е. достоверно реже, чем в поликлинике СПИД-центра. В стационаре инфекционной больницы, осуществляющем лечение больных ВИЧ-инфекцией, частота положительных проб на ДНК МБТ составила 5,0 %, т. е. достоверно ниже, чем в поликлинике центра СПИД. В поликлинике общего профиля все смывы оказались отрицательными.

Представленные сведения свидетельствуют о необходимости ограничения посещаемости пациентов с ВИЧ/ТБ поликлиники СПИД-центра и оценки влияния этого мероприятия на частоту контаминации МБТ больничной среды учреждения.

1.4 Проблемы выбора дезинфицирующих средств для профилактики ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в медицинских организациях

Профилактика ТБ у ВИЧ-инфицированных в МО в значительной степени зависит от качества и эффективности дезинфекционных мероприятий в отношении *M. tuberculosis*. В суточном количестве мокроты больного ТБ легких может содержаться свыше 7 млрд МБТ. Соответственно больные ТБ выделяют в окружающую среду большое количество возбудителей, которые на поверхности различных объектов могут сохраняться в значительном количестве [63]. МБТ устойчивы к воздействию факторов окружающей среды. При отсутствии солнечного света их жизнеспособность может сохраняться в течение нескольких месяцев. При этом при рассеянном свете выживаемость МБТ на объектах бытовой обстановки высока, поскольку МБТ выделяются во внешнюю среду нередко в составе мокроты, которая защищает их от прямого воздействия ДС [85]. Длительный контакт лиц, проживающих с больным, с контаминированными объектами и поверхностями бытовой обстановки может привести к заражению восприимчивых общавшихся.

Высокая устойчивость возбудителя ТБ к воздействию физических и химических факторов и его длительное выживание во внешней среде обуславливают необходимость применения специфичных для микобактерий методов, средств и режимов обеззараживания, значительно более «жестких», чем для большинства других видов возбудителей инфекций [63]. Однако есть проблемы.

В настоящее время для борьбы с инфекциями предложен широкий спектр ДС, относящихся к разным группам химических соединений, в том числе галоидсодержащие, ДС на основе ЧАС, кислородсодержащие, альдегидсодержащие, амины, гуанидины, спирты, фенолы [30, 46].

Современный рынок ДС, предназначенных для дезинфекции поверхностей помещений, медицинского оборудования и инструментов, других изделий

медицинского назначения в МО, характеризуется наличием огромного количества (более 6 сотен наименований) ДС. Большинство из них имеют режимы применения при ТБ. Однако выбор ДС для проведения эффективной дезинфекции стал очень проблематичной задачей. Это обусловлено внедрением в практику большого количества ДС с искусственно заниженными концентрационными и временными параметрами режимов применения, чему в последние годы способствует отсутствие квалифицированной экспертизы результатов испытания и должного контроля процедуры госрегистрации ДС [11, 25].

Очевидно, что дезинфекционные мероприятия будут эффективны лишь в том случае, если режимы дезинфекции исходно отработаны на тест-микроорганизме, адекватном по устойчивости патогенным штаммам микобактерий, циркулирующим среди людей. В нашей стране при отработке туберкулоцидных режимов регистрируемых ДС до 2010 г. в качестве тест-микобактерий использовали сапрофитный вид *Mycobacterium B-5*. Совместными усилиями Уральского НИИ фтизиопульмонологии и НИИ дезинфектологии проведены исследования по сравнительной устойчивости некоторых патогенных (музейных и клинических) и сапрофитных штаммов микобактерий к воздействию ДС с различным составом ДБ. Проведенные экспериментальные исследования показали, что *Mycobacterium B-5* является менее устойчивым по сравнению с возбудителями ТБ к воздействию ДС, особенно на основе ЧАС [20]. Результаты научных исследований позволили установить, что наиболее адекватным клиническим штаммам возбудителей ТБ по устойчивости к ДС является *M. terrae*. Поэтому было предложено с 2010 г. использовать *M. terrae* в качестве тест-микроба при испытаниях и режимов ДС [33-35]. Однако, по мнению Еремеевой Н.И. и соав. [20] не исключено, что многие дезинфектанты такой аттестации и/или перееаттестации не подвергались, а значит режимы применения таких препаратов могут оказаться неэффективными.

В настоящее время следует считать доказанным возможность приобретения устойчивости к ДС многими видами бактерий [44, 73, 93, 123]. Приобретенная устойчивость возбудителей ГСИ может формироваться и по отношению к

антисептикам (АС) [51]. Отмечается, что устойчивость микроорганизмов чаще формируется по отношению к ДС на основе ЧАС [51, 75]. Показано, что рост резистентности микроорганизмов к ДС происходит под действием как низких концентраций препаратов [84, 99], так и средств дезинфекции в бактерицидной концентрации [75]. Что касается формирования устойчивости к ДС *M. tuberculosis*, то по этому вопросу имеются лишь единичные сообщения. В частности, Сергевнин В.И. и соав. [62] изучили чувствительности к химическим дезинфектантам *M. tuberculosis*, выделенных от больных ТБ, в сравнении с эталонным штаммом *M. terrae*. В качестве ДС использовали 5 % раствор гипохлорита натрия и 1 % раствор клиндезин-специаль (соединение ЧАС и альдегида), применяемых в противотуберкулёзных диспансерах для дезинфекции объектов больничной среды. Оценивали чувствительность штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от 15 больных фиброзно-кавернозным ТБ лёгких, находящихся на стационарном лечении. Оказалось, что при воздействии ДС более длительно выживают *M. tuberculosis*, чем *M. terrae*.

В ряде документов нормативного и рекомендательного характера [58] имеется указание на необходимость проведения в МО микробиологического мониторинга с целью выявления устойчивых к ДС штаммов микроорганизмов, в том числе микобактерий. Вместе с тем полноценное выполнение этих требований сдерживается отсутствием единой для РФ организационной системы проведения микробиологического мониторинга устойчивости к ДС, отражающей объекты исследований, объем в зависимости от эпидемиологической ситуации; правильную оценку микробиологического пейзажа отделений МО и рациональный отбор штаммов для исследований. Отсутствует система быстрого и адекватного реагирования при обнаружении резистентных микроорганизмов. Поэтому на практике мониторинг устойчивости микроорганизмов к ДС проводится в недостаточном объеме и некачественно, либо не проводится совсем, а наличие в обороте не эффективных и недостаточно эффективных ДС усугубляет ситуацию, способствуя формированию устойчивости микроорганизмов к этим ДС [53]. Таким образом, проблема устойчивости микроорганизмов к ДС и контроль

этого процесса актуальны и настоятельно требуют всестороннего анализа и поиска путей их практического решения.

Резюмируя результаты обзора литературы, можно констатировать, что до настоящего времени нет однозначного мнения относительно ряда вопросов, касающихся эпидемиологии ВИЧ-ассоциированного ТБ.

Оценивая данные научной литературы относительно заболеваемости ВИЧ/ТБ следует отметить, что имеется значительное количество научных публикаций, касающихся сравнительной оценки проявлений заболеваемости ВИЧ/ТБ в сравнении с монотуберкулезом. Вместе с тем, как правило, в таких работах показатели заболеваемости указанными инфекциями рассчитываются на общее количество жителей изучаемой территории. Однако очевидно, что для объективной сравнительной оценки проявлений эпидемического процесса ТБ среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных требуется расчет показателей заболеваемости с учетом количества отдельных групп населения в когорте ЛЖВ и в когорте ВИЧ-негативного населения.

Спектр и значимость социальных факторов риска заражения ТБ ВИЧ-инфицированных в эпидемических очагах остается недостаточно ясным. ВИЧ-инфекция и ТБ широко распространены среди одних и тех же слоев населения, в основном социально-неблагополучных. Однако этого заключения недостаточно для понимания социальных причин формирования ВИЧ-ассоциированного ТБ. Требуется дифференцированная оценка потенциальных факторов риска заражения микобактериями ВИЧ-инфицированных и лиц без ВИЧ-инфекции в сравнении с контрольной группой здоровых.

В связи с ростом количества летальных исходов от ВИЧ/ТБ представляет интерес вопрос о причинах этой тенденции и влияния ТБ на продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных в последние годы. Вместе с тем в отечественной литературе отсутствуют работы относительно частоты возникновения ТБ у ВИЧ-инфицированных в зависимости от ВН. Что касается влияния на летальный исход ВН, то таких доказательств в научной литературе не приводится.

Сведения научной литературы свидетельствуют о необходимости ограничения посещаемости пациентов с ВИЧ-ассоциированным ТБ поликлиники СПИД-центра и оценки влияния этого мероприятия на частоту контаминации МБТ больничной среды учреждения.

С 2010 г. в Российской Федерации предложено использовать в качестве тест-микроба при испытаниях и отработки туберкулоцидных режимов ДС вместо *Mycobacterium B-5 Mycobacterium terrae*. Однако не исключено, что многие дезинфектанты такой аттестации и/или переаттестации не подвергались, а значит, режимы применения таких препаратов могут оказаться неэффективными. Вопрос требует изучения.

Остается неизученным вопрос о формировании устойчивости к ДС *M. tuberculosis*, изолированных от больных ВИЧ/ТБ.

На основании вышеизложенных проблем определены основные направления и дизайн настоящего исследования.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Материалы и объем исследований

Исследования выполнены на кафедре эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Материалы и объем исследований представлены в Таблице 2.1

Таблица 2.1 – Материалы и объем исследований

№ п/п	Виды исследований и материалы	Объем исследований
1	2	3
1	Оценка проявлений заболеваемости ВИЧ-инфекцией, ТБ и ВИЧ/ТБ среди населения Пермского края по данным учетно-отчетных форм: №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 33 «Сведения о больных туберкулезом», № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», «Единая информационная система здравоохранения Пермского края», ежегодных государственных докладов «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения в Российской Федерации»	2005–2021 гг.
2	Оценка многолетней динамики смертности ВИЧ-инфицированных при наличии и отсутствии сопутствующего ТБ и причин летального исхода ВИЧ-инфицированных по данным учетно-отчетных форм: №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 33 «Сведения о больных туберкулезом», № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», №106/у "Медицинское свидетельство о смерти", № 013/у "Протокол патолого-анатомического вскрытия", № 170/у «Заключение эксперта (экспертиза трупа)», № 025/у "Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях", заключение судебно-медицинского эксперта, посмертный эпикриз	2005–2021 гг.

Продолжение Таблицы 2.1

1	2	3
3.	Установление продолжительности жизни (по данным амбулаторных карт инфицированных (ф. № 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях»), умерших в 2021 г.: - ВИЧ-инфицированных при наличии ТБ - ВИЧ-инфицированных без ТБ	188 чел. 226 чел.
4.	Оценка у больных ВИЧ/ТБ по данным формы № 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» в период 6 месяцев до или после постановки диагноза ТБ: - степени иммунодефицита - степени вирусной нагрузки	136 чел. 117 чел.
5.	Оценка у умерших пациентов по данным формы № 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» степени иммунодефицита в период 6 месяцев до летального исхода: - ВИЧ-инфицированные при наличии ТБ - ВИЧ-инфицированные без ТБ	101 чел. 73 чел.
6.	Оценка у умерших пациентов по данным формы № 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» степени вирусной нагрузки в период 6 месяцев до летального исхода: - ВИЧ-инфицированные при наличии ТБ - ВИЧ-инфицированных без ТБ	74 чел. 58 чел.
7.	Оценка социальных факторов риска возникновения ТБ по данным эпидемиологического обследования эпидемических очагов: - ВИЧ/ТБ - монотуберкулезной инфекции - в которых диагноз ТБ не подтвердился (контроль)	38 очагов 28 очагов 20 очагов
8.	Анализ обращаемости ВИЧ-инфицированных, заболевших ТБ, за медицинской помощью по данным амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных, (ф. 025/у), и медицинских карт больного ТБ (ф. 081/у) этих же пациентов: - до ограничения обслуживания больных с коинфекцией в поликлинике СПИД-центра - после ограничения обслуживания больных с коинфекцией в поликлинике СПИД-центра	72 96

1	2	3
9.	Исследование методом ПЦР на наличие ДНК МБТ смывов с объектов производственной среды поликлиники центра СПИД: - до реорганизации работы - после реорганизации работы	35 128
10.	Оценка аттестации и переаттестации ДС с применением <i>M. terrae</i> по данным инструкций производителей	150 инструкций
11.	Экспериментальные исследования эффективности ДС, обладающих согласно инструкции туберкулоцидным действием	6 препаратов (36 опытов)
12.	Экспериментальные исследования эффективности кожных антисептиков, обладающих согласно инструкции туберкулоцидным действием	6 препаратов (36 опытов)
13.	В сравнении с тест-штаммом <i>M. terrae</i> изучение чувствительности к двум ДС штаммов МБТ, выделенных от: - от больных ВИЧ-ассоциированным ТБ - больных ТБ	6 штаммов (92 опыта) 6 штаммов (92 опыта)

2.2 Методы исследований

В работе использованы эпидемиологический, бактериологический, молекулярно-генетический и статистический методы исследований.

Изучены проявления заболеваемости ТБ (многолетняя динамика, структура по возрастным и социальным группам) среди ЛЖВ и ВИЧ-негативного населения Пермского края с 2005 г. (год начала регистрации сочетанной инфекции) по 2021 г. по данным отчетных форм № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и региональной информационно-аналитической медицинской системы «Единая информационная система здравоохранения Пермского края», а также многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией, ТБ и ВИЧ/ТБ среди населения Российской Федерации по данным ежегодных государственных докладов «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения в

Российской Федерации». Показатели заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных рассчитывали на 100 тыс. ЛЖВ, среди населения без ВИЧ-инфекции – на 100 тыс. жителей за минусом ЛЖВ.

Проведена оценка многолетней динамики смертности ВИЧ-инфицированных при наличии и отсутствии сопутствующего ТБ и причин летального исхода ВИЧ-инфицированных среди населения Пермского края за период с 2005 по 2021 г. Используются данные учетно-отчетных форм: №106/у "Медицинское свидетельство о смерти", № 013/у "Протокол патолого-анатомического вскрытия", № 170/у «Заключение эксперта (экспертиза трупа)», № 025/у "Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях", заключение судебно-медицинского эксперта, посмертный эпикриз.

При анализе причин летального исхода из 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, VI, IX, X, XI классы МКБ 10), обозначенные нами как «болезни, условно связанные с ВИЧ-инфекцией».

Для установления сроков возникновения ТБ после ВИЧ-инфекции, продолжительности жизни пациентов и факторов риска летального исхода проведен анализ 414 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных, умерших в 2021 г. При оценке сроков возникновения одного заболевания относительно другого временем начала заболевания считали постановку первичного диагноза: ВИЧ-инфекции – по результату анализа крови методом иммунного блота, ТБ – по первичному диагнозу, установленному фтизиатрической службой на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных. Продолжительность жизни больных рассчитывали от даты первичного диагноза ВИЧ-инфекции.

Для определения продолжительности жизни и факторов риска летального исхода пациенты были разбиты на 2 группы. Первую группу составили больные ВИЧ/ТБ, у которых ТБ был диагностирован после ВИЧ-инфекции (188 чел.), вторую – ВИЧ-инфицированные без ТБ (226 чел.).

Степень иммунодефицита и ВН у заболевших ТБ ВИЧ-инфицированных (из числа больных ВИЧ/ТБ, умерших в 2021 г.) была определена соответственно у 136 и 117 больных по результатам обследований, проведенных в период 6 месяцев до или после постановки диагноза ТБ.

Степень иммунодефицита у умерших больных ВИЧ/ТБ и ВИЧ-инфицированных без ТБ (101 и 73 чел.) и ВН (74 и 58 чел. соответственно) была учтена по результатам обследований, проведенных в период 6 месяцев до летального исхода. Иммунодефицит оценивали по количеству CD₄⁺ лимфоцитов стандартным методом (проточная цитофлуорометрия) с помощью систем для проточного цитофлюориметра BDFACSCalibur. ВН изучали путем детекции концентрации РНК ВИЧ в крови методом полимеразной цепной реакции на автоматическом анализаторе Abbottm 2000rt с автоматической станцией пробоподготовки Abbottm 2000 sp.

С использованием аналитического приема «случай-контроль» проведено эпидемиологическое обследование 38 эпидемических очагов ВИЧ/ТБ, 28 очагов монотуберкулезной инфекции и 20 очагов, в которых диагноз ТБ не подтвердился (контроль). Во всех случаях были собраны данные о жилищно-бытовых условиях, образовании, семейном положении, работе, пребывании в местах лишения свободы, употреблении наркотических препаратов, контакте с больным ТБ. Кроме того, были изучены амбулаторные карты (ф. № 025/у) и медицинские карты стационарного больного (ф. № 003/у) пациентов первых двух групп.

Изучена частота посещений больными ВИЧ/ТБ разных МО в течение года до и после выявления у них ТБ по данным 168 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных, заболевших ТБ (ф. 025/у), и медицинских карт больного ТБ (ф. 081/у) этих же пациентов. Из 168 пациентов 72 обращались в МО до ограничения обслуживания больных с коинфекцией в поликлинике СПИД-центра, 96 – после.

Методом ПЦР на наличие ДНК МБТ исследовано 35 смывов с объектов больничной среды поликлиники СПИД-центра до реорганизации (прием ВИЧ-инфицированных с подозрением на ТБ) и лечение больных ВИЧ/ТБ в поликлинике СПИД-центра) и 128 – после реорганизации (прием и лечение больных с ВИЧ/ТБ в противотуберкулезном диспансере). Смывы отбирали во время работы учреждения с разных предметов в кабинетах, коридорах, туалетных комнатах. Молекулярно–генетическое исследование смывов осуществляли с помощью прибора «Система детекции продуктов ПЦР в реальном времени CFX-96-TOUCH «BioRad». Использовали тест систему «Амплитуб» фирмы «СИНТОЛ».

Изучены инструкции на 150 ДС 58 кампаний на поисковых сайтах «Дезреестр» (www.dezreestr.ru), «Реестр Дезсредств» (www.dezr.ru), «Бинго Гранд» (www.infodez.ru), сайтах официальных производителей были. Из общего количества ДС 89 препаратов были разработаны и первично аттестованы до 2010 г., 61 - после 2010 г. Рассматривали туберкулоцидные режимы применения ДС при обработке поверхностей в помещениях МО. Тест-микрорганом, регламентированным для разработки туберкулоцидных режимов дезинфекции, до 2010 г. считали *M. В-5*, после 2010 г. – *M. terrae*. При оценке результатов тестирования композиционных ДС использовали принцип классификации препаратов по антимикробной активности действующего вещества, т. е. если в рецептуре были представлены два и более действующих веществ, то препарат относили к группе, соответствующей наиболее активному из них [74].

Проведены экспериментальные исследования туберкулоцидной эффективности 6 ДС, обладающих согласно инструкции туберкулоцидным действием. Для исследования были отобраны в соответствии с инструкциями 5 препаратов («А» -альдегидсодержащий, «Ж» - хлорсодержащий «М» - гуанидинсодержащий, «Л» - ЧАС-содержащий «Э» - кислородсодержащий) аттестованные или переаттестованные с использованием тест-культуры *M. terrae*, и 1 препарат («Б» - ЧАС-содержащий), переаттестованный без указания *M. terrae*.Оценку эффективности ДС проводили согласно Руководству [33]. Рабочий раствор ДС

готовили в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкции по применению. Использовали один из режимов применения препаратов для дезинфекции поверхностей в помещениях: препарат «М» - концентрация 0,8%, экспозиция 60 мин.; «Б» - 1,0 % и 30 мин.; «Ж» - 0,1 % и 30 мин.; «А» - 0,8% и 15 мин.; «Э» - 2,0% и 30 мин, «Л» - 1,0% и 30 мин. Во всех экспериментах использовали тест-поверхности (10×10 см) из стекла, керамической плитки и кленки. В качестве тест-микроорганизма использовали сапрофитный музейный штамм *M. terrae*, полученный в лиофилизированном виде в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России). Для проведения опытов готовили суспензию *M. terrae* по оптическому стандарту мутности 2×10^9 клеток в 1 мл, что соответствует 6 единицам по стандарту Мак-Фарланда, мутность определяли на денситометре. Согласно рекомендациям, контролировали биологическую концентрацию исходной микробной суспензии. Тест-поверхности располагали горизонтально и на них с помощью одноканального механического дозатора наносили по 0,5 мл суспензии соответствующей концентрации, начиная с 2×10^9 клеток в 1 мл до 2×10^2 клеток в 1 мл. Суспензию равномерно распределяли по тест-поверхностям стерильным шпателем. Если суспензия тест-микроорганизма не распределялась равномерно, а собиралась в каплю, растирали шпателем по тест-поверхности неоднократно (3-5 раз). Контаминированные тест-поверхности подсушивали при комнатной температуре до полного высыхания. Обеззараживание тест-поверхностей осуществляли протиранием. Для этого на тест-объекты наносили 1,5 мл ДС с помощью пипеток. Контрольные тест-объекты обрабатывали так же, как и опытные, используя вместо ДС стерильную водопроводную воду.

Для контроля эффективности обеззараживания с тест-поверхностей (опыт и контроль) делали смывы путем тщательного протирания поверхности стерильной марлевой салфеткой (5 см²), увлажненной нейтрализатором. Для композиционных средств использовали универсальный нейтрализатор, содержащий 3 % твина-80, 3

% сапонины, 0,1 % гистидина и 0,1 % цистеина; для средств из группы окислителей (хлор) – 1,0 % раствор тиосульфата натрия. Салфетки погружали на 5 мин в пробирки с соответствующим нейтрализатором (10 мл), а затем в стерильную питьевую водопроводную воду с бусами и встряхивали на шейкере в течение 10 мин. Полученную смывную жидкость вносили по 0,1 мл в 3 пробирки со скошенной плотной питательной средой Левенштейна-Йенсена, тщательно распределяя ее по всей поверхности. По завершении посева всех проб пробирки перемещали в горизонтальный штатив. Инкубирование посевов проводили при температуре $(37\pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 21 суток. Учет результатов посева материала проводили путем оценки остаточной обсемененности поверхности после обработки раствором ДС. Количество КОЕ учитывали по результатам параллельного исследования на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена трех проб каждого разведения. Считали количество КОЕ в тех разведениях суспензии, в которых колонии можно было посчитать невооруженным глазом. Критерием эффективности ДС считали гибель не менее 99,99 % микробов.

Проведены экспериментальные исследования туберкулоцидной эффективности 6 кожных антисептиков (КА), выпущенных после 2010 г., аттестованных с использованием *M. terrae* и обладающих согласно инструкции по применению туберкулоцидным действием. Были использованы КА: Абактерил-актив (изопропиловый спирт 64,0 %, ЧАС, гуанидин), Медея (изопропиловый спирт 45,0 %, хлоргексидина биглюконат, ЧАС), МилАсепт (изопропиловый спирт 45,0 %, пропиловый спирт 30 %, хлоргексидинбиглюконат), Ника-Неосептик (изопропиловый спирт 70,0 %, ЧАС, гуанидин), Ника-Изосептик (изопропиловый спирт 65,0 %, ЧАС), ЭТАЛЬ NEO (этиловый спирт 79,0 %, хлоргексидина биглюконат). В качестве тест-микроорганизма использовали сапрофитный музейный штамм *M. terrae*,

Туберкулоцидную эффективность КА оценивали по результатам экспериментального изучения эффективности гигиенической обработки искусственно контаминированной кожи рук добровольцев согласно Руководству

[33]. Опыты проводили в трех повторах. Для проведения опыта по оптическому стандарту мутности готовили суспензию *M. terrae* 10^7 клеток в 1 мл, согласно рекомендациям, контролировали биологическую концентрацию исходной микробной суспензии. На кисти рук добровольцев наносили по 1 мл суспензии *M. terrae*, содержащей 10^7 микробных клеток. Микробную взвесь растирали по поверхности кисти. После подсыхания взвеси с контрольной левой руки каждого добровольца брали смыв стерильной марлевой салфеткой размером 5×5 см, смоченной стерильным раствором универсального нейтрализатора содержащий 3,0 % Твина-80, 3,0 % сапонины, 0,1 % гистидина и 0,1 % цистеина. Марлевую салфетку помещали в пробирку со стеклянными бусами и 10 мл стерильного физиологического раствора и отмывают в течение 10 мин. После смыва левую контрольную руку осушали стерильным ватным тампоном для удаления остатков жидкости. Затем обе руки добровольцев обрабатывали КА, обращая внимание на тщательность обработки кожи рук между пальцами и кончиков пальцев. В соответствии с инструкцией к препаратам кратность обработки составила 1-2 раза, объем КА при каждой обработке 3 мл, общее время обработки 1-3 минуты. После этого с опытной правой руки, как с контрольной, делали смыв стерильной марлевой салфеткой размером 5×5 см, смоченной стерильным раствором нейтрализатора. Марлевую салфетку помещали в пробирку со стеклянными бусами и 10 мл стерильного физиологического раствора и отмывали в течение 10 мин. Из полученных смывов с обеих рук делали посеы по 0,1 мл на твердые питательные среды в пробирки со скошенной питательной средой Левенштейна-Йенсена (не менее 3 пробирок на пробу). По завершении посева всех проб пробирки перемещали в горизонтальный штатив. Инкубирование посевов проб проводили при температуре (37 ± 1) °C в течение 21 суток. По результатам трех однотипных опытов рассчитывали среднее количество КОЕ/мл. КА считали эффективным в отношении изучаемых микроорганизмов, если снижение обсемененности кожи в опыте по сравнению с контролем составляло 99,99 % и более. Соответственно штамм считали устойчивым к кожному антисептику в

случае, когда снижение обсемененности кожи в опыте по сравнению с контролем происходило менее чем на 99,99%.

Изучена чувствительность к ДС штаммов МБТ в сравнении с тест-штаммом *M. terrae*. Оценивали чувствительность штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от 12 пациентов с инфильтративным (66,7 %) и диссеминированным (33,3 %) ТБ легких. Из 12 пациентов у 6 чел. туберкулез был ассоциирован с ВИЧ-инфекцией, у 6 была монотуберкулезная инфекция. Были отобраны пациенты, у которых микобактерии оказались чувствительными к 7 противотуберкулезным лекарственным препаратам (изониазид, рифампицин, этамбутол, канамицин, протионамид, офлоксацин, ПАСК). В качестве эталонного микроорганизма использовали музейный штамм *M. terrae*. Для исследования были отобраны 2 ДС, обладающие согласно инструкции туберкулоцидным действием: хлорсодержащий препарат «Ж» и ЧАС-содержащий препарат «Б». Использовали концентрацию раствора и экспозицию одного из режимов применения препаратов для дезинфекции поверхностей в помещениях. Для ДС «Ж» была выбрана концентрация раствора 0,06 % и экспозиция 60 мин., для ДС «Б» – концентрация 1,0 % и экспозиция 30 мин. Оценку туберкулоцидной активности ДС проводили суспензионным методом в соответствии с методическими указаниями [35]. Опыты проводили одномоментно. 12 культур *M. tuberculosis* было исследовано по отношению в ДС «Ж» и 12 культур – по отношению к ДС «Б», тест-штамм *M. terrae* был использован дважды – в первом и втором случаях. В качестве нейтрализатора для хлорсодержащего ДС использовали 1,0 % раствор тиосульфата натрия, для ЧАС-содержащего ДС – 1,0 % раствор сульфанола. Осуществляли контроль губительного действия ДС, полноты нейтрализации ДС, отсутствия антимикробного эффекта у нейтрализатора, количества микобактерий.

В соответствии с методическими указаниями готовили рабочую суспензию штамма *M. terrae* и *M. tuberculosis* в концентрации $1 \cdot 10^9$ КОЕ/мл. Далее рабочие суспензии микобактерий вносили в дезинфицирующие растворы в соотношении 1:9, это обеспечивало концентрацию микроорганизмов порядка $1 \cdot 10^8$ КОЕ/мл. Перемешивали смеси и выдерживали соответствующую экспозицию. По

окончанию экспозиции проводили отбор трех проб по 1 мл, каждую из которых помещали пробирку, содержащую 9 мл стерильного раствора нейтрализатора. Перемешивали пробы путем встряхивания в течение 5 мин на шейкере и осуществляли посев из них на поверхность питательной среды Левенштейн–Йенсена в пробирки (из каждой пробы по 0,1 мл в 3 пробирки). Посевы проб инкубировали при температуре 37⁰С в течение 3 месяцев. Результаты с определением количества колоний микроорганизмов в исходном разведении суспензии учитывали через 1, 2, 3 месяцев.

Все лабораторные исследования 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. Результаты референс-контроля проведения бактериологических исследований соответствуют предъявленным нормативам.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ «Statistica 10» и «WinPepi» (PEPI-for-Windows), версия 11.65 (автор профессор Joe Abramson, Израиль). Сравнение показателей заболеваемости на уровне когорт ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных осуществляли с расчетом средней арифметической (M), стандартной ошибки (m) и параметрического критерия Стьюдента. При статистической обработке результатов микробиологических исследований рассчитывали среднеарифметическое количество выросших колоний бактерий и ошибку показателя с учетом среднего квадратичного отклонения. Оценку достоверности различий среднего количества колоний микобактерий проводили с помощью критерия Стьюдента. При оценке показателей, характеризующих средний возраст заболевших, достоверность отличий в двух независимых группах оценено согласно U-критерию Манна-Уитни. Оценку достоверности различий в частоты возникновения ТБ в зависимости от уровня иммунодефицита и ВН по данным ограниченных по объему выборочных исследований проводили с помощью непараметрического критерия согласия χ^2 и точного критерия Фишера. Различия показателей считали

статистически значимыми при значении критерия Стьюдента $\geq 1,96$, критерия согласия – $\geq 3,8$ ($p < 0,05$). Для изучения вопроса о связи смертности с заболеваемостью ВИЧ-инфекцией рассчитывали соответствующие коэффициенты линейной корреляции. В ряде случаев рассчитывали отношение шансов (ОШ).

ГЛАВА 3 ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ В СРАВНЕНИИ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ НАСЕЛЕНИЯ

3.1 Многолетняя динамика эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и туберкулеза

Анализ многолетней динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией (включая случаи ВИЧ/ТБ) и ТБ (включая случаи ТБ среди ВИЧ-инфицированных) на территории Пермского края за 2005–2021 гг. на 100 тыс. населения выявил рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией со среднегодовым темпом 8,7 % и снижение заболеваемости ТБ со среднегодовым темпом 4,4 % (Рисунок 3.1). Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией увеличился с 23,7 в 2005 г. до 90,1 в 2021 г., ТБ снизился с 86,0 до 41,6 на 100 тыс. населения. При этом характер многолетней динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией и ТБ среди населения Пермского края был сходным с таковым по РФ в целом (Рисунок 3.2). Среди населения РФ наблюдался рост заболеваемости ВИЧ-инфекций и снижение заболеваемости ТБ со среднегодовым темпом 4,3 и 5,6 % соответственно. Интенсивность эпидемического процесса ВИЧ-инфекции увеличилась с 24,7 до 48,7, а ТБ снизилась с 67,4 до 26,9 на 100 тыс. населения. Следует заметить, что в 2020-2021 гг. отмечено некоторое снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией, что, скорее всего, связано с эпидемией новой коронавирусной инфекции, которая оказала тормозящее влияние на выявляемость ВИЧ-инфицированных.

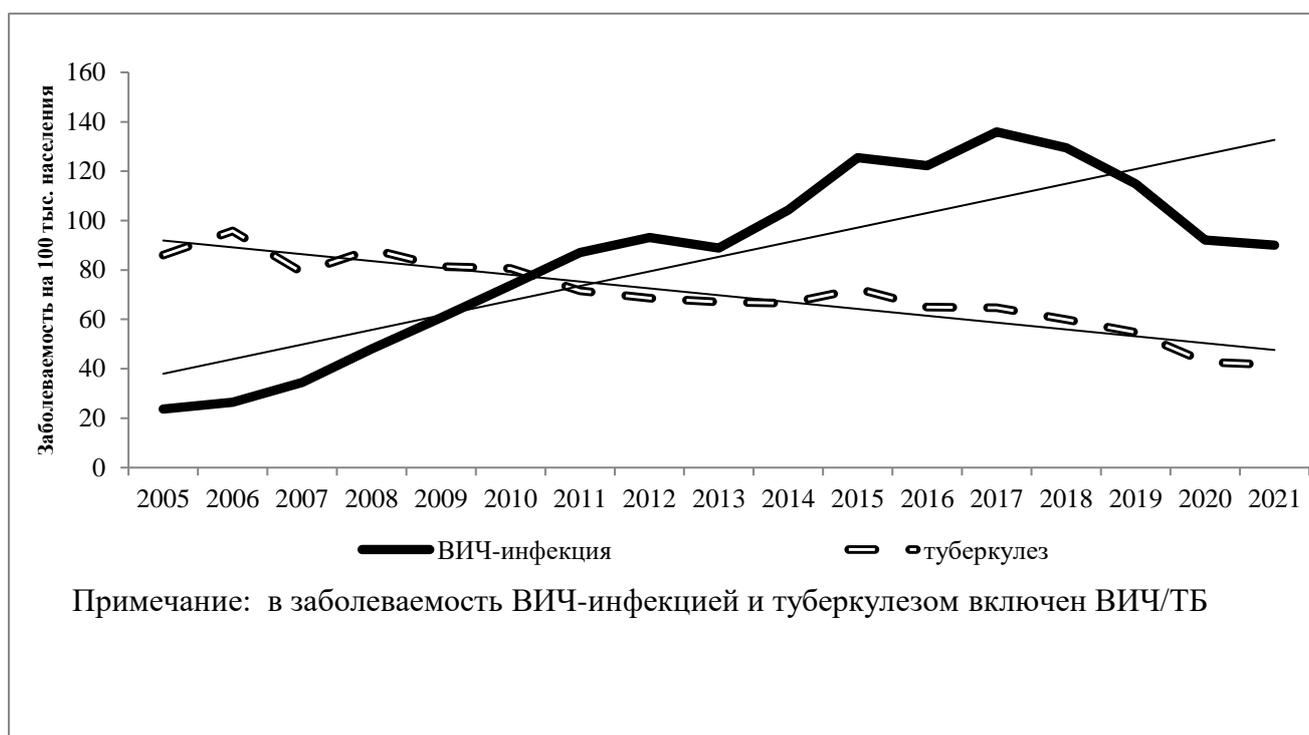


Рисунок 3.1 – Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией и туберкулезом населения Пермского края

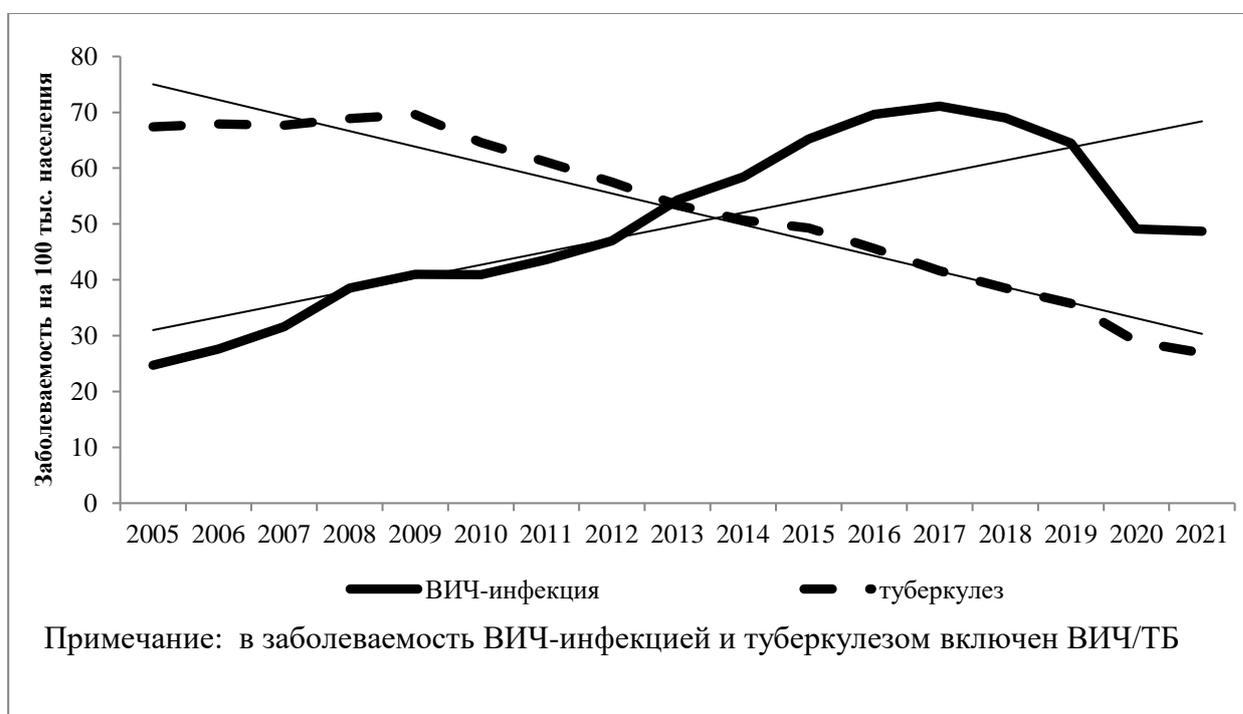


Рисунок 3.2 – Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией и туберкулезом населения Российской Федерации

На фоне снижения заболеваемости ТБ и роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ/ТБ на 100 тыс. населения Пермского края и Российской Федерации характеризовалась среднегодовым темпом роста 16,2 и 11,8 % (Рисунок 3.3). Показатели заболеваемости увеличились с 1,7 и 1,1 в 2005 г. до 18,7 и 6,6 в 2021 г. на 100 тыс. населения соответственно.

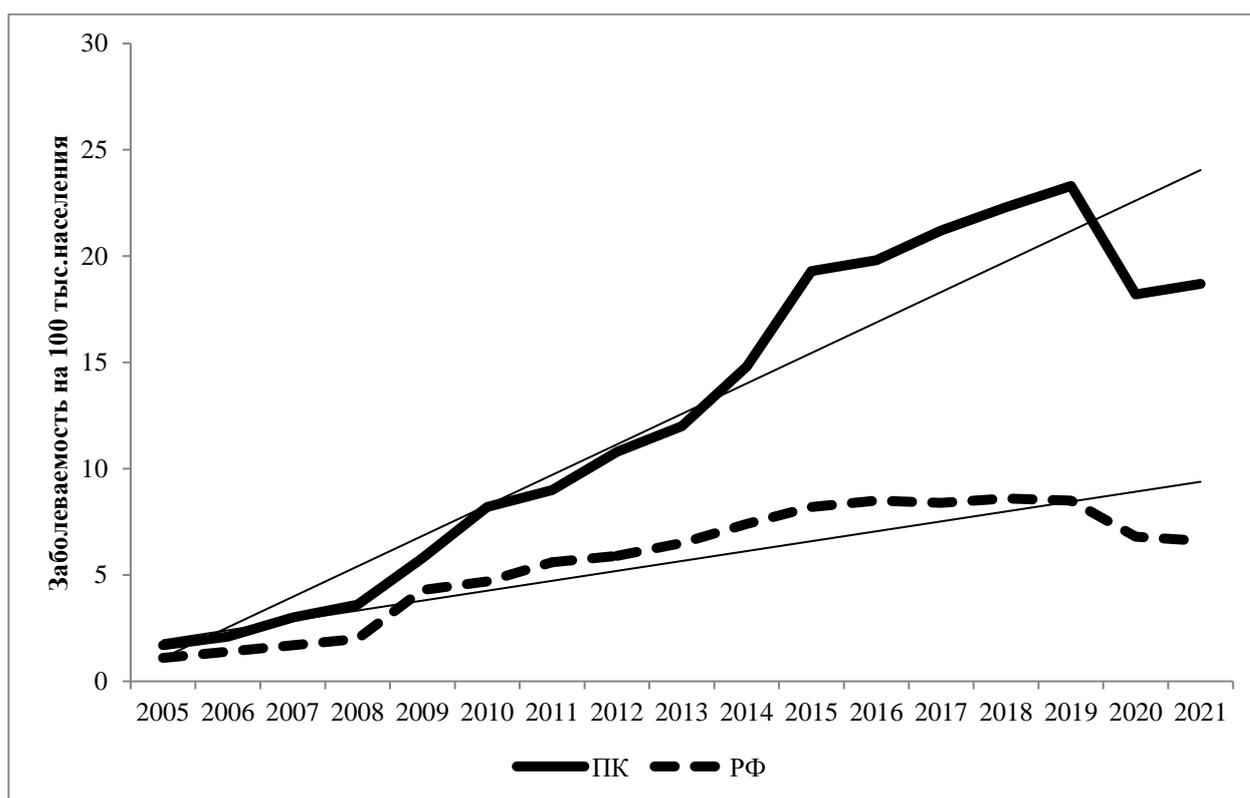


Рисунок 3.3 – Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом населения Пермского края и Российской Федерации на 100 тыс. населения

Аналогичные тенденции наблюдались и в многолетней динамике распространенности ВИЧ-инфекции и ТБ среди населения Пермского края и Российской Федерации (Рисунки 3.4, 3.5). Распространенность ВИЧ-инфекции в Пермском крае за исследуемый период возросла с 207,5 на 100 тыс. населения в 2005 г. до 1236,7 в 2021 г., а распространенность ТБ снизилась с 245,8 на 100 тыс. до 132,2. В России распространенность ВИЧ-инфекции в РФ в 2021 г. увеличилась с 214,6 до 782,0 на 100 тыс. населения, а распространенность ТБ

снизилась с 209,1 до 62,9. Распространенность ВИЧ/ТБ в Пермском крае за исследуемый период увеличилась в 26,6 раза (с 1,7 на 100 тыс. населения в 2005 г. до 45,2 в 2021 г.). В России распространенность ВИЧ/ТБ увеличилась в 3,3 раза (с 4,8 до 16,0).

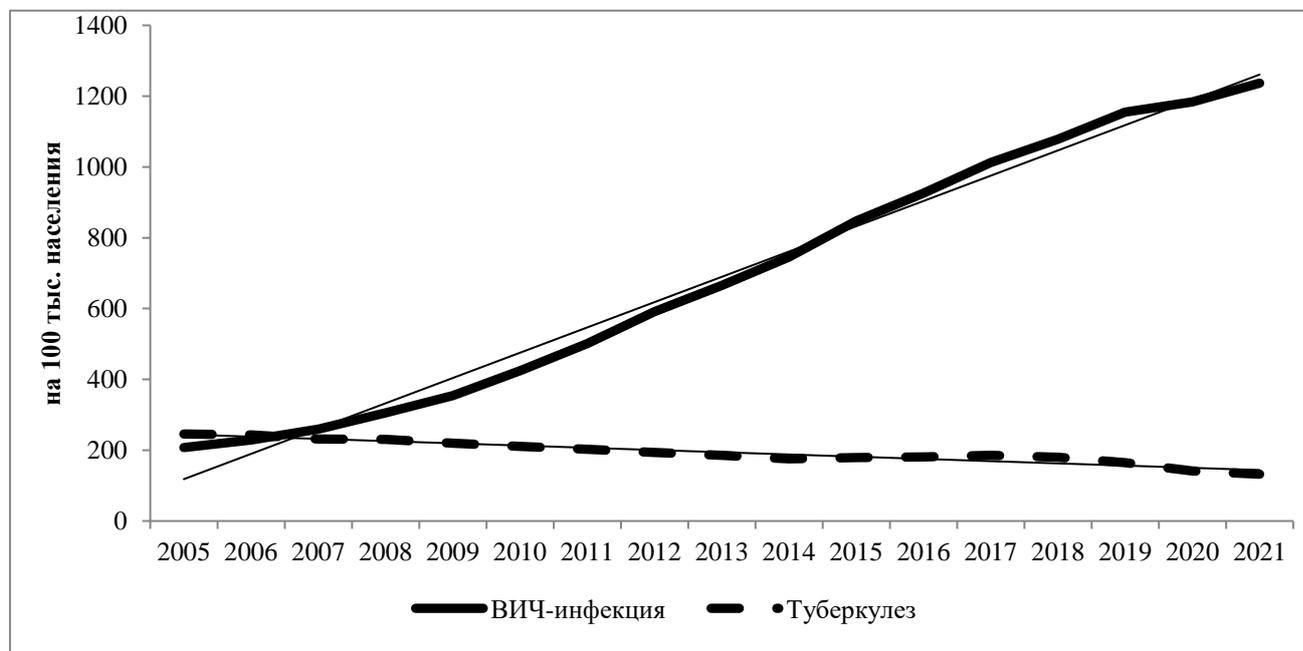


Рисунок 3.4 – Многолетняя динамика распространенности ВИЧ-инфекции и туберкулеза среди населения Пермского края

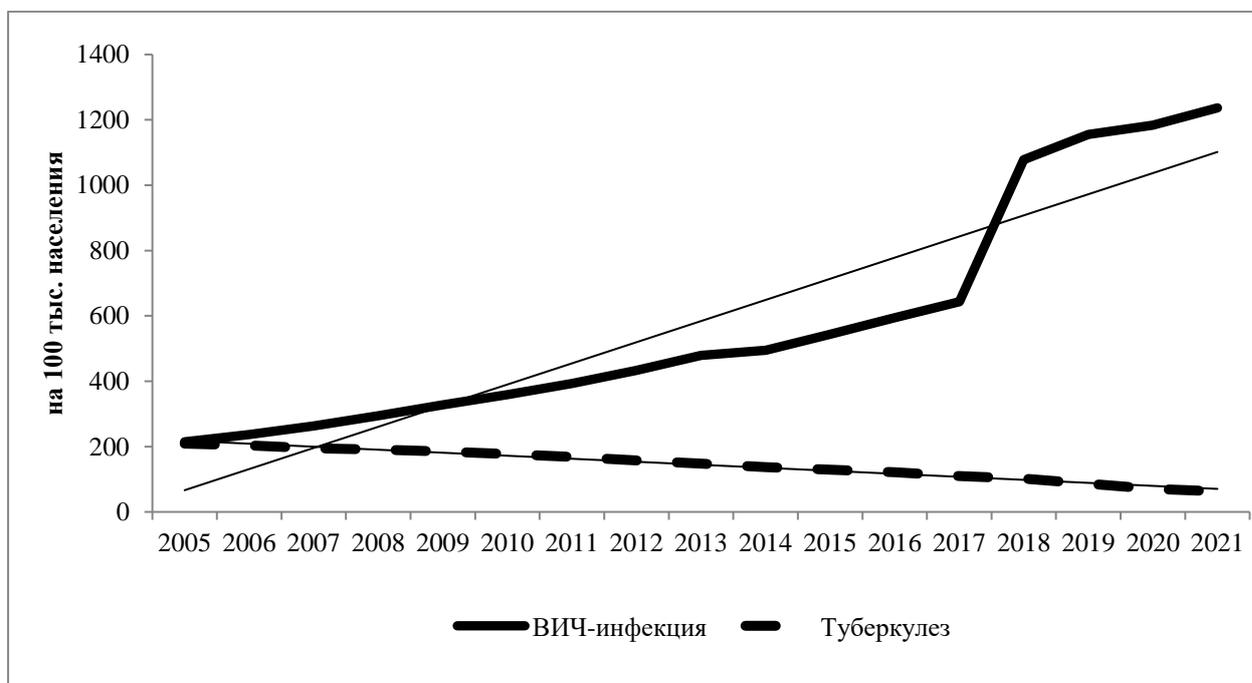


Рисунок 3.5 – Многолетняя динамика распространенности ВИЧ-инфекции и туберкулеза населения Российской Федерации

Повышенный уровень заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных, выявленный как на территории Пермского края, так и Российской Федерации в целом можно объяснить тем, что ВИЧ-инфекция и ТБ являются инфекциями, которые оказывают синергетический эффект друг на друга. ВИЧ-инфекция снижает иммунитет против ТБ, а у ЛЖВ МБТ увеличивают репликацию и гетерогенность ВИЧ [1, 109, 122]. Соответственно рост заболеваемости ВИЧ/ТБ, наблюдаемый в последние годы на фоне снижения заболеваемости монотуберкулезом, может быть обусловлен активизацией эпидемического процесса ВИЧ-инфекции.

3.2 Многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных

Сравнительная оценка многолетней динамики заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных Пермского края за 2005–2021 гг. в расчете на 100 тыс. ЛЖВ в первом случае и на 100 тыс. населения (за минусом ЛЖВ) во втором показала (Рисунок 3.6), что заболеваемость ТБ ВИЧ-негативных снижалась со среднегодовым темпом 7,8 %, а ВИЧ-инфицированных, напротив, нарастала со среднегодовым темпом 3,7 %. Показатель заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных колебался от $846,7 \pm 121,7$ до $2426,7 \pm 106,0$ и составил в среднем $1740,8 \pm 115,3$ на 100 тыс. ЛЖВ. Показатель заболеваемости ТБ среди ВИЧ-негативных колебался от $23,2 \pm 0,9$ до $93,9 \pm 1,8$ и в среднем оказался равным лишь $57,5 \pm 5,2$ на 100 тыс. жителей Пермского края. В целом среди ВИЧ-инфицированных заболеваемость ТБ оказалась в 30,5 раза выше, чем среди ВИЧ-негативных ($p = 0,001$).

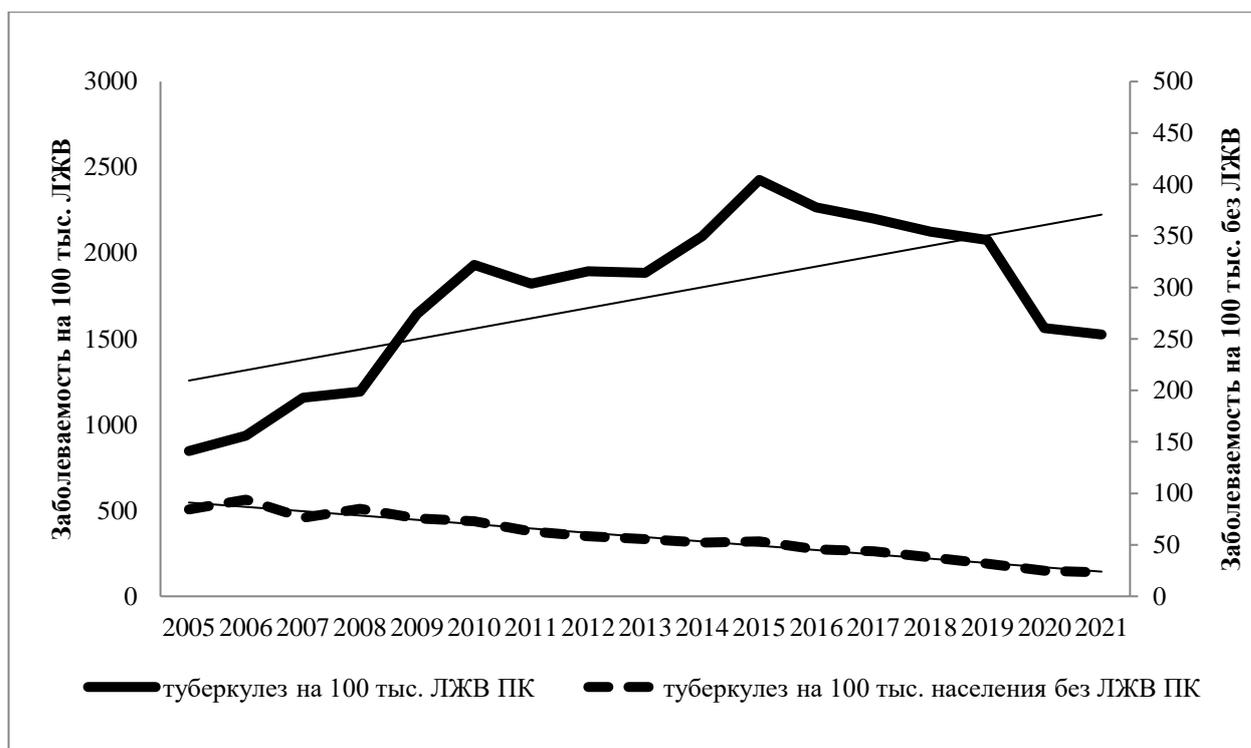


Рисунок 3.6 – Многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных (на 100 тыс. ЛЖВ) и ВИЧ-негативных Пермского края на 100 тыс. населения

В течение 2005–2021 гг. доля заболевших ТБ среди ЛЖВ увеличилась с 7,4 % в 2005 г. до 20,2 % в 2021 г., а доля заболевших ВИЧ-инфекцией среди больных ТБ, стоящих на учете, в эти же годы – с 2,0 до 44,9 % (Рисунок 3.7).

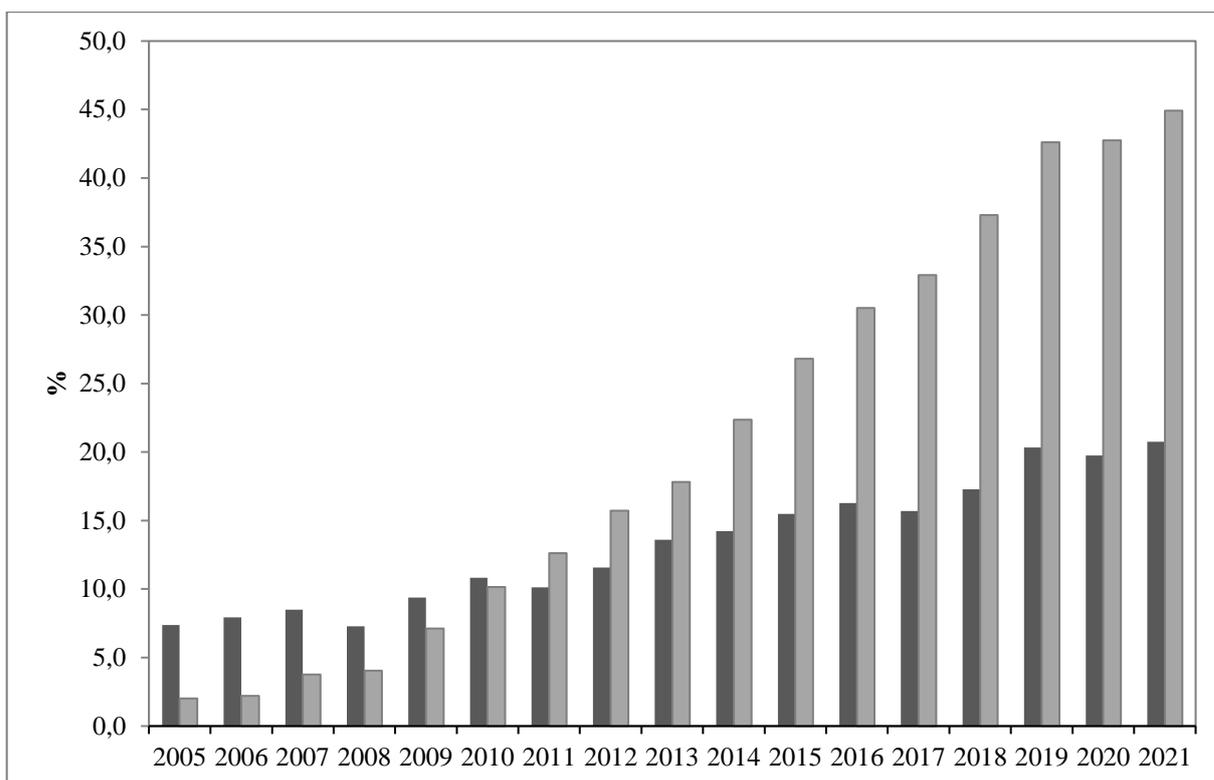


Рисунок 3.7 – Доля заболевших туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных (темные столбцы) и ВИЧ-инфекцией среди больных туберкулезом (светлые столбцы), стоящих на учете, в 2005–2021 гг.

3.3 Структура заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных

ТБ чаще регистрировался среди взрослых, чем среди детей (Рисунок 3.8). Среди ВИЧ-инфицированных показатель заболеваемости взрослых ($19,0 \pm 1,2$) превышал показатель заболеваемости детей ($8,7 \pm 3,3$ на 1000) в 2,2 раза, а среди неинфицированных эти показатели ($0,7 \pm 0,07$ и $0,1 \pm 0,003$) различались в 7 раз ($p < 0,05$ в обоих случаях). При этом заболеваемость ТБ детей в группе инфицированных ВИЧ превышала заболеваемость в группе неинфицированных в 87 раз, среди взрослых – в 27 раз.

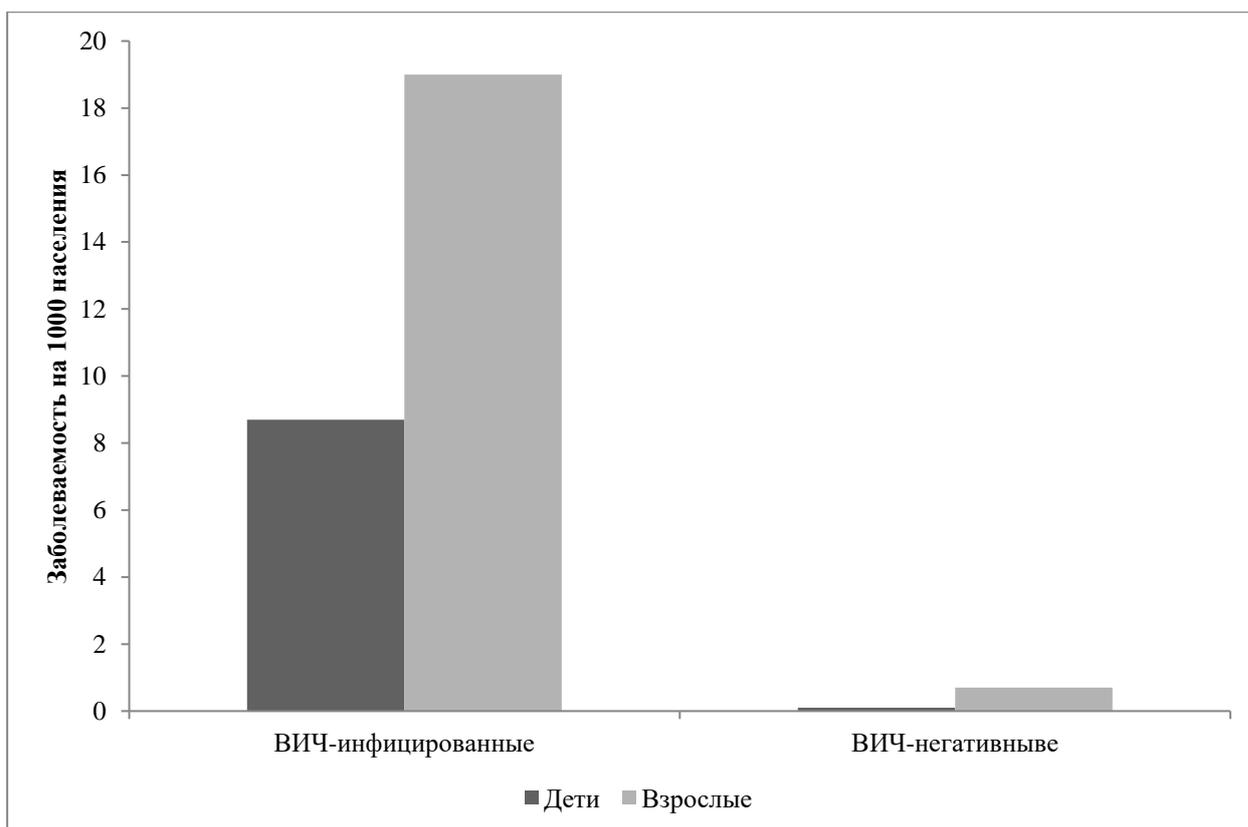


Рисунок 3.8 – Заболеваемость туберкулезом детей и взрослых в группах ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных

Среди ВИЧ-инфицированных взрослых заболеваемость ТБ была более высокой среди лиц в возрасте 40–49 и 50–59 лет ($28,5 \pm 3,6$ и $31,5 \pm 5,2$ на 1000 соответственно), чем в возрасте 15–29 лет ($13,8 \pm 0,1$) и 30–39 лет ($18,7 \pm 1,0$) ($p < 0,05$ во всех случаях) (Рисунок 3.9). Заболеваемость лиц старше 60 лет ($22,1 \pm 7,7$) статистически значимо не отличалась от заболеваемости лиц других возрастных групп ($p > 0,05$ во всех случаях). Среди неинфицированных отмечен повышенный уровень заболеваемости ТБ лиц 30–39 лет ($1,0 \pm 0,1$) и 40–49 лет ($0,9 \pm 0,1$) по сравнению с пациентами в возрасте 15–29 лет ($0,7 \pm 0,1$), 50–59 лет ($0,7 \pm 0,1$) и старше 60 лет ($0,3 \pm 0,02$) ($p < 0,05$ во всех случаях).

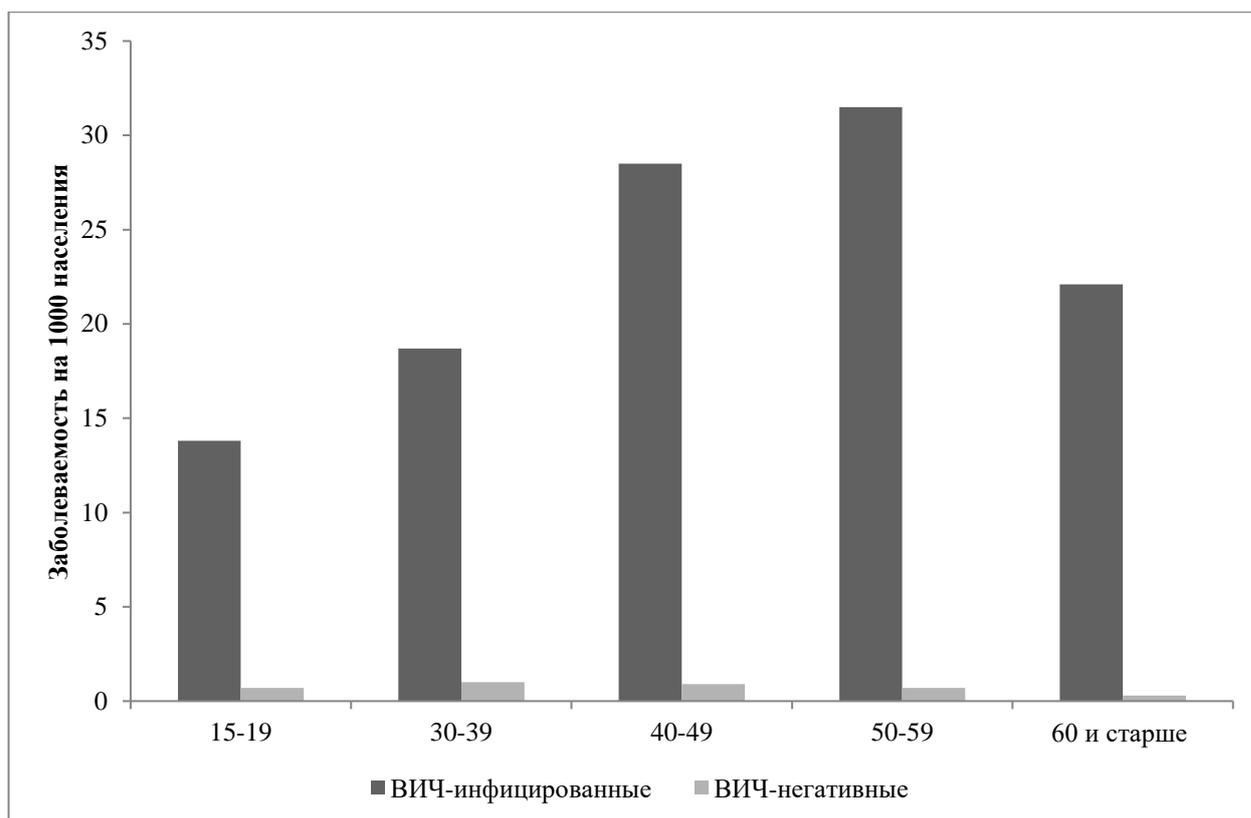


Рисунок 3.9 – Заболеваемость туберкулезом среди взрослых разного возраста в группах ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных за 2005-2021 гг.

В группе ЛЖВ заболеваемость ТБ мужчин ($19,23 \pm 1,29$ на 1000) была выше заболеваемости женщин ($14,7 \pm 1,1$) в 1,3 раза ($p = 0,001$) (Рисунок 3.10). Среди ВИЧ-негативных заболеваемость мужчин ($0,8 \pm 0,07$) была выше заболеваемости женщин ($0,3 \pm 0,03$) в 2,1 раза ($p = 0,001$).

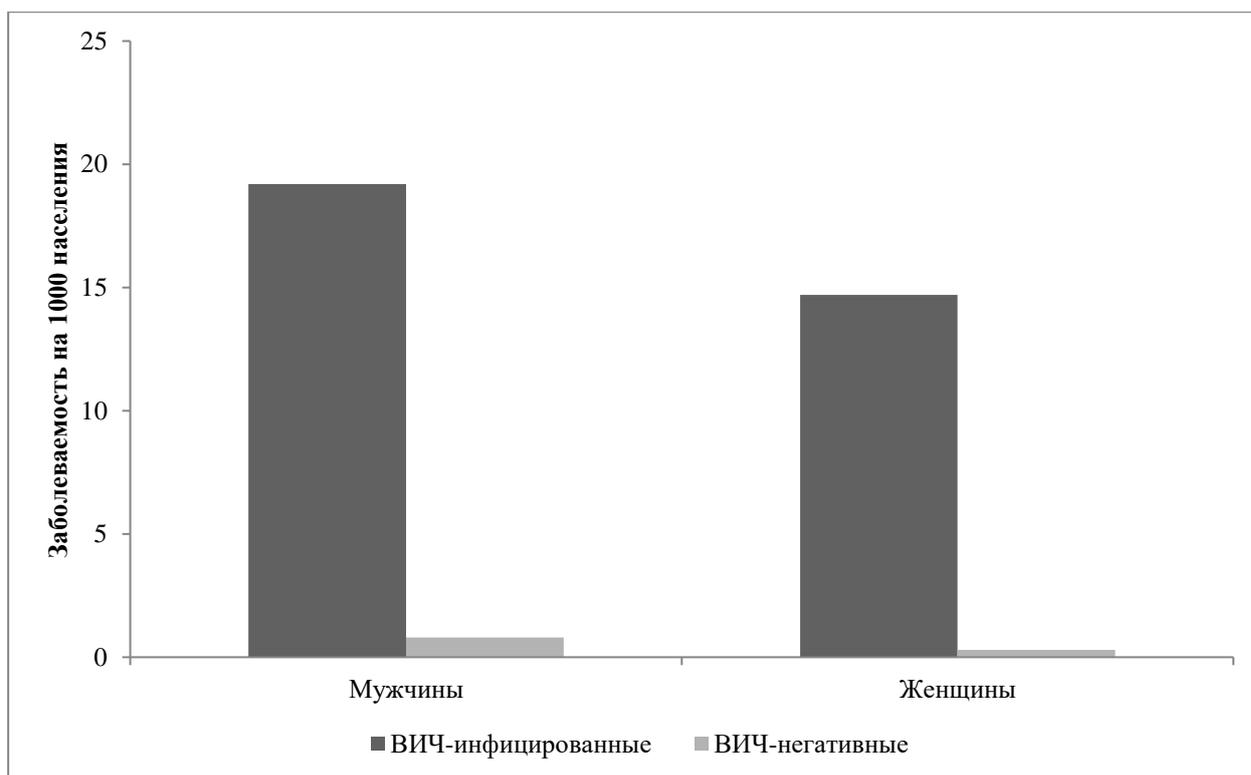


Рисунок 3.10 – Заболеваемость туберкулезом мужчин и женщин в группах ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных за 2005-2021 гг.

В когорте ВИЧ-инфицированных заболеваемость ТБ среди городского населения ($18,5 \pm 2,5$ на 1000) была в 1,5 раза выше, чем среди сельского ($12,5 \pm 1,1$) ($p = 0,001$) (Рисунок 3.11). В то же время интенсивность эпидемического процесса ТБ среди ВИЧ-негативных была достоверно выше среди сельского населения ($0,8 \pm 0,07$), чем городских жителей ($0,5 \pm 0,05$ на 1000) ($p = 0,001$). Особенно высокий уровень заболеваемости ТБ ВИЧ-инфицированных в условиях города, по-видимому, связан с активностью аэрозольного механизма передачи возбудителей в скученных городских условиях на фоне более высокой иммуносупрессии у ЛЖВ среди городских жителей по сравнению с сельскими.

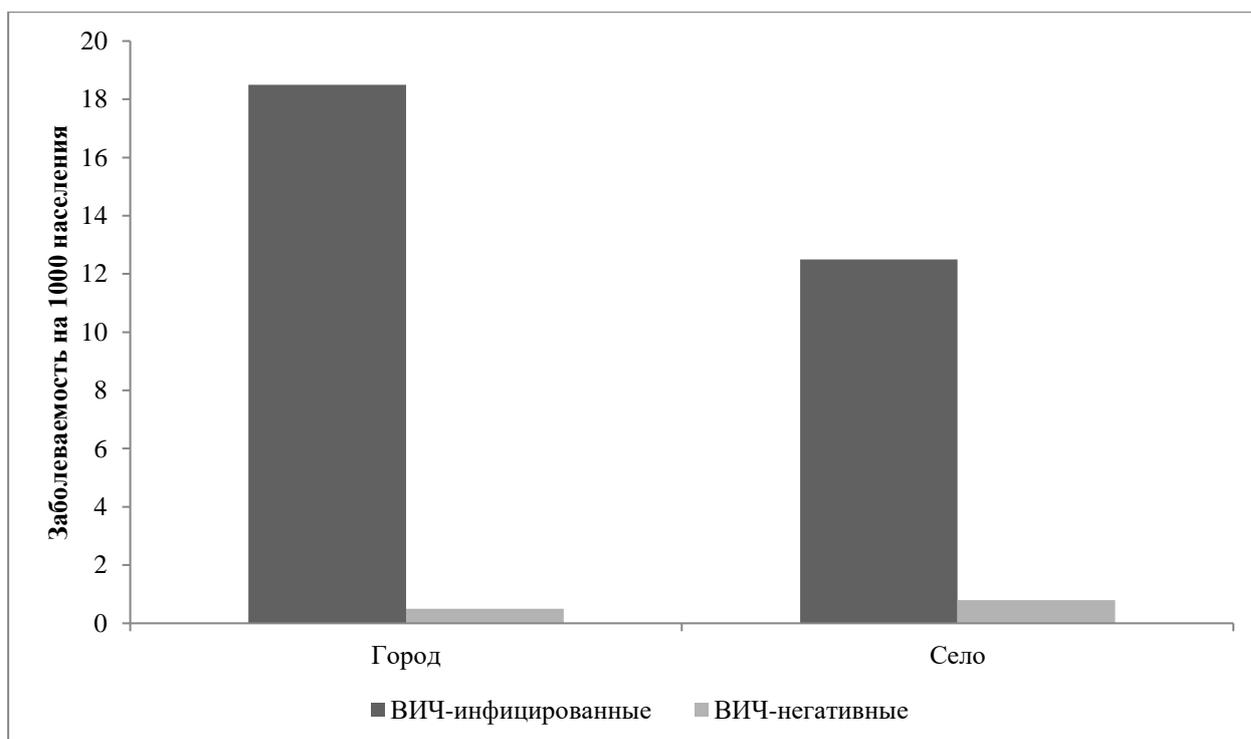


Рисунок 3.11 – Заболеваемость туберкулезом городского и сельского населения в группах ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных

Следует отметить, что в последние годы произошло увеличение среднего возраста заболевших ВИЧ/ТБ и ВИЧ-инфекцией – с 28,1 и 26,2 лет в 2005 г. до 38,8 и 38,7 лет в 2021 г. соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях), среднегодовой темп прироста оказался равным составил 2,4 и 3,3 % (Рисунок 3.12). В то же время возраст заболевших монотуберкулезной инфекцией в течение анализируемого периода времени практически не изменился ($p = 0,06$) и колебался от 40 до 42 лет. Очевидно, что перераспределение группы риска заболеваемости ВИЧ/ТБ на более старший возраст в последние годы связано исключительно с изменениями возрастной структуры заболеваемости ВИЧ-инфекцией.

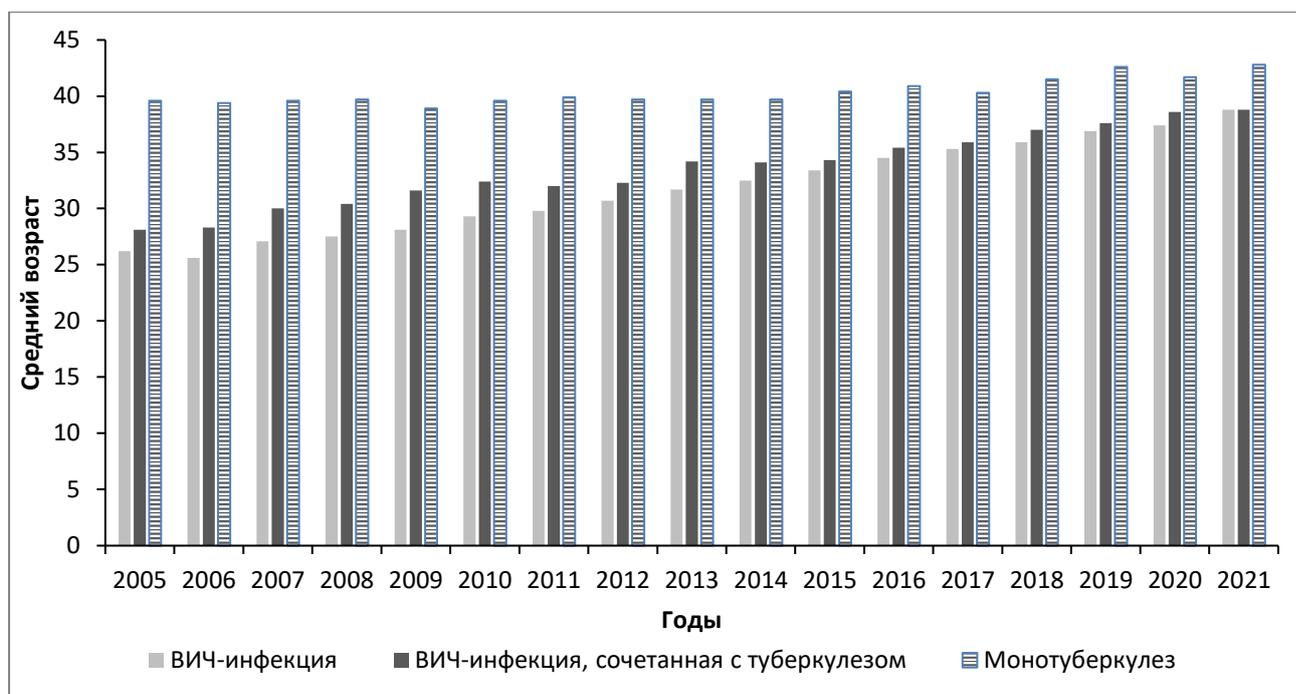


Рисунок 3.12 - Средний возраст заболевших ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и монотуберкулезом в 2005-2021 гг.

Отмеченное перераспределение заболеваемости ВИЧ-инфекцией, а вслед и ВИЧ/ТБ, на более старший возраст в последние годы, вероятно 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. Кроме того, увеличение количества активных источников ВИЧ в среде повзрослевших лиц групп риска заболеваемости могло способствовать распространению инфекции среди лиц того же возраста из числа прочего населения.

3.4 Многолетняя динамика смертности ВИЧ-инфицированных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза

В целом за 2005–2021 гг. на изучаемой территории умерли 12065 ВИЧ-инфицированных (Таблица 3.1). В 5,9 % случаев причины смерти были не установлены. 15,9 % пациентов погибло от внешних причин, в том числе: преднамеренное самоповреждение 17,6 %, передозировка наркотиков 38,8 %, отравление алкоголем, суррогатами алкоголя 5,2 %, травмы и убийства 38,4 %. Доля причин смерти, непосредственно связанных с ВИЧ-инфекцией, составила 49,0 %, условно связанных с ВИЧ-инфекцией – 29,2 %. Среди умерших от причин, непосредственно связанных с ВИЧ-инфекцией, 43,0 % были больны ТБ.

Таблица 3.1 – Причины летальных исходов ВИЧ-инфицированных

Причины летальных исходов	Количество летальных исходов	
	абс.	% [95% ДИ]
Причина смерти не установлена	713	5,9 [5,5–6,3]
Внешние причины:	1927	15,9 [0,1–0,2]
– передозировка наркотиков	747	38,8 [36,6–40,9]
– отравление алкоголем	100	5,2 [4,2–6,2]
– суицид	340	17,6 [16,0–19,4]
– травмы и убийства	740	38,4 [36,2–40,6]
Причины, непосредственно связанные с ВИЧ-инфекцией, в т. ч.:	5893	49,0 [0,4–0,5]
– ВИЧ-инфекция без туберкулеза	3360	57,0 [0,5–0,6]
– ВИЧ-инфекция с туберкулезом	2533	43,0 [0,4–0,5]
Причины, условно связанные с ВИЧ-инфекцией, в т. ч. болезни:	3532	29,2 [0,2–0,3]
– нервной системы	133	3,8 [3,2–4,4]
– органов пищеварения	907	25,7 [24,2–27,1]
– системы кровообращения	1216	34,4 [0,3–0,4]
– органов дыхания	418	11,8 [10,8–12,9]
– новообразования	297	8,4 [7,5–9,3]
– прочие причины смерти	561	15,9 [14,7–17,1]
Итого	12065	100

Анализ многолетней динамики смертности ВИЧ-инфицированных, связанных со всеми причинами, выявил рост смертности со среднегодовой темпом 8,7 % на фоне роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией со среднегодовым темпом 12,4 % (Рисунок 3.13). Показатель смертности на 100 тысяч населения увеличился с 6,5 в 2005 г. до 42,1 в 2021 г., заболеваемости – с 23,7 до 90,1. Корреляционный анализ выявил сильную достоверную связь между общей смертностью ВИЧ-инфицированных и заболеваемостью ВИЧ-инфекцией ($r = 0,85 \pm 0,07$). Уместно заметить, что в 2020-2021 гг. отмечено существенное снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией, а с 2021 г. и смертности от этой инфекции. Возможно, что это связано с эпидемией новой коронавирусной инфекции, которая, с одной стороны, оказала тормозящее влияние на выявляемость ВИЧ-инфицированных, а с другой, обусловила в ряде случаев перераспределение непосредственной причины летальных исходов, ВИЧ-инфицированных в сторону COVID-19.

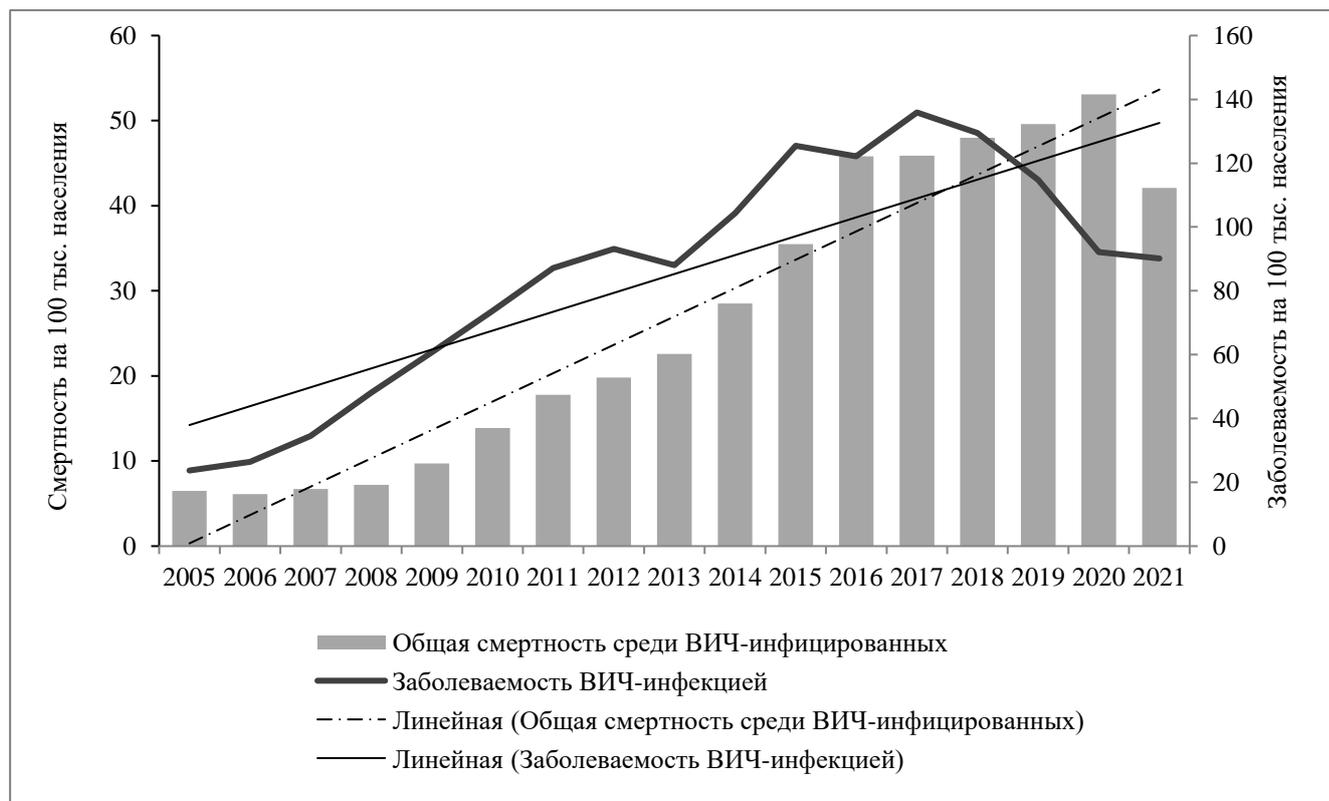


Рисунок 3.13 – Многолетняя динамика общей смертности ВИЧ-инфицированных и заболеваемости ВИЧ-инфекцией

Оценка многолетней динамики смертности ВИЧ-инфицированных от причин, непосредственно и условно связанных с ВИЧ-инфекцией, не выявила принципиальных различий между этими характеристиками (Рисунок 3.14). На протяжении всего изучаемого периода смертность от этих групп причин была примерно одинаковой. Среднегодовой темп прироста смертности составлял в первом 30,5 %, во втором – 12,2 %. Коэффициенты корреляции между смертностью от причин, непосредственно и условно связанных с ВИЧ-инфекцией, с одной стороны, и заболеваемостью ВИЧ-инфекцией, с другой, составили соответственно $0,67 \pm 0,13$ и $0,87 \pm 0,06$. 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.

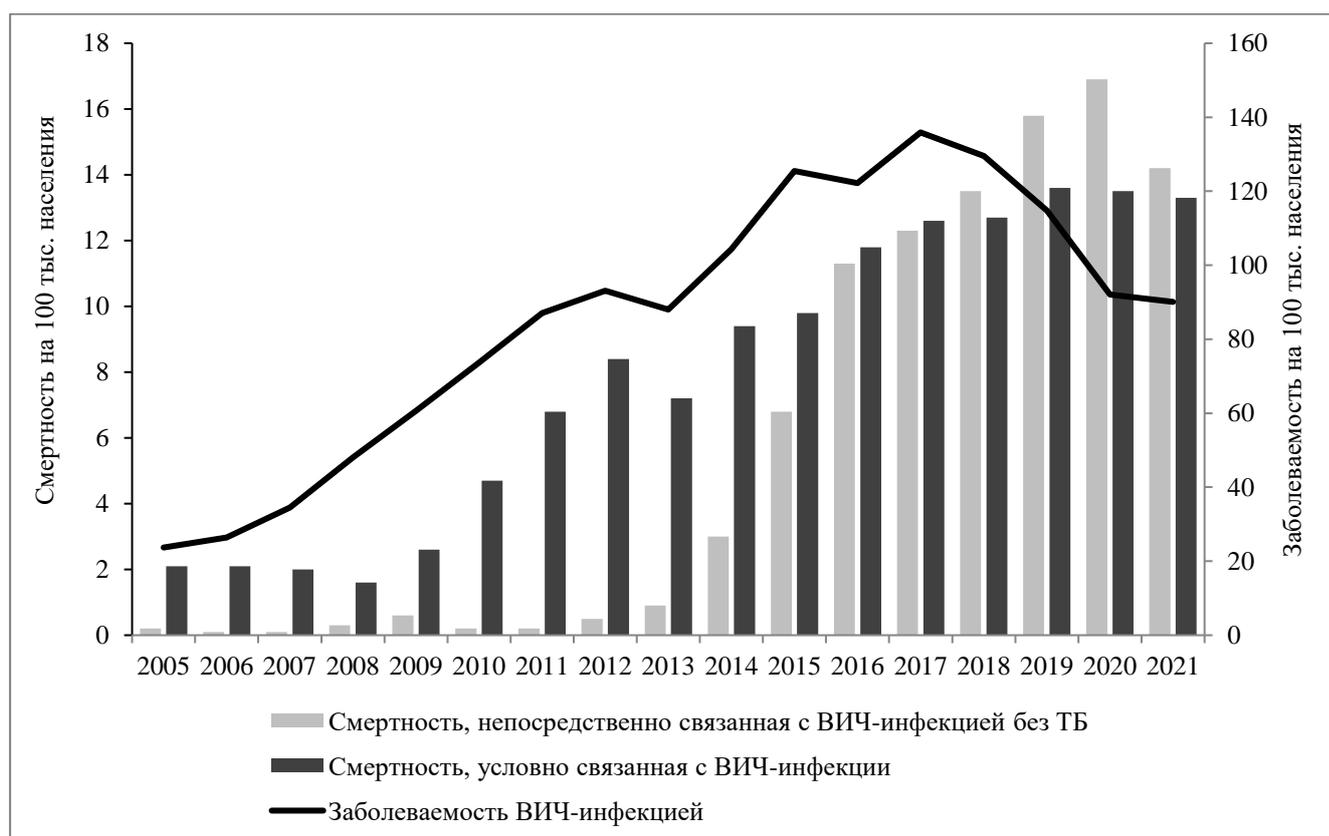


Рисунок 3.14 – Многолетняя динамика смертности, непосредственно связанной с ВИЧ-инфекцией, условно связанной с ВИЧ-инфекцией, и заболеваемости ВИЧ-инфекцией

Сравнительный анализ многолетней динамики смертности непосредственно от ВИЧ-инфекции при наличии и отсутствии сопутствующего ТБ показал (Рисунок 3.15), что между смертностью от коинфекции и заболеваемостью ВИЧ-инфекцией коэффициент корреляции составил $0,67 \pm 0,13$, между смертностью ВИЧ-инфицированных без ТБ и заболеваемостью ВИЧ-инфекцией $0,90 \pm 0,05$.

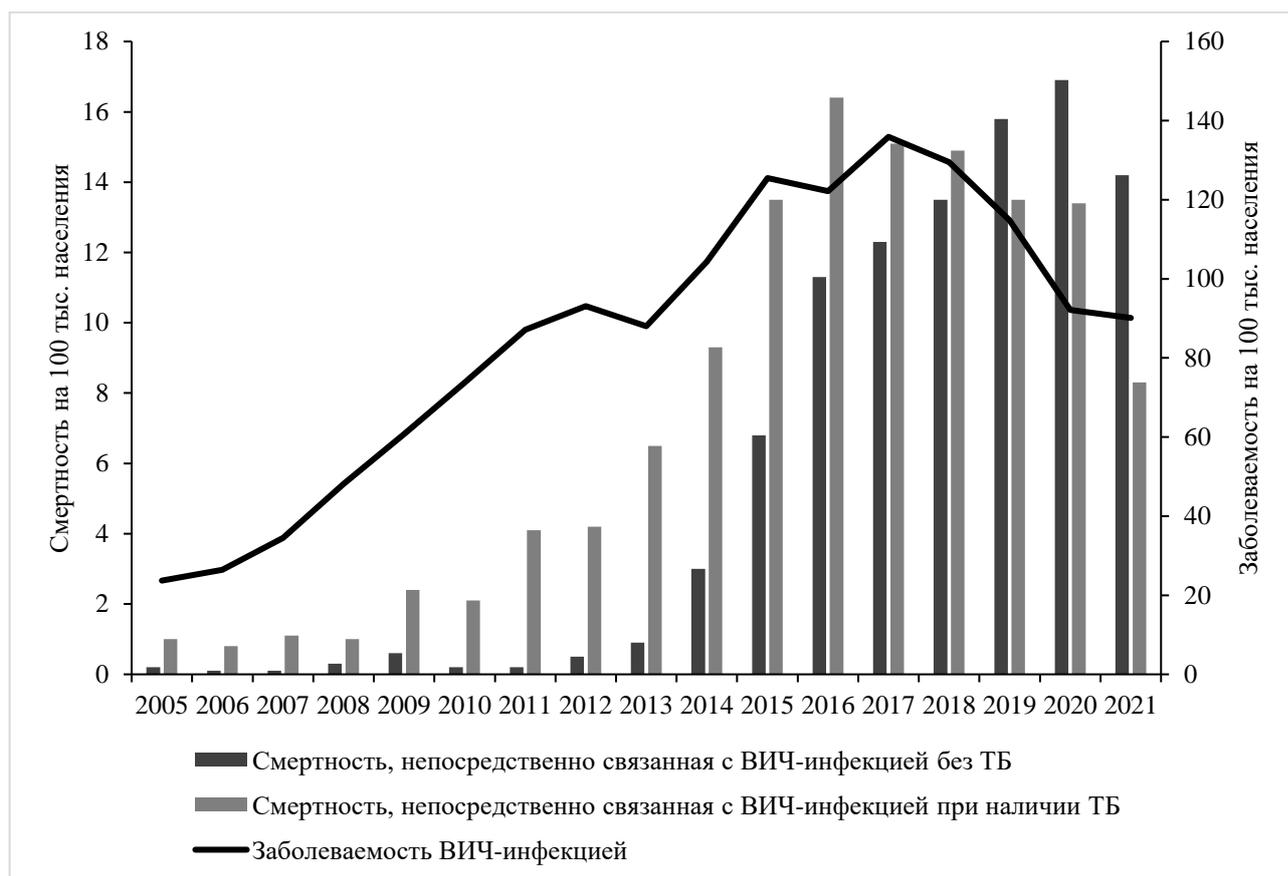


Рисунок 3.15 – Многолетняя динамика смертности среди ВИЧ-инфицированных при наличии сопутствующего туберкулеза и его отсутствии и заболеваемости ВИЧ-инфекцией

Сопоставление многолетней динамики смертности больных монотуберкулезной инфекцией и больных ВИЧ/ТБ показало (Рисунок 3.16), что несмотря на снижение смертности больных ТБ со среднегодовым темпом 10,5 % отмечено нарастание смертности больных ВИЧ/ТБ со среднегодовым темпом 14,1 %. В итоге с 2016 г. смертность больных ВИЧ/ТБ стала превышать смертность от монотуберкулезной инфекции. При этом разнонаправленные тенденции в

многолетней динамике смертности больных ТБ и ВИЧ/ТБ совпали соответственно со снижением заболеваемости ТБ со среднегодовым темпом 5,1 % и ростом заболеваемости ВИЧ/ТБ со среднегодовым темпом 16,1 %. Коэффициенты корреляции между смертностью и заболеваемостью в первом и втором случаях составили соответственно $0,92 \pm 0,03$ и $0,97 \pm 0,02$. Таким образом очевидно, что рост смертности больных ВИЧ/ТБ в последние годы прежде всего связан с активизацией эпидемического процесса ВИЧ-инфекции.

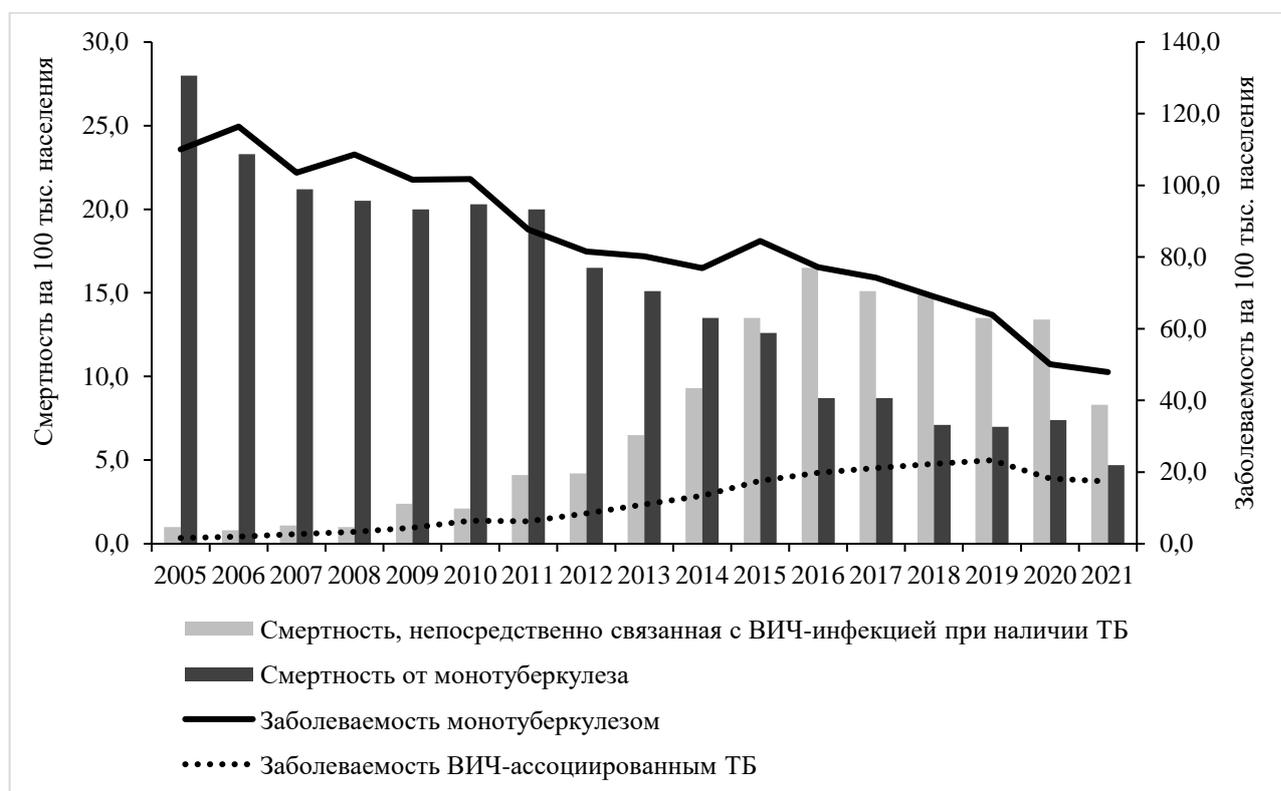


Рисунок 3.16 – Многолетняя динамика смертности больных и заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и монотуберкулезом

Оценка сроков возникновения ТБ от первично установленной ВИЧ-инфекции на примере летальных исходов в 2021 г. показала (Таблица 3.2), что ТБ регистрировался в разное время в течение 19 лет после выявления ВИЧ-инфекции. Средний срок возникновения ТБ после ВИЧ-инфекции составил $4,5 \pm 0,3$ года. При этом наиболее часто ТБ возникал в течение первого года после выявления ВИЧ-инфекции. Доля ТБ в этот период составила 23,4 %, тогда как через иные

интервалы (2, 3, 4 года и т. д.) этот показатель колебался лишь от 0 до 12,2 % ($p = 0,005-0,001$). Повышенная частота возникновения ТБ в первый год после диагностики ВИЧ-инфекции связана, по-видимому, с преимущественно тяжелым течением ВИЧ-инфекции у таких пациентов по сравнению с теми, кто заболел ТБ в более поздние сроки.

Таблица 3.2. Сроки установления диагноза туберкулеза от первично установленной ВИЧ-инфекции

Срок возникновения туберкулеза от даты первично установленной ВИЧ-инфекции	Кол-во больных	
	абс.	% [95% ДИ]
До 1 года	44	23,4 [17,5–30,1]
1 г (от 1 до 2)	23	12,2 [7,9–17,7]
2 г (от 2 до 3)	19	10,1 [6,2–15,3]
3 г (от 3 до 4)	18	9,6 [5,7–14,7]
4 г (от 4 до 5)	12	6,4 [3,3–10,8]
5 лет (от 5 до 6)	13	6,9 [3,7 - 11,5]
6 лет (от 6 до 7)	10	5,3 [2,6–9,5]
7 лет (от 7 до 8)	13	6,9 [3,7–11,5]
8 лет (от 8 до 9)	9	4,8 [2,8–8,8]
9 лет (от 9 до 10)	9	4,8 [2,8–8,8]
10 лет (от 10 до 11)	1	0,5 [0,01–2,9]
11 лет (от 11 до 12)	4	2,1 [0,6–5,3]
12 лет (от 12 до 13)	5	2,7 [0,9–6,1]
13 лет (от 13 до 14)	2	1,1 [0,1–3,7]
14 лет (от 14 до 15)	3	1,6 [0,3–4,5]
15 лет (от 15 до 16)	0	0,0
16 лет (от 16 до 17)	1	0,5 [0,01–2,9]
17 лет (от 17 до 18)	0	0,0
18 лет (от 18 до 19)	0	0,0
19 лет (от 19 до 20)	2	1,1 [0,1–3,7]
Всего	188	100

Дифференцированный анализ продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных, умерших непосредственно от инфекции, при наличии и отсутствии ТБ показал (Таблица 3.3), что средний срок жизни пациентов с моноинфекцией составил $6,7 \pm 0,3$ года, тогда как с ВИЧ-инфекцией в сочетании с ТБ – лишь $5,7 \pm 0,3$ года, т. е. на 1 год меньше ($p=0,018$). Следует отметить, что

заболеваемость COVID 19 не оказала существенного влияния на частоту летального исхода. Из числа заболевших ВИЧ/ТБ в течение года перенесли COVID19 20,7 [15,2–27,2] %, из числа ВИЧ-инфицированных без ТБ – 19,9 [14,9–25,7] %. Средний срок жизни после постановки COVID-19 в первой группе составил $0,2 \pm 0,03$, во второй – $0,1 \pm 0,01$ ($p > 0,05$).

Таблица 3.3 – Продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза

Продолжительность жизни от диагностики ВИЧ-инфекции	Кол-во ВИЧ-инфицированных при наличии туберкулеза		Кол-во ВИЧ-инфицированных без туберкулеза	
	абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]
До 1 года	20	10,6 [6,6–15,9]	21	9,3 [6,0–13,8]
1 г (от 1 до 2)	21	11,2 [7,0–16,5]	19	8,4 [5,1–12,8]
2 г (от 2 до 3)	14	7,4 [4,1–11,1]	12	5,3 [2,7–9,0]
3 г (от 3 до 4)	17	9,0 [5,4–14,0]	17	7,5 [4,4–11,7]
4 г (от 4 до 5)	15	8,0 [4,5–12,8]	16	7,1 [4,1–11,2]
5 лет (от 5 до 6)	18	9,6 [5,7–14,7]	19	8,4 [5,1–12,8]
6 лет (от 6 до 7)	16	8,5 [5,0–13,4]	21	9,3 [6,0–13,8]
7 лет (от 7 до 8)	14	7,4 [4,1–12,1]	20	8,8 [5,5–13,3]
8 лет (от 8 до 9)	14	7,4 [4,1–12,1]	17	7,5 [4,4–11,7]
9 лет (от 9 до 10)	11	6,0 [3,0–10,2]	18	8,0 [4,8–12,3]
10 лет (от 10 до 11)	7	3,7 [1,5–7,5]	12	5,3 [2,7–9,0]
11 лет (от 11 до 12)	5	2,7 [0,8–6,1]	8	3,5 [1,5–6,8]
12 лет (от 12 до 13)	9	4,8 [2,2–8,8]	10	4,4 [2,1–7,9]
13 лет (от 13 до 14)	4	2,1 [0,6–5,3]	3	1,4 [0,3–3,8]
14 лет и более	3	1,6 [0,3–4,5]	13	5,7 [3,1–9,6]
Всего	188	100	226	100

Таким образом, эпидемический процесс ТБ среди ВИЧ-инфицированных в десятки раз более интенсивный, чем среди ВИЧ-негативных людей. Рост заболеваемости ВИЧ/ТБ в последние годы наблюдается на фоне активизации эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и снижения заболеваемости монотуберкулезом. ТБ среди инфицированных и неинфицированных ВИЧ значительно чаще регистрируется среди взрослых, чем среди детей, причем преимущественно среди мужчин. Заболеваемость ТБ ВИЧ-инфицированных выше среди городского населения, тогда как интенсивность эпидемического процесса

ТБ среди ВИЧ-негативных, напротив, выше среди сельских жителей. В последние годы отмечено перераспределение заболеваемости ВИЧ/ТБ в сторону более старших возрастных групп населения. На изучаемой территории средний возраст заболевших увеличился с 28,1 года в 2005 г. до 38,8 года в 2021 г.

За 15-летний период регистрации заболеваемости ВИЧ/ТБ на изучаемой территории среди умерших от причин, непосредственно связанных с ВИЧ-инфекцией, 43,0% были больны ТБ. При этом, несмотря на снижение смертности от монотуберкулезной инфекции в результате снижения заболеваемости ТБ, в последние годы отмечен рост смертности от ВИЧ/ТБ вследствие активизации эпидемического процесса ВИЧ-инфекции. Средняя продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных, умерших непосредственно от ВИЧ-инфекции, при отсутствии ТБ составила $6,7 \pm 0,3$ года, при сопутствующем ТБ – $5,7 \pm 0,3$ года.

ГЛАВА 4 НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

4.1 Частота туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в зависимости от уровня иммунодефицита и вирусной нагрузки

Оценка возникновения ТБ в зависимости от степени иммунных нарушений у ВИЧ-инфицированных показала (Таблица 4.1), что ТБ наиболее часто встречался у пациентов при количестве CD4⁺ < 200 клеток/мкл (медиана 50±5,7) – в 73,5 % случаев, реже при количестве 200–349 клеток/мкл (медиана 290±11,1) – в 14,0 % случаев ($\chi^2 = 98,0$, $p < 0,001$). При количестве CD4⁺ 350–499 (медиана 430±12,9) и > 500 клеток/мкл (медиана 580±40,3) частота ТБ (5,2 и 7,3 %) оказалась еще ниже, чем в первом и втором случаях (χ^2 от 133,2 до 123,6, $p < 0,001$).

Таблица 4.1 – Количество CD4⁺-лимфоцитов у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом

Кол-во CD4 ⁺ -лимфоцитов, клеток/мкл	Медиана CD4 ⁺ -лимфоцитов, клеток/мкл	Кол-во больных	
		абс.	% [95 % ДИ]
<200	50±5,7	100	73,5 [65,6–80,7]
200-349	290±11,1	19	14,0 [8,6–20,9]
350-499	430±12,9	7	5,2 [2,1 10,3]
> 500	580±40,3	10	7,3 [3,6 13,1]
Всего	91±15,1	136	100

Изучение частоты возникновения ТБ в зависимости от ВН позволило установить (Таблица 4.2), что ТБ чаще (в 70,0 % случаев) встречался у пациентов при ВН > 100000 (медиана 5,8±0,05 log₁₀), относительно редко при ВН 10000–100000 (15,4 % случаев) (медиана 4,6±0,1 log₁₀) копий РНК ВИЧ/мл ($\chi^2 = 71,5$, $p < 0,001$). У больных, у которых ВН была лишь 1000–10000 (медиана 3,8±0,1 log₁₀) и < 1000 (медиана 2,3±0,2 log₁₀) копий РНК ВИЧ/мл, частота ТБ (7,7 и 6,9 %)

оказалась еще ниже, чем в первом и втором случаях (χ^2 от 95,8 до 98,8, $p < 0,001$ в обоих случаях).

Таблица 4.2 – Вирусологические показатели больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом

Степень вирусной нагрузки (кол-во копий/мл)	Медиана РНК ВИЧ, копий/мл	Кол-во больных	
		абс.	% [95 % ДИ]
<1000	219±83,8 (2,3±0,2 log10)	8	6,9 [3,0–13,0]
1000–10000	6026±1031,6 (3,8±0,1 log10)	9	7,7 [3,6–14,1]
10000–100000	44476±6008,6 (4,6±0,1 log10)	18	15,4 [9,4–23,2]
> 100000	663753 ± 176351,3 (5,8±0,05 log10)	82	70,0 [61,0–78,2]
Всего	346767±132922,3 (5,5±0,1 log10)	117	100

Таким образом, ТБ у ВИЧ-инфицированных чаще возникает на фоне выраженной иммуносупрессии и высокой ВН.

4.2 Частота летального исхода ВИЧ-инфицированных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза в зависимости от уровня иммунодефицита и вирусной нагрузки

С целью установления продолжительности жизни пациентов и факторов риска летального исхода был проведен анализ 414 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных, умерших в 2021 г. Пациенты были разбиты на 2 группы. Первую группу составили больные ВИЧ/ТБ, у которых ТБ был диагностирован после ВИЧ-инфекции (188 чел.), вторую – ВИЧ-инфицированные без ТБ (226 чел.). Средний возраст больных первой группы на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции оказался равным 33,5±0,6 года, второй – 35,2±0,6 года, на момент смерти – 40,0±0,5 и 41,0±0,5 года ($p > 0,05$ в обоих случаях). Доля мужчин в первой группе была 62,8 (55,4–69,6) %, во второй – 63,3 (56,6–69,5) %, женщин – 37,2 (30,3–44,5) и 36,7 (30,4–43,3) % ($p > 0,05$ в обоих случаях).

Степень иммунодефицита у умерших больных ВИЧ/ТБ и ВИЧ-инфицированных без ТБ (101 и 73 чел.) и ВН (74 и 58 чел. соответственно) была

учтена по результатам обследований, проведенных в период 6 месяцев до летального исхода.

Оценка летального исхода больных в зависимости от степени иммунных нарушений показала (Таблица 4.3), что медиана количества CD4+ клеток у больных ВИЧ/ТБ ($57 \pm 13,0$) по сравнению с ВИЧ-инфекцией без ТБ ($72 \pm 31,5$) была ниже, но статистически не значимо ($p > 0,05$). В то же время смертельный исход наиболее часто регистрировался у пациентов обеих групп при количестве CD4+ < 200 клеток/мкл. Доля таких лиц среди больных ВИЧ/ТБ составила 85,1 %, среди больных ВИЧ-инфекцией без ТБ – 71,2 %, что оказалось статистически значимо выше, чем доля умерших с количеством CD4+ клеток 200–349, 350–499 и > 500 клеток/мкл ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом доля умерших с количеством CD4+ < 200 клеток/мкл среди больных ВИЧ/ТБ (85,1 %), по сравнению с больными ВИЧ-инфекцией без ТБ (71,2 %), оказалась статистически значимо больше ($\chi^2 = 5,0$; $p = 0,026$).

Таблица 4.3 - Доля лиц с разной степенью иммунных нарушений среди умерших, ВИЧ-инфицированных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза

Кол-во CD4 клеток/мкл	ВИЧ-инфекция, сочетанная с туберкулезом			ВИЧ-инфекция без туберкулеза		
	медиана CD4 клеток	кол-во больных		медиана CD4 клеток	кол-во больных	
		абс.	% [95% ДИ]		абс.	% [95% ДИ]
<200	49±5,2	86	85,1 [76,6–91,4]	47±7,7	52	71,2 [59,4–1,2]
200-349	235±17,3	6	6,0 [2,2–12,4]	320±36,4	9	12,3 [5,8–2,1]
350–99	430±21,1	7	6,9 [2,8–13,7]	400±13,9	7	9,6 [3,9–18,7]
>500	585±45,0	2	2,0 [0,2–6,9]	1000±135	5	6,8 [2,3–15,2]
Всего	57±13,0	101	100	72±31,5	73	100

Изучение вирусной нагрузки у умерших больных позволило установить (Таблица 4.4), что среднее количество копий РНК ВИЧ в крови у больных ВИЧ/ТБ ($343389 \pm 202684,6$; $5,5 \pm 0,1 \log_{10}$) оказалось таким же как и у ВИЧ-инфицированных без ТБ ($205500 \pm 105117,2$; $5,3 \pm 0,1 \log_{10}$) ($p = 0,2$). При этом смертельный исход наиболее часто регистрировался у пациентов обеих групп при вирусной нагрузке > 100000 копий/мл РНК ВИЧ. Доля таких лиц среди больных

ВИЧ/ТБ составила 69,0 %, среди больных ВИЧ-инфекцией без ТБ – 65,5 %, что оказалось достоверно выше, чем доля умерших с ВН 10000–100000, 1000–10000 и < 1000 ($p < 0,05$ во всех случаях).

Таблица 4.4 - Доля лиц с разной степенью вирусной нагрузки среди умерших, ВИЧ-инфицированных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза

Степень вирусной нагрузки (кол-во копий/мл)	ВИЧ-инфекция, сочетанная с туберкулезом			ВИЧ-инфекция без туберкулеза		
	медиана РНК ВИЧ, копий/мл (\log_{10})	кол-во больных		медиана РНК ВИЧ, копий/мл (\log_{10})	кол-во больных	
		абс.	% [95% ДИ]		абс.	% [95% ДИ]
<1000	745±125,8 (2,7±0,1)	6	8,1 [3,0–16,8]	555±155,5 (2,7±0,2)	5	8,6 [2,9–8,9]
1000–10000	4530±1570,0 (3,7±0,2)	5	6,7 [2,2–5,0]	1585±252,0 (3,2±0,1)	4	6,9 [1,9–16,7]
10000–100000	55742±7973,8 (4,7±0,1)	12	16,2 [8,7–26,6]	29900±7862,2 (4,5±0,1)	11	19,0 [9,9–1,4]
>100000	488075±274560,0 (5,7±0,1)	51	69,0 [57,1–79,1]	441093±143601,1 (5,6±0,1)	8	65 [51,9–7,5]
Всего	343389±202684,6 (5,5±0,1)	74	100	205500±105117,2 (5,3±0,1)	58	100

Таким образом, средняя продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных, умерших непосредственно от ВИЧ-инфекции, при отсутствии ТБ составила 6,7±0,3 года, при сопутствующем ТБ – 5,7±0,3 года. Летальный исход больных ВИЧ-инфекцией при наличии ТБ и без ТБ наиболее часто регистрировался при количестве CD4+ < 200 клеток/мкл и вирусной нагрузке >100000 копий/мл РНК ВИЧ. При этом иммуносупрессия у умерших больных ВИЧ/ТБ была более выраженной, чем у ВИЧ-инфицированных при отсутствии ТБ.

4.3 Социальные факторы риска заражения туберкулезом ВИЧ-инфицированных по данным эпидемиологического обследования эпидемических очагов

С целью оценки условий заражения ТБ ВИЧ-инфицированных проведено эпидемиологическое обследование 38 эпидемических очагов ВИЧ-ассоциированного ТБ, 28 очагов ТБ без ВИЧ-инфекции и 20 очагов, в которых диагноз ТБ не подтвердился (контроль). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Доля мужчин составила 76,3; 64,3; 60,0 %, доля лиц в возрасте 20-40 лет – 73,7; 71,4; 70,0 % соответственно (p между группами $>$ между группами $> 0,05$ во всех случаях).

При изучении медицинской документации 38 больных ВИЧ/ТБ было установлено (Таблица 4.5), что у 57,8 [40,8–73,7] % первичный диагноз ВИЧ-инфекции предшествовал первичному диагнозу ТБ, в 34,2 [19,6–51,3] % случаев диагнозы ВИЧ-инфекции и ТБ были выставлены в течение года, у 7,8 [1,6–21,3] % диагноз ТБ предшествовал диагнозу ВИЧ-инфекции. Таким образом, в большинстве случаев ТБ регистрировался на фоне уже возникшей ВИЧ-инфекции.

Таблица 4.5 – Интервалы между установлением первичного диагноза ВИЧ-инфекции и туберкулеза

Группы больных	Кол-во больных	
	абс.	% [95 % ДИ]
ВИЧ-инфекция и ТБ выявлены в течение года	13	34,2 [19,6–51,3]
ТБ выявлен через год и более после установления диагноза ВИЧ-инфекции	22	57,8 [40,8–73,7]
ВИЧ-инфекция выявлена более чем через год после установления диагноза ТБ	3	7,8 [1,6–21,3]
Всего	38	100

С целью выявления условий заражения ТБ у ВИЧ-инфицированных был проведен анализ 35 очагов, в которых диагноз ТБ был поставлен одновременно с

диагнозом ВИЧ-инфекции (в течение года) или позднее (Таблица 4.6). Оказалось, что в большинстве случаев пациенты всех трех изученных групп имели жилье (благоустроенные квартиры, частный дом). Доля пациентов без определенного места жительства (БОМЖ) в группах 1, 2, 3 не различалась и составила лишь 5,7–3,6–0 % ($\chi^2 < 3,8$, $p > 0,05$). Однако в остальных случаях между изученными группами были выявлены статистически значимые различия.

Таблица 4.6 – Частота встречаемости некоторых потенциальных факторов риска заражения туберкулезом среди больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, монотуберкулезом и здоровых лиц

Потенциальные факторы риска	Больные ВИЧ/ТБ (n=35)		Больные ТБ (n=28)		Здоровые (n=20)		Значимость различий между ВИЧ/ТБ и ТБ		Значимость различий между ВИЧ/ТБ и здоровыми		Значимость различий между ТБ и здоровыми	
	абс	%	абс	%	абс	%	χ^2 ; p	ОШ	χ^2 ; p	ОШ	χ^2 ; p	ОШ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Жилищные условия: БОМЖ	2	5,7 (0,7-19,1)	1	3,6 (0,1-18,3)	0	0	0,2; 0,69	-	0,7; 0,39	-	1,8; 0,18	-
Образование: незаконченное среднее, среднее	34	97,4 (85,1-99,9)	21	75,0 (55,1-89,3)	15	75,0 (50,9-91,3)	5,6; 0,01	12,3	4,8; 0,02	12,1	0,01; 1,1	1,0
Семейное положение: холост (не замужем)	22	62,9 (44,9-78,5)	19	67,9 (47,6-64,1)	7	35,0 (15,4-59,2)	0,17, 0,68	-	3,9 0,04	3,1	3,8; 0,05	3,9
Работа: не работающие, работающие временно	27	77,2 (59,9-89,6)	13	46,4 (24,5-66,1)	8	40,0 19,1-63,9	6,3; 0,01	3,9	7,6; 0,01	5,1	0,2; 0,66	-
Факт нахождения в местах лишения свободы в анамнезе	22	62,9 (44,9-78,5)	4	14,3 (4,0-32,6)	1	5,0 0,1-24,8	15,1 0,001	10,2	17,5 0,001	1,1	1,5; 0,21	-

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Употребление наркотиков	24	68,6 (50,7-83,3)	1	3,6 (0,1-18,7)	1	5,0 0,1-24,8	27,5; 0,00 1	58,9	20,7 0,00 1	41,5	0,00 1 1,0	-
Контакт с больным туберкулезом	10	26,3 (14,6-46,3)	5	17,9 (6,1-36,9)	0	0	0,9; 0,32	-	6,9; 0,00 9	2,6	3,9; 0,04	4,1

Пациенты всех трех групп чаще имели незаконченное среднее, среднее или среднее специальное образование. Доля лиц с высшим образованием среди больных ВИЧ-ассоциированным ТБ (2,6 %) была достоверно ниже, чем среди больных монотуберкулезом (25,9 %) и здоровых лиц (25,0 %) ($\chi^2 = 5,6$ и $4,8$, $p < 0,01$ и $< 0,002$ соответственно). ОШ между больными ВИЧ-ассоциированным ТБ, с одной стороны, и больными ТБ и здоровыми, с другой, составило 12,3 и 12,1 соответственно.

Большинство заболевших первой и второй групп не состояли в браке. Причем количество холостых (незамужних) среди больных коинфекцией (62,9 %) и монотуберкулезом (67,9 %) оказалось достоверно выше, чем среди здоровых (35,0 %) ($\chi^2 = 3,9$ и $3,8$; $p = 0,04$ и $0,05$; ОШ = 3,1 и 3,9).

Среди больных ВИЧ/ТБ количество лиц, не имеющих постоянной работы (77,2 %), было достоверно больше, чем среди больных ТБ без ВИЧ-инфекции (46,4 %) и здоровых (40,0 %) ($\chi^2 = 6,3$ и $7,6$; $p = 0,01$ и $0,006$; ОШ = 3,1 и 5,1).

Факт лишения свободы чаще фигурировал в анамнезе больных коинфекцией (62,9 %), чем ТБ (14,3 %) и здоровых (5,0 %) ($\chi^2 = 15,1$ и $17,5$; $p = 0,001$ в обоих случаях; ОШ = 10,2 и 1,1).

Употребление наркотиков достоверно чаще встречалось в анамнезе больных коинфекцией (68,6 %) по сравнению с больными монотуберкулезом и здоровыми ($\chi^2 = 27,5$ и $20,7$; $p = 0,001$ в обоих случаях; ОШ = 58,9 и 41,5).

Доля больных коинфекцией, имевших контакт с больным ТБ (26,3 %), статистически не отличалась от аналогичного показателя среди больных

монотуберкулезом (17,9 %) и была достоверно выше количества контактов в группе здоровых (0 %) ($\chi^2 = 6,9$; $p = 0,04$; ОШ = 2,6 и 3,9).

Таким образом, по результатам эпидемиологического обследования эпидемических очагов ВИЧ/ТБ и очагов туберкулеза без ВИЧ-инфекции, проведенного с использованием аналитического приема «случай-контроль», выявлен широкий спектр социальных факторов риска заражения туберкулезной инфекцией ВИЧ-инфицированных: отсутствие семьи, высшего образования, постоянной работы, пребывание в местах лишения свободы и употребление наркотиков (как отражение низкого социального статуса заболевших), а также контакт с больным ТБ. Факторами риска заражения микобактериями лиц без ВИЧ-инфекции оказались лишь отсутствие семьи и контакт с больным ТБ.

ГЛАВА 5 ОПТИМИЗАЦИЯ ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫХ И ДЕЗИНФЕКЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ СПИД- ЦЕНТРА

5.1 Влияние ограничения посещения пациентами с ВИЧ- ассоциированным туберкулезом поликлиники СПИД-центра на частоту контаминации микобактериями больничной среды учреждения

5.1.1 Посещаемость пациентов с ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, поликлиники СПИД-центра до и после введения ограничительных мероприятий

До 2017 г. в Пермском краевом центре СПИД пациенты с ВИЧ/ТБ наблюдались у врача инфекциониста центра, который организовывал необходимые лабораторные исследования, консультации узких специалистов и лечение коинфицированных. Научные исследования, проведенные в этот период времени показали, что, во-первых, больные ВИЧ/ТБ в связи с преимущественным выделением микобактерий генотипа *Beijing*, отличающихся повышенной вирулентностью, представляют высокую эпидемиологическую опасность как источник возбудителя туберкулезной инфекции, особенно в поликлинике СПИД-центра, куда чаще всего обращаются ВИЧ-инфицированные до и после выявления ТБ [12, 38, 43, 81]. Во-вторых, по результатам ПЦР-исследований, проведенных ранее на изучаемой территории Сергеевным В.И. и соав. [37], максимальная частота контаминации ДНК МБТ больничной среды была обнаружена именно в поликлинике СПИД-центра, где доля положительных смывов составила 42,9 [26,3–60,6] %. В противотуберкулезном стационаре ДНК МБТ в целом выявлялась в 9,7 проб [6,0–14,6] %, т. е. достоверно реже, чем в поликлинике СПИД-центра ($\chi^2 = 23,9$, $p = 0,0005$). В стационаре инфекционной больницы,

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

С 2017 г. лечение больных ВИЧ/ТБ на изучаемой территории стал осуществлять врач-инфекционист в условиях поликлиники противотуберкулезного диспансера. В связи с этим была изучена посещаемость пациентов с ВИЧ/ТБ разных МО до и после ограничения обслуживания больных с коинфекцией в поликлинике СПИД-центра. Методом ПЦР на наличие ДНК МБТ исследовано 163 смыва с объектов больничной среды поликлиники СПИД-центра.

Результаты показали, что до ограничения обслуживания больных с коинфекцией в поликлинике СПИД-центра при отсутствии ТБ ВИЧ-инфицированные чаще всего обращались за медицинской помощью в поликлинику СПИД-центра (Таблица 5.1). Из общего количества посещений на долю посещений специализированной поликлиники пришлось 34,7 [32,7–36,7] %, количество посещений составило 10833 на 1000 ВИЧ-инфицированных. Ниже была доля обращений в поликлинику общего профиля – 26,6 [24,8–28,5] % ($\chi^2 = 97,2$, $p = 0,0005$) и в поликлинику противотуберкулезного диспансера – 21,5 [19,8–23,2] % ($\chi^2 = 34,7$, $p = 0,0005$). Еще более низкой была частота обращений на станцию скорой медицинской помощи и частота госпитализаций в инфекционные и соматические стационары. После выявления ТБ больные наиболее часто обращались в поликлинику противотуберкулезного диспансера. Доля обращений в эту МО от общего количества обращений за медицинской помощью составила 68,5 [51,5–80,9] %, количество обращений – 41013 на 1000. Вместе с тем доля посещений поликлиники СПИД-центра – 15,6 % [14,5–16,7] и поликлиники общего профиля – 10,5 [9,6–11,5] % так же оказалась значительной, превысив количество обращений на станцию скорой помощи и госпитализаций в инфекционные и соматические стационары ($p = 0,0005$ во всех случаях).

Таблица 5.1 – Частота обращений и госпитализаций, ВИЧ-инфицированных в разные медицинские организации до и после выявления туберкулеза до ограничения обслуживания больных с коинфекцией в поликлинике центра СПИД

Медицинская организация	Кол-во обращений и госпитализаций до выявления туберкулеза			Кол-во обращений и госпитализаций после выявления туберкулеза		
	абс.	% от общего кол-ва посещений	на 1000 пациентов (n=72)	абс.	% от общего кол-ва посещений	на 1000 пациентов (n=72)
Поликлиника СПИД-центра	780	34,7 [32,8-36,7]	10833	671	15,6 [14,5-16,7]	9319
Противотуберкулезный диспансер	482	21,5 [19,8-23,2]	6649	2953	68,5 [51,5-80,9]	41013
Поликлиники общего профиля	597	26,6 [24,8-28,5]	8291	453	10,5 [9,6-11,5]	6291
Стация скорой медицинской помощи	261	11,6 [10,3-13,0]	3625	126	2,9 [2,4-3,5]	1750
Противотуберкулезный стационар	0	0,0	0	81	1,9 [1, 5-2,3]	1125
Инфекционной стационар	72	3,2 [2,5-4,0]	1 000	15	0,3 [0,2-0, 6]	208
Соматические и хирургические стационары	54	2,4 [1,8-3,1]	750	12	0,3 [0,1-0,5]	166
Итого	2246	100	31194	4311	100	59875

После ограничения обслуживания больных с коинфекцией в поликлинике СПИД-центра до выявления ТБ ВИЧ-пациенты, как и до перестройки, обращались наиболее часто в поликлинику СПИД-центра, а также в поликлинику общего профиля (Таблица 5.2). Доля посещений этих учреждений составила 32,1 [30,1–34,0] и 31,7 [29,7–32,6] %, показатели обращаемости на 1000 - 7593 и 7468 соответственно ($\chi^2 = 0,1$, $p = 0,73$). Обращаемость ВИЧ-инфицированных в поликлинику тубдиспансера (24,1 %) была ниже, чем в поликлинику СПИД-центра ($\chi^2 = 36,2$, $p = 0,0005$) и поликлинику общего профиля ($\chi^2 = 31,7$, $p = 0,0005$), но все же выше, чем в другие МО (станция скорой помощи, стационары) ($p = 0,0005$ во всех случаях). В группе ВИЧ-пациентов с выявленным туберкулезом приоритетное место по обращаемости, как и до перестройки, заняла поликлиника противотуберкулезного диспансера.

Таблица 5.2 – Частота обращений и госпитализаций, ВИЧ-инфицированных в разные медицинские организации до и после выявления туберкулеза после ограничения обслуживания больных с коинфекцией в поликлинике СПИД-центра

Медицинская организация	Кол-во обращений и госпитализаций до выявления туберкулеза			Кол-во обращений и госпитализаций после выявления туберкулеза		
	абс.	% от общего кол-ва посещений	на 1000 пациентов (n=96)	абс.	% от общего кол-ва посещений	на 1000 пациентов (n=96)
Поликлиника СПИД-центра	729	32,1 [30,1-34,0]	7593	342	8,0 [7,2-8,9]	3562
Противотуберкулезный диспансер	546	24,1 [22,4-25,9]	5687	3324	78,1 [73,6-81,7]	34625
Поликлиники общего профиля	717	31,7 [29,7-32,6]	7468	345	8,1 [7,3-8,9]	3593
Стация скорой медицинской помощи	156	6,9 [5,9-8,0]	1625	93	2,2 [1,8-2,7]	968
Противотуберкулезный стационар	0	0,0	0	123	2,9 [2,4-3,4]	1281
Инфекционной стационар	54	2,4 [1,8-3,1]	562	9	0,2 [0,1-0,4]	93
Соматические и хирургические стационары	63	2,8 [2,1-3,5]	656	21	0,5 [0,3-0,7]	218
Итого	2265	100	23 593	4257	100	44340

Доля посещений в это учреждение составила 78,1 [73,6–81,7] % (показатель частоты 34625 на 1000) против 0,2 – 8,1 % (93 - 3593 на 1000) в другие МО ($p = 0,0005$ во всех случаях). При этом больные ВИЧ/ТБ значительно реже, чем до перестройки, стали обращаться в поликлинику СПИД-центра и, напротив, относительно чаще – в тубдиспансер. Доля обращаемости в поликлинику СПИД-центра уменьшилась в 1,9 раза, а доля обращений в тубдиспансер увеличилась в 1,1 раза ($\chi^2 = 115,8$; $p = 0,0005$). В итоге если до перестройки показатель обращаемости ВИЧ-пациентов с туберкулезной инфекцией в поликлинику центра СПИД был ниже, чем в поликлинику тубдиспансера в 4,4 раза, то после перестройки – в 9,7 раза.

медицинских приборов – в 4,2 % при отсутствии достоверной разницы между показателями ($\chi^2 = 0,02 - 0,41$, $p = 0,4 - 0,82$).

Таким образом, частое обращение за медицинской помощью ВИЧ-инфицированных до и после выявления у них ТБ в поликлинику СПИД-центра, сопровождающееся значительной контаминацией больничной среды микобактериями туберкулеза, указывает, что в условиях специализированной поликлиники имеются условия для внутрибольничного инфицирования пациентов возбудителем ТБ. Установлено, что ограничение обслуживания больных ВИЧ/ТБ в поликлинике СПИД-центра путем организации приема больных коинфекцией врачом-инфекционистом в противотуберкулезном тубдиспансере сопровождалось снижением контаминации больничной среды поликлиники СПИД-центра.

5.2 Оценка туберкулоцидной эффективности дезинфицирующих средств по данным инструкций производителей и результатов лабораторных исследований с использованием эталонного тест-штамма

Mycobacterium terrae

5.2.1 Оценка туберкулоцидной эффективности дезинфицирующих средств по данным инструкций производителей

Из 89 ДС, произведенных до 2010 г., лишь 38,2 % препаратов прошли переаттестацию после 2010 г. с разработкой и утверждением новой инструкции (Таблица 5.4). Из них только в 50,0 % случаев в инструкции отмечено, что переаттестация проведена с использованием тест-микрорганализма *M. terrae*. Причем из числа переаттестованных количество ДС, в инструкциях которых были увеличены концентрации препарата и экспозиции обработки, составило лишь 32,3 %. Напротив, в 61,6% случаев концентрации и экспозиции не изменились, а в 5,9

% – даже снизились. Между тем ясно, что если испытания проводили на *M. terrae*, то концентрации и экспозиции препаратов по сравнению с тестированием на *M. B-5* должны были быть увеличенными.

Таблица 5.4 – Количество дезинфицирующих средств, произведенных до 2010 г., не прошедших переаттестацию с использованием *M. terrae*

Кол-во ДС	Кол-во ДС, переаттестованных после 2010 г.						Из числа переаттестованных					
	всего		в том числе				кол-во ДС, в инструкциях которых увеличены концентрации и препарата и (или) экспозиции		кол-во ДС, в инструкциях которых не изменились концентрация и экспозиции обработки		кол-во ДС, в инструкциях которых уменьшены концентрации препарата и (или) экспозиции	
			с указанием <i>M. terrae</i>		без указания тест-штамма							
	абс	% [95% ДИ]	абс	% [95% ДИ]	абс	% [95% ДИ]	абс	% [95% ДИ]	абс	% [95% ДИ]	абс	% [95% ДИ]
89	34	38,2 [28,1-49,1]	17	50,0 [32,4-67,5]	17	50,0 [32,4-67,5]	11	32,3 [17,4-50,5]	21	61,8 [43,6-77,8]	2	5,9 [43,6-81,7]

Изучение документации на ДС, произведенных после 2010 г., показало (Таблица 5.5), что лишь в 49,2 % случаев в инструкциях указан тест-штамм *M. terrae*, тогда как в остальных (51,8 %) микробиологическое обоснование противотуберкулезного режима обработки с использованием регламентированной тест-культуры отсутствовало.

Таблица 5.5 – Количество дезинфицирующих средств, произведенных после 2010 г., не прошедших аттестацию с использованием *M. terrae*

Кол-во изученных ДС, произведенных после 2010 г.	Кол-во аттестованных ДС			
	с указанием <i>M. terrae</i>		без указания <i>M. terrae</i>	
	абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]
61	30	49,2 [36,1-62,3]	31	50,8 [37,7-63,8]

Очевидные факты искажения сведений о тестировании были выявлены в отношении не переаттестованных (не имеющих новой инструкции после 2010 г.),

количество которых составила 61,8 %. В 14,5% производитель внес ложные сведения в старые инструкции (4 препарата) или в рекламную часть соответствующего сайта (4 препарата) о том, что ДС, якобы, переаттестован с использованием *M. terrae*.

Таким образом, многие производители ДС при аттестации и переаттестации ДС не тестируют режимы туберкулоцидной эффективности на регламентированном микроорганизме *M. terrae*.

5.2.2 Оценка туберкулоцидной эффективности дезинфицирующих средств по результатам лабораторных исследований с использованием эталонного тест-штамма *Mycobacterium terrae*

Результаты экспериментальных лабораторных исследований выявили значительный разброс показателей эффективности изученных ДС (Таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Туберкулоцидная эффективность дезинфицирующих средств по результатам экспериментальных исследований с использованием эталонного тест-штамма *M. Terrae*

Группа и наименование ДС	Концентрация, экспозиция	Эффективность, %			
		стекло	плитка	клеенка	суммарно
Альдегидсодержащий «А»	0,8 %, 15 мин.	100	97,10 [89,78-99,64]	97,10 [89,92-99,65]	98,02 [95,01-99,46]
ЧАС-содержащий «Б»	1,0 %, 30 мин.	100	88,73 [83,83-92,58]	91,03 [82,38-96,32]	93,08 [90,38-95,23]
Хлорсодержащий «Ж»	0,1%, 30 мин.	100	100	100	100
ЧАС-содержащий «Л»	1,0 %, 30 мин.	100	96,74 [94,75-98,12]	99,80 [98,89-99,99]	98,80 [98,04-99,28]
Гуанидинсодержащий М»	0,8 %, 60 мин.	100	100	100	100
Кислородсодержащий «Э»	2,0 %, 30 мин.	100	100	97,19 [94,0-98,96]	99,13 [98,11-99,68]

Гуанидинсодержащий препарат «М» и хлорсодержащий препарат «Ж», сертифицированные с применением тест-штамма *M. terrae*, обладали заявленным

туберкулоцидным действием, показатели эффективности при обеззараживании тест-поверхностей из различных материалов, контаминированных тест-микробами, оказались равными 100 % во всех случаях. Туберкулоцидное действие препаратов «А», «Б», «Л» и «Э» на тест-объектах (кроме стекла) оказалось недостаточным – показатели эффективности на плитке колебались от 88,73 до 97,10 %, на клеенке – от 91,03 до 100 %. При этом показатели общей эффективности (эффективность на всех тест-объектах в сумме) препаратов «А» (98,02 %), «Л» (98,80 %) и «Э» (99,13 %), переаттестованных с применением *M. terrae*, не имели статистически значимых различий ($\chi^2 < 3,8$, $p > 0,05$ во всех случаях). В то же время туберкулоцидная эффективность ЧАС-содержащего препарата «Б» (93,08 %), не прошедшего переаттестацию с использованием *M. terrae*, оказалась, статистически значимо ниже, чем сертифицированных с применением *M. terrae* ЧАС-содержащего препарата «Л» ($\chi^2 = 41,4$, $p = 0,001$), альдегидсодержащего препарата «А» ($\chi^2 = 6,1$, $p = ,01$) и кислородсодержащего препарата «Э» ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,05$).

5.2.3 Оценка туберкулоцидной эффективности кожных антисептиков

Результаты экспериментальных лабораторных исследований эффективности КА представлены в Таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Результаты оценки эффективности кожных антисептиков в отношении искусственно контаминированной кожи рук добровольцев тест-микроорганизмом *M. Terrae*

Название и характеристика антисептика	Кратность обработки, объем КА при каждой обработке, общее время обработки	Кол-во выросших колоний <i>M. terrae</i> после обработки КА (3 повтора), $M \pm m$	Кол-во выросших колоний <i>M. terrae</i> после обработки стерильным раствором нейтрализатора (3 повтора), $M \pm m$	Эффективность, %
«Абактериал-Актив» (изопропиловый спирт 64,0%, ЧАС, гуанидин)	Дважды, 3 мл, 2 мин	0	27,3±2,7	100
		0	22,3±3,9	100
		0	14,3±6,7	100
«Медея» (изопропиловый спирт 45,0% хлоргексидина биглюконат, ЧАС)	Дважды, 3 мл, 1 минута	0	26,0±1,7	100
		0	25,0±2,9	100
		0	30,0±0,0	100
«МилАсепт» (изопропиловый спирт 45,0%, пропиловый спирт 30%, хлоргексидина биглюконат)	Дважды, 3 мл, 3 мин	0	16,3±0,9	100
		0	19,7±1,5	100
		0	14,3 ± 0,9	100
«Ника-Неосептик» (изопропиловый спирт 70,0%, ЧАС, гуанидин)	Дважды, 3 мл, 1 мин	0	8,7±2,2	100
		0	7,0 ± 0,6	100
		0	8,0±2,3	100
«Ника-изосептик» (изопропиловый спирт 65,0%, ЧАС)	Однократно, 3 мл, 1 мин	0	16,7±3,3	100
		0	10,7±2,3	100
		0	15,3± 3,9	100
«Эталь-НЕО» (этиловый спирт 79,0%, хлоргексидина биглюконат)	Дважды, 3 мл, 1 мин	0	26,0±1,0	100
		0	28,3±1,7	100
		0	15,3±1,5	100

Полученные результаты показали, что все изученные препараты обладали заявленным туберкулоцидным действием, показатели эффективности оказались равными 100 % во всех случаях.

5.3. Оценка чувствительности к химическим дезинфектантам штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от ВИЧ-инфицированных и больных монотуберкулезной инфекцией, в сравнении с эталонным штаммом

Изучение чувствительности к химическим дезинфектантам *M. tuberculosis*, выделенных от ВИЧ-инфицированных и больных монотуберкулезом, в сравнении с эталонным штаммом *M. terrae* показали, что после обработки *M. terrae* хлорсодержащим и ЧАС-содержащим дезинфектантами рост микроорганизмов на питательной среде в течение всего периода наблюдения (3 мес.) отсутствовал, что говорит о соответствии препаратов заявленной туберкулоцидной эффективности. Отсутствовал рост штаммов *M. tuberculosis*, изолированных от всех 12 пациентов после обработки 0,06% раствором хлорсодержащего препарата «Ж». В то же время после обработки ЧАС-содержащим ДС выделенные от больных туберкулезом *M. tuberculosis* оказались жизнеспособными и дали рост на питательной среде в течение всего периода наблюдения (Таблица 5.8). Исключение составил лишь штамм №1346, изолированный от больного ВИЧ/ТБ, который после обработки препаратом «Б» не дал роста. Отсутствовал рост штамма микобактерий №1354, выделенного от больного монотуберкулезной инфекцией, через месяц после обработки ДС. В остальных случаях среднее количество *M. tuberculosis* колебалось от $0,3 \pm 0,3$ до $6,7 \pm 2,6$. Повышенный уровень резистентности к химическому дезинфектанту *M. tuberculosis* по сравнению с эталонным штаммом *M. terrae* свидетельствует о том, что устойчивость возбудителей туберкулеза к ДС может быть приобретенной.

Таблица 5.8 – Результаты оценки роста *M. tuberculosis* после обработки микробной суспензии раствором ЧАС-содержащего дезинфектанта

Источник выделения штаммов	Номер штамма	Среднее количество выросших колоний <i>M. tuberculosis</i> после обработки микробной суспензии 1,0% раствором «Б»		
		через 1 месяц	через 2 месяца	через 3 месяца
<i>M. tuberculosis</i> , выделенные от больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом	1667	0,3 ± 0,3	0,5 ± 0,4	2,3 ± 1,9
	1347	1,1 ± 0,5	3,2 ± 1,2	4,8 ± 1,8
	1728	3,9 ± 1,4	4,9 ± 1,8	6,1 ± 2,3
	1699	5,2 ± 2,0	5,3 ± 2,1	6,7 ± 2,6
	1346	0,0	0,0	0,0
	1407	4,8 ± 1,9	5,1 ± 1,9	6,1 ± 2,3
	Всего	2,5 ± 0,3	3,2 ± 0,3	4,3 ± 0,4
<i>M. tuberculosis</i> , выделенные от больных монотуберкулезом	1683	1,0 ± 0,5	1,4 ± 0,6	2,7 ± 1,2
	1662	0,6 ± 0,4	0,6 ± 0,4	0,6 ± 0,4
	1354	0,0	2,6 ± 1,0	4,1 ± 1,5
	1414	2,4 ± 1,0	2,5 ± 1,0	3,1 ± 1,3
	1364	3,0 ± 1,2	3,2 ± 1,3	3,9 ± 1,5
	1645	1,7 ± 0,7	2,3 ± 0,9	2,9 ± 1,2
	Всего	1,4 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,9 ± 0,2

Сравнение результатов тестирования микобактерий, выделенных от ВИЧ-инфицированных и больных монотуберкулезом, позволило установить (Таблица 5.9), что среднее количество выросших колоний *M. tuberculosis*, изолированных от больных ВИЧ/ТБ, через 1, 2, 3 месяцев (2,5±0,3; 3,3±0,3; 4,3±0,4) было достоверно выше, чем выделенных от пациентов с монотуберкулезной инфекцией (1,4±0,2; 2,1±0,2; 2,9±0,2) ($p < 0,05$ во всех случаях). Эти данные указывают на то, что *M. tuberculosis*, выделенные от больных ВИЧ-инфицированным туберкулезом, более устойчивы к ДС, чем изолированные от больных монотуберкулезной инфекцией.

Таблица 5.9 - Результаты оценки роста *M. tuberculosis*, выделенных от больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и монотуберкулезом, после обработки микробной суспензии раствором ЧАС-содержащего дезинфектанта

Сроки исследования от момента обработки микобактерий дезинфектантом	Среднее количество выросших колоний микобактерий после обработки микробной суспензии дезинфектантом, $M \pm m$		
	<i>M. tuberculosis</i> , выделенные от больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом	<i>M. tuberculosis</i> , выделенные от больных монотуберкулезом	Достоверность различий (t; $p < 0,05$)
1 месяц	$2,5 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,2$	2,8; 0,006
2 месяц	$3,3 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,2$	2,6; 0,01
3 месяц	$4,3 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,2$	2,7; 0,007

Результаты исследований, представленные в настоящей главе, свидетельствуют, что частое обращение за медицинской помощью ВИЧ-инфицированных до и после выявления у них ТБ в поликлинику СПИД-центра, сопровождающееся значительной контаминацией больничной среды МБТ, указывает, что в условиях специализированной поликлиники имеются условия для внутрибольничного инфицирования пациентов возбудителем ТБ. Установлено, что ограничение обслуживания больных ВИЧ/ТБ в поликлинике СПИД-центра путем организации приема больных коинфекцией врачом-инфекционистом в противотуберкулезном тубдиспансере сопровождалось снижением контаминации больничной среды поликлиники центра СПИД.

При изучении инструкции ДС оказалось, что многие производители дезинфектантов не отрабатывают режимы дезинфекции при туберкулезе на регламентированном тест-микроорганизме *M. terrae*. Более того, некоторые производители фактически фальсифицируют сведения об эффективности ДС, включая в текст инструкций сведения о том, что препарат, якобы, тестирован на штамме *M. terrae*. Другие вносят изменения в рекламной части сайта, декларируя препараты, как протестированные на *M. terrae*. В ходе лабораторной оценки туберкулоцидного действия ДС подтверждено, что наименее эффективным был препарат, не прошедший переаттестацию с использованием *M. terrae*. Использование таких ДС для дезинфекции при ТБ не может считаться

эффективным, так как не доказана их туберкулоцидная активность. Очевидно, что при выборе ДС для применения в МО противотуберкулезного профиля необходимо закупать те препараты, в инструкциях которых указаны режимы применения дезинфектанта на основе результатов тестирования на *M. terrae*. При отсутствии в инструкции ссылки на *M. terrae* целесообразно провести оценку туберкулоцидной эффективности ДС с использованием, регламентированного тест-штамма, либо штаммов микобактерий, выделенных от больных ТБ.

От больных ТБ выделяются *M. tuberculosis*, обладающие по сравнению с эталонным штаммом *M. terrae* устойчивостью к химическим дезинфектантам. Эти данные свидетельствуют о том, что устойчивость возбудителей туберкулеза к ДС может быть приобретенной. Установлено, что *M. tuberculosis*, выделенные от больных ВИЧ/ТБ, более устойчивы к ДС, чем изолированные от больных монотуберкулезной инфекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость населения ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом (ВИЧ/ТБ), продолжает нарастать. Между тем ряд вопросов эпидемиологии ВИЧ/ТБ остается недостаточно изученным. Необходим углубленный сравнительный анализ проявлений эпидемического процесса ТБ среди лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), и ВИЧ-негативного населения. Представляется актуальной оценка структуры причин летальных исходов пациентов ВИЧ/ТБ в многолетней динамике и влияния ТБ на продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных. Требуется детализация эндогенных и экзогенных факторов риска ВИЧ/ТБ. Очевидна необходимость эпидемиологической оценки эффективности ограничения посещаемости пациентов с ВИЧ/ТБ разных медицинских организаций (МО). Требуется изучение туберкулоцидной эффективности дезинфицирующих средств (ДС) в МО.

В связи с изложенным целью настоящего исследования явилось изучение эпидемиологических особенностей туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и оптимизация организационных и дезинфекционных мер его профилактики.

Для достижения поставленной цели были изучены:

- проявления эпидемического процесса ТБ у ВИЧ-инфицированных в сравнении с ВИЧ-негативными на примере Пермского края за 2005-2021 гг.;
- условия заражения ТБ ВИЧ-инфицированных по результатам эпидемиологического обследования эпидемических очагов;
- частота и сроки возникновения ТБ у ВИЧ-инфицированных в зависимости от уровня иммунодефицита и вирусной нагрузки;
- показатели смертности и факторы риска летального исхода ВИЧ-инфицированных при наличии и отсутствии сопутствующего ТБ;
- влияние ограничения посещаемости пациентов с ВИЧ/ТБ поликлиники СПИД-центра на частоту контаминации микобактериями ТБ (МБТ) больничной среды учреждения;

– туберкулоцидная эффективность дезинфицирующих средств (ДС) по данным инструкций производителей и результатов экспериментальных исследований с использованием тест-штамма *Mycobacterium terrae*;

– возможность формирования устойчивости к дезинфицирующим средствам (ДС) МБТ путем изучения чувствительности к химическим дезинфектантам *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от ВИЧ-инфицированных и больных монотуберкулезом, в сравнении с эталонным штаммом *Mycobacterium terrae*.

Анализ заболеваемости населения Пермского края за 2005–2021 гг. выявил рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией со среднегодовым темпом 8,7 % и снижение заболеваемости ТБ со среднегодовым темпом 4,4 %. В то же время, несмотря на снижение заболеваемости ТБ, динамика заболеваемости ВИЧ/ТБ характеризовалась среднегодовым темпом роста 16,2 %. Показатели заболеваемости коинфекцией увеличились с 1,7 в 2005 г. до 18,7 в 2021 г. на 100 тыс. населения. Сходные закономерности эпидемического процесса указанных инфекций были отмечены и на территории Российской Федерации. Можно утверждать, что рост заболеваемости ВИЧ/ТБ, наблюдаемый в последние годы на фоне снижения заболеваемости монотуберкулезом, обусловлен ВИЧ-инфекцией, снижающей иммунитет против ТБ. Эти результаты соответствуют имеющимся в научной литературе сведениям о том, что ВИЧ-инфекция и ТБ являются инфекциями, которые оказывают синергетический эффект друг на друга. ВИЧ-инфекция снижает иммунитет против ТБ, а у ЛЖВ МБТ увеличивают репликацию и гетерогенность ВИЧ [1, 109, 122]. Кроме того известно, что от больных коинфекцией *Mycobacterium tuberculosis* выделяются чаще, чем от больных ТБ без ВИЧ-инфекции [13]. Кроме того, в структуре микобактерий, изолированных от больных ВИЧ-инфекцией, преимущественно выделяется генотип *Beijing*, отличающийся повышенной вирулентностью [12].

Сравнительная оценка многолетней динамики заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных в расчете на 100 тыс. ЛЖВ в первом случае и на 100 тыс. населения (за минусом ЛЖВ) во втором показала, что заболеваемость ТБ среди ВИЧ-негативных снижалась со среднегодовым темпом

7,8 %, а ВИЧ-инфицированных, напротив, нарастала со среднегодовым темпом 3,7 %. В течение 2005-2021 гг. доля заболевших ТБ среди ЛЖВ увеличилась с 7,4 % в 2005 г. до 20,2 % в 2021 г., а доля заболевших ВИЧ-инфекцией среди больных ТБ, стоящих на учете, в эти же годы - с 2,0 до 44,9 %. В целом среди ВИЧ-инфицированных заболеваемость ТБ ($1740,8 \pm 115,3$ на 100 тыс. ЛЖВ) по сравнению с ВИЧ-негативными ($57,5 \pm 5,2$ на 100 тыс. жителей) оказалась в 30,5 раза выше ($p = 0,001$).

ТБ среди ЛЖВ и ВИЧ-негативных чаще регистрировался среди взрослых в возрасте 30-60 лет, причем преимущественно среди мужчин. В когорте ВИЧ-инфицированных заболеваемость ТБ среди городского населения ($18,5 \pm 2,5$ на 1000) была в 1,5 раза выше, чем среди сельского ($12,5 \pm 1,1$) ($p = 0,001$). В то же время интенсивность эпидемического процесса ТБ среди ВИЧ-негативных была достоверно выше среди сельского населения ($0,8 \pm 0,07$), чем городских жителей ($0,5 \pm 0,05$ на 1000) ($p = 0,001$). Высокий уровень заболеваемости ТБ ВИЧ-инфицированных в условиях города, по-видимому, связан с активностью аэрозольного механизма передачи возбудителей в скученных городских условиях на фоне более высокой иммуносупрессии у ЛЖВ среди городских жителей по сравнению с сельскими.

Следует отметить, что в последние годы произошло увеличение среднего возраста заболевших ВИЧ/ТБ и ВИЧ-инфекцией - с 28,1 и 26,2 лет в 2005 г. до 38,8 и 38,7 лет в 2021 г. соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях). В то же время возраст заболевших монотуберкулезной инфекцией в течение анализируемого периода времени практически не изменился и колебался от 40 до 42 лет. Очевидно, что перераспределение группы риска заболеваемости ВИЧ/ТБ на более старший возраст в последние годы связано с увеличением возраста больных ВИЧ-инфекцией. Вероятно, 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. Кроме того, увеличение количества активных источников ВИЧ в среде повзрослевших лиц групп риска заболеваемости могло способствовать распространению инфекции среди лиц того же возраста из числа прочего населения.

Изучение многолетней динамики смертности больных ВИЧ/ТБ и монотуберкулезной инфекцией показало, что несмотря на снижение смертности больных ТБ со среднегодовым темпом 10,5 %, отмечено нарастание смертности больных ВИЧ/ТБ со среднегодовым темпом 14,1 %. В итоге с 2016 г. смертность больных ВИЧ/ТБ стала превышать смертность от монотуберкулезной инфекции. При этом разнонаправленные тенденции в многолетней динамике смертности больных ТБ и ВИЧ/ТБ совпали соответственно со снижением заболеваемости ТБ со среднегодовым темпом 5,1 % и ростом заболеваемости ВИЧ/ТБ со среднегодовым темпом 16,1 %. Коэффициенты корреляции между смертностью и заболеваемостью в первом и втором случаях составили соответственно $0,92 \pm 0,03$ и $0,97 \pm 0,02$. Таким образом очевидно, что рост смертности больных ВИЧ/ТБ в последние годы, как и заболеваемости, прежде всего связан с активизацией эпидемического процесса ВИЧ-инфекции.

При изучении сроков возникновения ТБ у ВИЧ-инфицированных было установлено, что средний срок заболевания ТБ после выявления ВИЧ-инфекции составил $4,5 \pm 0,3$ года. Средняя продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных от момента постановки диагноза при отсутствии ТБ составила $6,7 \pm 0,3$ года, при сопутствующем ТБ – $5,7 \pm 0,3$ года ($p = 0,018$). Это означает, что наличие ТБ у ВИЧ-инфицированных является одним из факторов риска летального исхода заболевших.

Оценка возникновения ТБ в зависимости от степени иммунных нарушений и ВН у ВИЧ-инфицированных показала, что ТБ наиболее часто (в 73,5 % случаев) встречался у пациентов при количестве $CD4^+ < 200$ клеток/мкл (медиана $50 \pm 5,7$) и чаще (в 70,0 % случаев) у больных при ВН > 100000 (медиана $5,8 \pm 0,05 \log_{10}$) копий РНК ВИЧ/мл, $p < 0,001$). Ранее мы отмечали, что по данным научной литературы риск развития ТБ у ВИЧ-инфицированных коррелирует с числом

лимфоцитов CD4+ [10, 94, 106, 107]. В зарубежной литературе представлены сообщения о том, что ТБ у ВИЧ-инфицированных чаще развивается при высокой ВН [110]. Вместе с тем в отечественной литературе не представлено доказательств влияния ВН на частоту возникновения ТБ у ВИЧ-инфицированных. Полученные нами результаты подтверждают, что эндогенными факторами риска развития ВИЧ/ТБ являются иммуносупрессия и высокая ВН.

Анализ летального исхода ВИЧ-инфицированных в зависимости от степени иммунных нарушений выявил, что смертельный исход наиболее часто регистрировался у пациентов обеих групп при количестве CD4+ <200 клеток/мкл (медиана 49±5,2 и 47±7,7 соответственно). При этом доля умерших с количеством CD4+ <200 клеток/мкл среди больных ВИЧ/ТБ (85,1 %), по сравнению с больными ВИЧ-инфекцией без ТБ (71,2 %), оказалась статистически значимо больше ($\chi^2 = 5,0$; $p = 0,026$). Иными словами, иммуносупрессия у умерших больных ВИЧ/ТБ была более выраженной, чем у ВИЧ-инфицированных при отсутствии ТБ.

Изучение вирусной нагрузки у умерших больных позволило установить, что среднее количество копий РНК ВИЧ в крови у больных ВИЧ/ТБ (343389±202684,6; 5,5±0,1log₁₀) оказалась такой же как и у ВИЧ-инфицированных без ТБ (205500±105117,2; 5,3±0,1log₁₀) ($p = 0,2$). При этом смертельный исход наиболее часто регистрировался у пациентов обеих групп при вирусной нагрузке >100000 копий/мл РНК ВИЧ. Выше мы отмечали, что в научной литературе не приводится данных о влиянии ВН на летальный исход больных ВИЧ/ТБ. Наши результаты указывают, что фактором риска летального исхода больных ВИЧ/ТБ является не только иммуносупрессия, но и высокая ВН.

По итогам обследования эпидемических очагов было обнаружено, что доля лиц с высшим образованием среди больных ВИЧ/ТБ (2,6 %) была ниже, чем среди больных монотуберкулезом (25,9 %) и здоровых лиц (25,0 %) ($\chi^2 = 5,6$ и $4,8$, $p < 0,01$ и $< 0,002$; ОШ = 12,3 и 12,1 соответственно). Количество холостых (незамужних) среди больных коинфекцией (62,9 %) и монотуберкулезом (67,9 %) оказалось выше, чем среди здоровых (35,0 %) ($\chi^2 = 3,9$ и $3,8$; $p = 0,04$ и $0,05$; ОШ =

3,1 и 3,9). Среди больных ВИЧ/ТБ количество лиц, не имеющих постоянной работы (77,2 %), было больше, чем среди больных ТБ без ВИЧ-инфекции (46,4 %) и здоровых (40,0 %) ($\chi^2 = 6,3$ и $7,6$; $p = 0,01$ и $0,006$; ОШ = 3,1 и 5,1). Факт лишения свободы чаще фигурировал в анамнезе больных коинфекцией (62,9 %), чем ТБ (14,3 %) и здоровых (5,0 %) ($\chi^2 = 15,1$ и $17,5$; $p = 0,001$ в обоих случаях; ОШ = 10,2 и 1,1). Употребление наркотиков чаще встречалось в анамнезе больных коинфекцией (68,6 %) по сравнению с больными монотуберкулезом и здоровыми ($\chi^2 = 27,5$ и $20,7$; $p = 0,001$ в обоих случаях; ОШ = 58,9 и 41,5). Доля больных коинфекцией, имевших контакт с больным ТБ (26,3 %), статистически не отличалась от аналогичного показателя среди больных монотуберкулезом (17,9 %) и была выше количества контактов в группе здоровых (0 %) ($\chi^2 = 6,9$; $p = 0,04$; ОШ = 2,6 и 3,9). Таким образом, выявлен широкий спектр социальных факторов риска заражения туберкулезной инфекцией ВИЧ-инфицированных: отсутствие семьи, высшего образования, постоянной работы, пребывание в местах лишения свободы и употребление наркотиков (как отражение низкого социального статуса заболевших), а также контакт с больным ТБ. Факторами риска заражения микобактериями лиц без ВИЧ-инфекции оказались лишь отсутствие семьи и контакт с больным ТБ.

Результаты оценки обращаемости пациентов с ВИЧ/ТБ в разные МО показали, что после организационной перестройки работы поликлиники СПИД-центра частота обращений ВИЧ-инфицированных с выявленным ТБ в эту МО уменьшилась в 1,9 раза, а обращений в тубдиспансер, напротив, увеличилась в 1,1 раза. В итоге если до перестройки показатель обращаемости ВИЧ-пациентов с туберкулезной инфекцией в поликлинику СПИД-центра был ниже, чем в поликлинику тубдиспансера в 4,4 раза, то после перестройки – в 9,7 раза ($p < 0,01$ во всех случаях). При этом оценка микробного загрязнения больничной среды поликлиники СПИД-центра показала, что до перестройки потоков пациентов частота контаминации ДНК МБТ производственной среды учреждения составила 42,9 [26,3–60,6] %. Генетический материал МБТ выделяли со стен, пола, дверей и оборудования туалета – в 100 % случаев, кабинетов врачей и коридора – в 58,3 %,

мебели – в 33,3 %, медицинских приборов и спецодежды персонала – в 22,2 %. После перестройки количество положительных смывов уменьшилось до 8,6 [4,4–14,8] %, т. е. в 4,9 раза ($\chi^2 = 21,6$; $p = 0,0005$). ДНК возбудителей выделяли с пола и дверей кабинетов – в 12,5 % случаев, со стен, пола и оборудования туалета – в 9,1 %, мебели – в 5,0 %, медицинских приборов – в 4,2 % при отсутствии достоверной разницы между показателями ($\chi^2 = 0,02–0,41$, $p = 0,4–0,82$). Таким образом, ограничение обслуживания больных ВИЧ/ТБ в поликлинике СПИД-центра путем организации приема больных коинфекцией врачом-инфекционистом в противотуберкулезном тубдиспансере сопровождалось снижением контаминации больничной среды МО, а значит уменьшением риска заражения ТБ больных ВИЧ-инфекцией в условиях специализированного для ВИЧ-пациентов учреждения.

Оценка туберкулоцидной эффективности ДС по данным инструкций производителей показала, что из ДС, произведенных до 2010 г., лишь 38,2 % препаратов прошли переаттестацию после 2010 г. с разработкой и утверждением новой инструкции. Из них только в 50,0 % случаев в инструкции отмечено, что переаттестация проведена с использованием тест-микрорганализма *M. terrae*. В инструкциях на ДС, произведенных после 2010 г., лишь в 49,2 % случаев был указан тест-штамм *M. terrae*. При этом экспериментальное изучение туберкулоцидной эффективности ДС с использованием тест-штамма *M. terrae* позволило установить, что из 6 препаратов 2 препарата, сертифицированные с применением *M. terrae*, обладали заявленным туберкулоцидным действием. Из числа остальных ДС наименьшая туберкулоцидная активность была установлена относительно ЧАС-содержащего препарата «Б», не прошедшего переаттестацию с использованием *M. terrae*. Показатель эффективности этого ДС (93,08 %) оказался статистически значимо ниже, чем сертифицированных с применением *M. terrae* препаратов ($\chi^2 = 4,2–41,4$; $p = 0,001–0,05$). Таким образом, многие производители ДС не отрабатывают режимы дезинфекции при ТБ на регламентированном тест-микрорганализме *M. terrae*. Более того, некоторые производители фактически фальсифицируют сведения об эффективности ДС, включая в текст инструкций

сведения о том, что препарат, якобы, тестирован на штамме *M. terrae*. Другие вносят изменения в рекламной части сайта, декларируя препараты, как тестированные на *M. terrae*. В ходе лабораторного оценки туберкулоцидного действия ДС подтверждено, что наименее эффективным был препарат, не прошедший переаттестацию с использованием *M. terrae*. Использование таких ДС для дезинфекции при ТБ не может считаться эффективным, так как не доказана их туберкулоцидная активность. Очевидно, что при выборе ДС для применения в МО противотуберкулезного профиля необходимо закупать те препараты, в инструкциях которых указаны режимы применения дезинфектанта на основе результатов тестирования на *M. terrae*. При отсутствии в инструкции ссылки на *M. terrae* целесообразно провести оценку туберкулоцидной эффективности ДС с использованием, регламентированного тест-штамма, либо штаммов микобактерий, выделенных от больных туберкулезом.

Изучение чувствительности к ДС *M. tuberculosis*, выделенных от ВИЧ-инфицированных и больных монотуберкулезом, в сравнении с эталонным штаммом *M. terrae* показало, что после обработки *M. terrae* хлорсодержащим и ЧАС-содержащим дезинфектантами рост микроорганизмов на питательной среде в течение всего периода наблюдения (3 мес.) отсутствовал, что говорит о соответствии препаратов заявленной туберкулоцидной эффективности. Отсутствовал рост штаммов *M. tuberculosis*, изолированных от всех 12 пациентов, после обработки 0,06 % раствором хлорсодержащего препарата «Ж». В то же время после обработки ЧАС-содержащим ДС выделенные от больных *M. tuberculosis* оказались жизнеспособными и дали рост на питательной среде в течение всего периода наблюдения. При этом сравнение результатов тестирования микобактерий, выделенных от ВИЧ-инфицированных и больных монотуберкулезом, позволило установить, что среднее количество выросших колоний *M. tuberculosis*, изолированных от больных ВИЧ/ТБ, через 1, 2, 3 месяцев ($2,5 \pm 0,3$; $3,3 \pm 0,3$; $4,3 \pm 0,4$) было достоверно выше, чем выделенных от пациентов с монотуберкулезной инфекцией ($1,4 \pm 0,2$; $2,1 \pm 0,2$; $2,9 \pm 0,2$) ($p < 0,05$ во всех случаях). Таким образом, полученные данные указывают на то, что устойчивость

возбудителей ТБ к ДС может быть приобретенной. При этом установлено, что *M. tuberculosis*, выделенные от больных ВИЧ/ТБ более устойчивы к ДС, чем изолированные от больных монотуберкулезной инфекцией.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что для достижения поставленной цели исследования поставленные задачи решены в полном объеме.

ВЫВОДЫ

1. Рост заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в последние годы является следствием активизации эпидемического процесса ВИЧ-инфекции. Заболеваемость туберкулезом ВИЧ-инфицированных в десятки раз выше заболеваемости ВИЧ-негативных. На изучаемой территории доля заболевших туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных увеличилась с 7,4 % в 2005 г. до 20,2 % в 2021 г., а доля заболевших ВИЧ-инфекцией среди больных туберкулезом, стоящих на учете, – с 2,0 до 44,9 % соответственно.

2. Среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных туберкулез значительно чаще регистрируется среди взрослых, причем преимущественно среди мужчин. Заболеваемость туберкулезом ВИЧ-инфицированных выше среди городского населения, тогда как ВИЧ-негативных – среди сельских жителей. В последние годы параллельно «повзролению» ВИЧ-инфекции отмечено перераспределение заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в сторону более старших возрастных групп населения. На изучаемой территории средний возраст заболевших увеличился с 28,1 года в 2005 г. до 38,8 года в 2021 г.

3. В последние годы на фоне активизации эпидемического процесса ВИЧ-инфекции отмечен рост смертности больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Средняя продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных, умерших непосредственно от ВИЧ-инфекции, составила при отсутствии туберкулеза $6,7 \pm 0,3$ года, при сопутствующем туберкулезе – $5,7 \pm 0,3$ года. Летальный исход больных ВИЧ-инфекцией при наличии туберкулеза и без туберкулеза наиболее часто регистрируется при количестве CD4+ менее 200 клеток/мкл и вирусной нагрузке более 100000 копий/мл РНК ВИЧ. Иммуносупрессия у умерших больных ВИЧ/ТБ более выражена, чем у ВИЧ-инфицированных при отсутствии туберкулеза.

4. Наиболее часто туберкулез встречается у пациентов при количестве CD4+ менее <200 клеток/мкл и вирусной нагрузке более 10000 копий РНК

ВИЧ/мл. Выявлен более широкий спектр социальных факторов риска заражения туберкулезом ВИЧ-инфицированных по сравнению с ВИЧ-негативными. Такими факторами риска являются отсутствие семьи, высшего образования, постоянной работы, пребывание в местах лишения свободы и употребление наркотиков (как отражение низкого социального статуса заболевших), а также контакт с больным туберкулезом. Факторами риска заражения микобактериями ВИЧ-негативных были лишь отсутствие семьи и контакт с больным.

5. Частое обращение за медицинской помощью ВИЧ-инфицированных до и после выявления у них туберкулеза в поликлинику СПИД-центра способствовало значительной контаминации больничной среды микобактериями туберкулеза. Организация приема больных коинфекцией врачом-инфекционистом в противотуберкулезном тубдиспансере сопровождалось снижением контаминации больничной среды поликлиники СПИД-центра.

6. По данным инструкций к дезинфицирующим препаратам установлено, что многие производители при аттестации и переаттестации дезинфектантов не тестируют режимы туберкулоцидной эффективности на регламентированном микроорганизме *M. terrae*. В ходе лабораторной оценки туберкулоцидного действия дезинфицирующих и антисептических средств подтверждено, что наименее эффективным был препарат, не прошедший переаттестацию с использованием *M. terrae*.

7. В эксперименте выявлено формирование устойчивости возбудителей туберкулеза к дезинфицирующим средствам и повышенный уровень резистентности к дезинфектантам микобактерий, изолированных от больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, по сравнению с больными монотуберкулезом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Руководителям СПИД-центров и противотуберкулезных диспансеров:

- с целью профилактики ТБ разделить потоки обслуживания ВИЧ-инфицированных и больных ВИЧ/ТБ;
- осуществлять периодический контроль степени контаминации больничной среды МБТ и эффективности дезинфекции путем исследования смывов на ДНК возбудителя в ПЦР;
- при составлении технического задания за закупку противотуберкулоцидных дезинфицирующих средств и кожных антисептиков в разделе «Требования к товару» указывать, что, препараты должны быть протестированы на тест-штамме *M. terrae* в соответствии п.п. 3584 СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней";
- для своевременного выявления приобретенной устойчивости к ДС МБТ, выделенных от больных, контролировать резистентность штаммов к дезинфектантам в сравнении с тест-культурой *M. terrae*;
- для объективной сравнительной оценки проявлений эпидемического процесса ТБ среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных проводить расчет интенсивных показателей заболеваемости с учетом ЛЖВ в первой когорте и количества жителей территории за минусом ВИЧ-инфицированных во второй.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные теоретические и практические результаты позволяют сформулировать перспективы направлений продолжения исследований:

1. Изучение эпидемиологии ВИЧ-ассоциированного туберкулеза на фоне распространения новой коронавирусной инфекции.
2. Оценка туберкулоцидной эффективности дезинфицирующих средств в отношении разных генетических вариантов микобактерий туберкулеза.
3. Разработка программы эпидемиологического надзора за ВИЧ-ассоциированным туберкулезом с определением функций специалистов СПИД-центров, фтизиатрической и санитарно-эпидемиологической служб.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ/ТБ – ВИЧ-ассоциированный туберкулез

ВН – вирусная нагрузка

ДС – дезинфицирующие средства

ЛЖВ – лица, живущие с ВИЧ

МО – медицинская организация

МБТ – микобактерии туберкулеза

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СПИД-центр – центр по борьбе и профилактике со СПИД и
инфекционными заболеваниями

ТБ – туберкулез

КА – кожные антисептики

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ летальных исходов пациентов противотуберкулезного диспансера с выделением случаев сочетания "ВИЧ - туберкулез" / Л. В. Пузырева, А. В. Мордык, С. А. Руденко [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12(№ 2). – С. 169-172.
2. Анализ медико-социальных факторов, влияющих на формирование и течение коинфекции ВИЧ, туберкулеза и вирусного гепатита А / О.В. Азовцева, А.М. Пантелеев, А.В. Карпов и др. // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. (№ 5–6). – С. 787–799.
3. Астрелин, А.М. Тенденции заболеваемости, распространенности и смертности от ВИЧ-инфекции и туберкулеза в регионах России в XXI веке// Демографическое обозрение. – 2020. – Т. 7(№ 4). – С. 82–107.
4. Афанасьев, Е. И. Многолетний сравнительный анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Удмуртской Республике / Е. И. Афанасьев, О. Е. Русских // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98(№ 9). – С. 18-24.
5. 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.
6. Бондаренко, В.Н. Медико-социальная характеристика больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом // Проблемы здоровья и экологии. – 2008. – Т. 16(№ 2). – С. 65–69.
7. Викторова, И. Б. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией в крупном противотуберкулезном учреждении Кемеровской области / И. Б. Викторова, А. Л. Ханин, В. Н. Зимина // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9(№ 3). – С. 25-31.

8. Вирус иммунодефицита человека – медицина. / Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 752 с.
9. ВИЧ-инфекция: информационный бюллетень / Под ред. В. В. Покровского, Н.Н. Ладной. – М., 2014. – № 39. – 52 с.
10. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру показателя заболеваемости туберкулезом в условиях мегаполиса / Е.М. Богородская, М.В. Синицын, Е.М. Белиловский и др. // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2016. – № 3. – С.3–17.
11. Вопросы преодоления устойчивости микобактерий разных видов с дезинфицирующим средством / Н.И. Еремеева, М.А. Кравченко В.В. Канищев и др. // Дезинфекционное дело. – 2007.– № 3. – С. 35–39.
12. Высокая распространённость генотипа В0/W148 у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулёзом, в Пермском крае и Иркутской области / О.Е. Микова, С.Н. Жданова, В.И. Сергевнин и др. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т.1 (№ 5). – С.142 – 145.
13. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и массивность бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом / В.Н. Зимина, О.Е. Микова, Т.А. Варецкая и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т.95 (№ 7). – С.17–23.
14. 20-летняя динамика смертности от туберкулеза, ВИЧ-инфекции и их вклада в снижение ожидаемой продолжительности жизни населения Красноярского края / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, А. А. Наркевич, А. М. Гржибовский // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 2(128). – С. 47–53.
15. Загдын, З.М. Роль антиретровирусной терапии в профилактике туберкулеза среди людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ретроспективное когортное клиническое исследование) / З.М. Загдын, И.Л. Сивачева, Е.А. Зверкова // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10(№1). – С.89–95.

16. Загдын, З.М. Коморбидность туберкулеза, алкоголизма и наркомании / З.М. Загдын, Н.А. Браженко, О.П. Браженко // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С.40–44.
17. Зими́на, В.Н. Эпидемиология, течение и особенности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко, И.Б. Викторова // Медицина в Кузбассе. – 2011. – № 3. – С.6–13.
18. Зиновьев, И.П. Изучение риска заболевания туберкулезом среди студентов медицинских учебных заведений / И.П. Зиновьев, Н.В. Поздеева // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 8. – С.22 – 23.
19. Зорина, М.М. Оценка влияния мер инфекционного контроля на динамику заболеваемости туберкулезом персонала противотуберкулезных учреждений / М.М. Зорина, Т.И. Петренко, П.Н. Филимонов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – № 8. – С.30–34.
20. Еремеева, Н.И. Роль дезинфекционных мероприятий в системе комплексной биологической безопасности противотуберкулезного учреждения / Н.И. Еремеева, Д.В. Вахрушева, В.В. Канищев //Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – № 2. – С.156–158.
21. 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.
22. Иммунологические тесты *IN VITRO* и *IN VIVO* в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня иммуносупрессии / В.В. Манина, А.А. Старшинова, А.М. Пантелеев и др. Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2016. – № 1. – С.37–41.
23. Интенсивность эпидемического процесса и факторы риска туберкулеза легких у медицинских работников / В.И. Сергевнин, Л.В. Бурухина, Д.Л. Гуляев и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – № 6 (61). – С.18–24.
24. Интеграционный подход к изучению заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией населения Приморского края / А. А. Яковлев, Е. С. Поздеева, М.

С. Корнилов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95(№ 2). – С. 33-39.

25. Канищев, В.В. Некоторые научные и практические аспекты применения дезинфицирующих средств в практике ЛПО / В.В. Канищев, Н.И. Еремеева // Поликлиника. – 2013. – Т.4(№ 2). – С.104–110.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. Корнилов, М.С. Факторы риска, способствующие формированию сочетанных форм туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Приморском крае / М. С. Корнилов, А. А. Яковлев, Е. С. Поздеева, С. Н. Жданова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – № 3(73). – С. 87–91.

30. Кузин, А.А. Современные аспекты химической дезинфекции и санитарно-бактериологического контроля её эффективности в лечебно-профилактических организациях / А.А. Кузин // Дезинфекционное дело. – 2011. – № 1. – С.30 – 36.

31. 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.

32. 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.

33. Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности. Руководство Р 4.2.2643-10.

34. 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.

35. Методы изучения и оценки туберкулоцидной активности дезинфицирующих средств: Методические указания. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. – 54 с.

36. Нечаева, О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97(№ 11). – С. 7-18.

37. 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.

38. Обращаемость ВИЧ-инфицированных за медицинской помощью до и после выявления у них туберкулеза и частота контаминации микобактериями туберкулеза производственной среды медицинских организаций / В.И. Сергеев, Е.В. Сармометов, В.Н. Зимина и др. // Инфекционные болезни. – 2017. – Т.15(№ 2). – С.14–18.

39. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.

40. Отдушкина, Л.Ю. Биологические свойства кокковой микрофлоры кишечника у ВИЧ-инфицированных детей / Л.Ю. Отдушкина // Медицина в Кузбассе. – 2015. – № 4. С.14–18.
41. Определение случая СПИДа и причины летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией / В. И. Шахгильдян, Е. В. Соколова, О. Г. Юрин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. – Т. 10(№ 3). – С. 70-78.
42. 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.
43. Оценка потенциальной роли больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, как источника туберкулезной инфекции / В.И. Сергевнин, Е.В. Сармометов, В.Н. Зимина и др. // Пермский медицинский журнал. – 2017. – № 4. – С.38–44.
44. Оценка антибактериальной эффективности дезинфицирующих и антисептических средств, поступающих в лечебно-профилактические организации / Т.В. Клюкина, В.И. Сергевнин, Э.О. Волкова, Н.И. Решетникова и др. // Пермский медицинский журнал. – 2014.– № 3. – С.75–78.
45. Оценка чувствительности к дезинфицирующим средствам микроорганизмов, циркулирующих в медицинских организациях: Методические указания. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. –16 с.
46. Пантелеева, Л.Г. Современные антимикробные дезинфектанты. Основные итоги и перспективы разработка новых средств / Л.Г. Пантелеева // Дезинфекционное дело. – 2005. – № 2. – С.49–56.
47. Пасечник, О.А. Эпидемиологические проявления туберкулезной инфекции в регионах Сибири с различной распространенностью ВИЧ-инфекции / О.А. Пасечник, В.Л. Стасенко, А.И. Блох // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2015. – № 5. – С.31-35.

48. Пасечник, О.А. Эпидемиологический надзор за туберкулезом в условиях интенсификации эпидемического процесса ВИЧ-инфекции: автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.02.02 / Оксана Александровна Пасечник. – Омск , 2019. – 42 с.

49. 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.

50. 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. – 2012. – № 1(37). – С.72–75.

51. Приобретенная устойчивость возбудителей внутрибольничных гнойно-септических инфекций к дезинфицирующим и антисептическим средствам / В.И. Сергевнин, Т.В. Клюкина, Э.О. Волкова и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 1. – С.41–46.

52. Причины летальных исходов среди лиц, инфицированных ВИЧ, в Российской Федерации в 2008-2018 гг / А. В. Кравченко, Н. Н. Ладная, Н. В. Козырина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. – Т. 10(№ 3). – С. 63-69.

53. Проблемы мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам в медицинских организациях /Н.В. Шестопалов, Л.С. Фёдорова, А.А. Серов и др. // Дезинфекционное дело. – 2018.– № 2. – С.14–22.

54. Рассохин, В.В. Проблема старения и инвалидизации ВИЧ-инфицированных пациентов / В.В. Рассохин, С.А. Бузунова, Т.В. Врацких // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т.7(№1). – С.7–15.

55. Резервуар ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией / Е. И. Веселова, Г. Д. Каминский, А. Г. Самойлова, И. А. Васильева // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97(№ 5). – С. 50-57.

56. Репина, О. В. К вопросу о формировании очага туберкулезной инфекции в медицинских организациях общего профиля / О. В. Репина, А. А. Голубкова, В. А. Подгаева // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99(№ 3). – С. 41-45.

57. Ретроспективный эпидемиологический анализ случаев туберкулеза легких у многократно госпитализированных больных / Н.Р. Васильева, А.А. Вязовая, А.И. Иноземцева и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 6. – С.20–28.

58. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней".

59. Современное состояние проблемы тестирования туберкулоцидных режимов применения дезсредств / Н. И. Еремеева, В. В. Канищев, М. А. Кравченко [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 2(107). – С. 155-160.

60. 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.

61. Сармометов, Е.В. О первичности ВИЧ-инфекции в формировании ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом / Е.В. Сармометов, В.И. Сергевнин, Д.В. Шмагин, О.Е. Микова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 5. – С.61–64.

62. Сергевнин В.И., Гуляев Д.Л., Быков В.М. Сравнительная оценка чувствительности к химическим дезинфектантам *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных, и эталонного штамма *Mycobacterium terrae*. // Дезинфекция. Антисептика. – 2014. – № 5. – С.20-22.

63. Система инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях / Под ред. Л.С. Федоровой. – М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2013. – 192 с.

64. Смертность в эру ВААРТ: изменение причин заболеваний и смерти в когорте ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на амбулаторном

лечения / R.K. Baker, J.T. Brooks, S.D. Holmberg, et al. // СПИД (JAIDS). – 2008. – № 1. – С.22–32.

65. 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.

66. 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.

67. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / В.Б. Галкин, Ж.В. Еленкина, Н.А. Епифанцева и др. – М.: РИО ЦНИИОИЗ. 2017. – 52 с.

68. Туберкулезный менингит // Покровский В.И., Литвинов В.И., Ловачева О.В., Лазарева О.Л. – М., 2005. – 244 с.

69. 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.

70. Туберкулез мозговых оболочек в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Волгоградской области в 1998-2015 годах / О.Н. Барканова, С.Г. Гагарина, А.А. Калуженина и др. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 4. – С.48-52.

71. 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.

72. Устойчивость к дезинфицирующим средствам возбудителей гнойно-септических инфекций, выделенных в медицинских организациях разного профиля при разных уровнях внутрибольничной заболеваемости / В.И. Сергеевнин, Т.В. Клюкина, Э.О Волкова и др. // Медицинский альманах. – 2015. – № 5 (40). – С.105–108.

73. Федеральные клинические рекомендации по выбору химических средств дезинфекции и стерилизации для использования в медицинских организациях. – М., 2014. – 58 с.

74. Формирование устойчивости *Enterobacter cloacae* к дезинфектантам под воздействием бактерицидных концентраций четвертично-аммониевых соединений в эксперименте / В.И. Сергевнин, Т.В. Клюкина, Э.О. Волкова и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2014. – № 5. – С.95–98.

75. Характеристика летальных исходов туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией / Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Комарова Д.В. и др. // ВИЧ и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4(2). – С.120–123.

76. Хоффманн, С.К. ВИЧ 2014/2015. [Электронный ресурс] URL: www.hivbch.de. – 2014. – 924 с. (дата обращения 27.05.2019).

77. 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).

78. Цыбикова, Э.Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России: статистика и взаимосвязи / Э.Б. Цыбикова, В.В. Пунга, Л.И. Русакова // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т.96(№12). – С.9–17.

79. Цыбикова Э.Б. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России. / Э.Б. Цыбикова, И.М. Сон, А.В. Владимиров // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. –Т. 98(№ 6). – С.15–21.

80. Частота контаминации микобактериями туберкулеза производственной среды медицинской организации, оказывающей помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией / Е.В. Сармометов, В.И. Сергевнин, О.Е. Микова и др. // Медицина в Кузбассе. – 2015. – № 4. – С.40–45.

81. Чувствительность возбудителей гнойно-септических инфекций к дезинфектантам (предварительные итоги работы региональной референс-лаборатории) / В.И. Сергевнин, Н.И. Маркович, Т.В. Клюкина и др. // Дезинфекционное дело. – 2011. – № 4. – С.26–29.

82. Шкарин, В.В. Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций / В.В. Шкарин, А.С. Благодрава. – Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. академии, 2017. – 400 с.
83. Шкарин, В.В. Формирование устойчивости бактерий к четвертичным аммониевым соединениям в экспериментальных условиях / В.В. Шкарин, О.В. Ковалишена, А.С. Благодрава / Медицинский альманах. – 2012. – № 3.– С.129–133.
84. Шандала Г.М. Актуальные вопросы общей дезинфектологии. – М.: Медицина, 2009. – 112 с.
85. Эпидемиологические, медико-социальные и психологические аспекты коинфекции ВИЧ/туберкулез в Волгоградской области по материалам социологического исследования / Л.С. Быхалов, В.В. Деларю, Ю.А. Быхалова и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – С.1–8.
86. Эпидемиология трех коинфекций: ВИЧ, вирусного гепатита и туберкулеза в Вологодской области как модель развития инфекций в Северо-Западном федеральном округе / Т. Ю. Курганова, Т. Н. Мельникова, Н. Ю. Ковалев [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. – Т. 1(№ 1). – С. 7-16.
87. Alcohol use accelerates HIV disease progression / Baum, Marianna K et al. // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2010. – V. 26(№ 5). – P.511-518.
88. Averting epidemics of extensively drug-resistant tuberculosis / Basu, Sanjay et al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2009. – V.106(18). – P.7672-7677.
89. Tuberculosis and HIV Coinfection / J Bruchfeld, M Correia-Neves, G.Källenius // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2015. – V. (№. 7). – P. a017871.
90. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease / Gurusurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, et al. // Antimicrob Agents Chemother. – 2004. – V. 48(№. 11). – P. 4473-4475.
91. Does antiretroviral therapy reduce HIV-associated tuberculosis incidence to background rates? A national observational cohort study from England, Wales, and

Northern Ireland / Gupta RK, Rice B, Brown AE, et al. // *The lancet HIV*. – 2015. – V. 2(№. 6). – P. e243-e251.

92. Effect of subinhibitory concentrations of benzalkonium chloride on the competitiveness of *Pseudomonas aeruginosa* grown in continuous culture / Mc Cay PH, Ocampo-Sosa AA, Fleming GTA. // *Microbiology*. – 2010. – V. 156. – №. 1. – P. 30-38.

93. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation / Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. // *The journal of Immunology*. – 1996. – V. 157(№. 3). – P. 1271-1278.

94. Effect of tuberculosis infection on mortality of HIV-infected patients in Northern Tanzania / Mollel EW, Todd J, Mahande MJ, Msuya SE. // *Tropical Medicine and Health*. – 2020. – V. 48(№. 1). – P. 1-10.

95. Factors associated with mortality in persons co-infected with tuberculosis and HIV in Suriname: a retrospective cohort study / Stijnberg, Deborah et al. // *Revista Panamericana de Salud Pública*. – 2019. – T. 43.

96. Getahun H. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response / H. Getahun, C. Gunneberg, R Granich // *Clinical Infectious Diseases*. – 2010. – V. 50. – №. Supplement 3. – P. S201-S207.

97. Global, regional, and national sex differences in the global burden of tuberculosis by HIV status, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019 // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2022. – V. 22(№. 2). – P. 222-241.

98. Gomez Escalada, M. Triclosan inhibition of fatty acid synthesis and its effect on growth of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* / M. Gomez Escalada, J.L. Harwood // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2005. – V. 55. – P. 879– 882.

99. HIV-1 CRF01_AE strain is associated with faster HIV/AIDS progression in Jiangsu Province/ M.Chu, W. Zhang , X. Zhang et al. // *Nature. Scientific Reports*. – 2017. – V.7 (№1). – P. 1570.

100. HIV viral load as an independent risk factor for tuberculosis in South Africa: collaborative analysis of cohort studies / Fenner Lukas, Atkinson Andrew, Boulle Andrew et al. // *Journal of the International AIDS society*. – 2017. – V. 20(№. 1). – P. 21327.

101. 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. // *The international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2011. – V. 15(№. 1). – P. 24-31.
102. Impact of infection control measures to control an outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in a Human Immunodeficiency Virus Ward, Peru / E. Ticona, L. Huaroto, D. Kirwan, et al. // *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. – 2016. – V.95(№ 6). – P. 1247–1256.
103. [Impact of HIV and Mycobacterium tuberculosis co-infection on related mortality] / Z.G. Zheng, W.K. Geng, Z.Lu, et al. // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue ZaZhi*. – 2018. – V.39(№ 10). – P.1362–1367.
104. Impact of HIV infection on the recurrence of tuberculosis in South India / S. Narayanan, S. Swaminathan, P. Supply, et al. // *The Journal of infectious diseases*. – 2010. – V. 201(№. 5). – P. 691-703.
105. Incidence of Tuberculosis among HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy in Europe and North America / E. Girardi, C.A. Sabin, M.d' Arminio, et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2005. – V. 41(№. 12). – P. 1772-1782.
106. Incidence and determinants of tuberculosis infection among adult patients with HIV attending HIV care in north-east Ethiopia: a retrospective cohort study/ A. Ahmed, D. Mekonnen, A. M. Shiferaw, F. Belayneh // *BMJ Open*. – 2018. – V.8 (№ 2). – P. 1-14.
107. Incident Tuberculosis during Antiretroviral Therapy Contributes to Suboptimal Immune Reconstitution in a Large Urban HIV Clinic in Sub-Saharan Africa / S.M. Hermans, A.N. Kiragga, P. Schaefer, et al. // *PLoS One*. – 2010. – V.5 (№ 2). – P.1–8.
108. Increased replication of HIV-1 at sites of Mycobacterium tuberculosis infection: potential mechanisms of viral activation / Z. Toossi, J.L Johnson, R.A. Kanost, et al. // *J Acquir Immune Defic Syndr*. – 2001. – V. 28(№. 1). – P. 1-8.

109. Lange C, van Leth F, Sester M; TBnet. Viral Load and Risk of Tuberculosis in HIV Infection // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. - 2016. – V.71(№ 2). – P. 51–53.
110. 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. – V. 101(№ 2). – P. 317– 324.
111. Mascolini, M. Why people with HIV still die and why they don't have to // *IAPAC Monthly March*. – 2004. – V. 10 (№ 3). – P.78– 98.
112. Mollel E.W, Todd J., Mahande M.J. Effect of tuberculosis infection on mortality of HIV-infected patients in Northern Tanzania. // *Trop Med Health*. – 2020. – № 48. – P.26.
113. Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil - associated factors and causes of death. /R. O. Escada, L. Velasque, S.R. Ribeiro, et al. // *BMC Infect Dis*. – 2017. – V. 17(№.1). – P.373.
114. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype: a template for success / N.C. Gey van Pittius, N.C. Gey van Pittius, C. McEvoy, et al. / *Tuberculosis*. – 2011. – V.91, № 6. – P. 510–523.
115. Nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in a rural hospital in South Africa / Gandhi NR, Weissman D, Moodley P, et al. // *The Journal of infectious diseases*. – 2013. – V. 207(№. 1). – P. 9-17.
116. Nosocomial transmission of the F15/LAM4/KZN genotype of Mycobacterium tuberculosis in patients on tuberculosis treatment / Pillay M, Sturm AW. // *The International journal of tuberculosis and lung disease*. – 2010. – V. 14(№. 2). – P. 223-230.
117. Predictors of smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients, Battambang, Cambodia / A. Tamhane, P. Chheng, T. Dobbs, et al. // *The International journal of tuberculosis and lung disease*. – 2009. – V. 13(№. 3). – P. 347-354.

118. 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. – V. 28(№ 2). – P. 119–123.

119. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA) / / A. Giorgio, G. Enrico, et al. // *Jama*. – 1995. – V. 274(№ 2). – P. 143-148.

120. Recent nosocomial transmission and genotypes of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* / A. Nodieva, I. Jansone, L. Broka, et al. // *The international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2010. – V. 14(№ 4). – P. 427-433.

121. Relationship between chemokine receptor expression, chemokine levels and HIV-1 replication in the lungs of persons exposed to *Mycobacterium tuberculosis* / B. Kalsdorf, K.H. Skolimowska, T.J. Scriba, et al. // *European journal of immunology*. – 2013. – V. 43(№ 2). – P. 540-549.

122. Russell, AD. Bacterial adaptation and resistance to antiseptics, disinfectants and preservatives is not a new phenomenon // *Journal of Hospital Infection*. – 2004. – V. 57(№ 2). – P. 97-104.

123. The effect of HIV-related immunosuppression on the risk of tuberculosis transmission to household contacts / C.C. Huang, E.T. Tchetgen, M.C. Becerra, et al. // *Clin Infect Dis*. – 2014. – V. 58(№ 6). – P.765–774.

124. 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. – V. 33(№ 11). – P.1922– 1930.

125. Tobacco smoking, alcohol drinking, diabetes, low body mass index and the risk of self-reported symptoms of active tuberculosis: individual participant data (IPD) meta-analyses of 72,684 individuals in 14 high tuberculosis burden countries. / J.Patra, P. Jha, J.Rehm, et al. // *PloS one*. – 2014. – V. 9(№ 5). – P. e96433.

126. Transmission of infection by flexible gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy / J. Kovaleva, C. Henny, et al. // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2013. – V. 26(№ 2). – P.231–254.

127. Tuberculosis transmission attributable to close contacts and HIV status, Malawi / A.C. Crampin, J.R. Glynn, H. Traore, et al. // *Emerg Infect Dis.* – 2006. – V. 12(№ 5). – P.729– 735.

128. Tuberculosis and HIV co-infection in Congolese children: risk factors of death / O. Mukuku, A.M. Mutombo, C.N. Kakisingi, et al. // *The Pan African Medical Journal.* – 2019. – V. 33. – P. 326.

129. Tuberculosis-related mortality in people living with HIV in Europe and Latin America: an international cohort study / D.N. Podlekareva, A.M. W. Efsen, A. Schultze, et al. // *The lancet HIV.* – 2016. – V. 3(№ 3). – P. e120-e131.

130. WHO. Global Tuberculosis Report 2016 / WHO. – Geneva, 2016.

131. WHO. Guidelines for the surveillance of drug resistance in tuberculosis. Fourth edition. World Health Organization Document. – 2009. WHO/HTM/TB/2009.442.153. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019.

Приложение А

Первичные результаты оценки туберкулоцидной эффективности дезинфицирующих средств

Таблица 1 – Результаты оценки роста колоний *M. terrae* после обработки тест объектов растворам ЧАС-содержащего препарата «Б», переаттестованного без указания *M. terrae*

Кол-во тест-микроба в 1 мл	Стекло		Эффективность, %	Плитка		Эффективность, %	Клеенка		Эффективность, %	Общая эффективность, %
	кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			
	ДС	Вода		ДС	Вода		ДС	Вода		
2×10^9	0	*	100	65	*	88,73 [83,83-92,58]	21	*	91,03 [82,38-96,32]	93,08 [90,38-95,23]
2×10^8	0	*		39	*		14	*		
2×10^7	0	105		25	192		7	50		
2×10^6	0	58		0	24		0	21		
2×10^5	0	0		0	6		0	7		
2×10^4	0	0		0	0		0	0		
2×10^3	0	0		0	0		0	0		
2×10^2	0	0		0	0		0	0		

Примечание: * – сплошной рост

Таблица 2 – Результаты оценки роста колоний *M. Terrae* после обработки тест объектов раствором гуанидин-содержащего препарата «М», переаттестованного на *M. terrae*

Кол-во тест-микроба в 1 мл	Стекло		Эффективность, %	Плитка		Эффективность, %	Клеенка		Эффективность, %	Общая эффективность, %
	кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			
	ДС	Вода		ДС	Вода		ДС	Вода		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
2×10^9	0	*	100	0	*	100	0	*	100	100
2×10^8	0	*		0	*		0	*		
2×10^7	0	105		0	45		0	82		
2×10^6	0	35		0	32		0	16		
2×10^5	0	30		0	9		0	0		
2×10^4	0	9		0	0		0	0		
2×10^3	0	0		0	0		0	0		
2×10^2	0	0		0	0		0	0		

Примечание: * – сплошной рост

Таблица 3 – Результаты оценки роста колоний *M. terrae* после обработки тест объектов растворами хлорсодержащего препарата «Ж», переаттестованного с использованием *M. terrae*

Кол-во тест-микроба в 1 мл	Стекло		Эффективность, %	Плитка		Эффективность, %	Клеенка		Эффективность, %	Общая эффективность, %
	кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			
	ДС	Вода		ДС	Вода		ДС	Вода		
2×10^9	0	*	100	0	*	100	0	*	100	100
2×10^8	0	225		0	145		0	205		
2×10^7	0	145		0	60		0	115		
2×10^6	0	70		0	5		0	58		
2×10^5	0	16		0	0		0	10		
2×10^4	0	0		0	0		0	0		
2×10^3	0	0		0	0		0	0		
2×10^2	0	0		0	0		0	0		

Примечание: * – сплошной рост

Таблица 4 – Результаты оценки роста колоний *M. terrae* после обработки тест объектов растворами альдегид-содержащего препарата «А», аттестованного с использованием *M. terrae*

Кол-во тест-микроба в 1 мл	Стекло		Эффективность, %	Плитка		Эффективность, %	Клеенка		Эффективность, %	Общая эффективность, %
	кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			
	ДС	Вода		ДС	Вода		ДС	Вода		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
2×10^9	0	*	100	22	*	97,10 [89,78- 99,64]	9	*	97,10 [89,92- 99,65]	98,02 [95,01- 99,46]
2×10^8	0	*		15	*		4	*		
2×10^7	0	39		1	41		1	28		
2×10^6	0	26		1	27		1	22		
2×10^5	0	0		0	0		0	19		
2×10^4	0	0		0	0		0	0		
2×10^3	0	0		0	0		0	0		
2×10^2	0	0		0	0		0	0		

Примечание: * – сплошной рост

Таблица 5 – Результаты оценки роста колоний *M. terrae* после обработки тест объектов растворами кислород-содержащего препарата «Э», аттестованного с использованием *M. terrae*

Кол-во тест-микроба в 1 мл	Стекло		Эффективность, %	Плитка		Эффективность, %	Клеенка		Общая эффективность, %	
	кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			
	ДС	Вода		ДС	Вода		ДС	Вода		
2×10^9	0	*	100	0	*	100	23	*	97,19 [94,0-98,96]	99,13 [98,11 - 99,68]
2×10^8	0	70		0	105		6	115		
2×10^7	0	55		0	90		0	70		
2×10^6	0	28		0	65		0	17		
2×10^5	0	34		0	27		0	12		
2×10^4	0	0		0	0		0	0		
2×10^3	0	0		0	0		0	0		
2×10^2	0	0		0	0		0	0		

Примечание: * – сплошной рост

Таблица 6 – Результаты оценки роста колоний *M. terrae* после обработки тест объектов растворами ЧАС-содержащего препарата «Л», аттестованная с использованием *M. terrae*

Кол-во тест-микроба в 1 мл	Стекло		Эффективность, %	Плитка		Эффективность, %	Клеенка		Общая эффективность, %	
	кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			кол-во КОЕ после обработки тест-объекта			
	ДС	Вода		ДС	Вода		ДС	Вода		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
2×10^9	0	*	100	44	>100*	96,74 [94,75-98,12]	7	>100*	99,80 [98,89-99,99]	98,89 [98,04-99,28]
2×10^8	0	260		16	260		1	220		
2×10^7	0	140		0	210		0	170		
2×10^6	0	27		0	18		0	110		
2×10^5	0	0		0	2		0	0		
2×10^4	0	0		0	0		0	0		
2×10^3	0	0		0	0		0	0		
2×10^2	0	0		0	0		0	0		

Примечание: * – сплошной рост

Приложение Б

Первичные результаты оценки устойчивости

микобактерий туберкулеза, выделенных от больных к дезинфектантам

Таблица 1 – Количество выросших колоний *M. tuberculosis* после обработки микробной суспензии 1,0% раствором «Бетадез», М±m

Номер штамма	Через 1 месяц			Контроль роста культуры	Через 2 месяца			Контроль роста культуры	Через 3 месяца			Контроль роста культуры
1667 (ВИЧ/ТБ)	0		0	>100*	0		0	>100*	0		0	>100*
	2	0	1		2	0	2		3	0	15	
	0		0		0		1		0		3	
1347 (ВИЧ/ТБ)	0	2	1	*	4	3	2	*	5	4	3	*
	1	1	1		3	4	3		4	5	5	
	0	1	3		3	3	4		4	5	8	
1728 (ВИЧ/ТБ)	4	4	2	*	6	5	3	*	8	5	4	*
	5	3	4		6	3	4		7	4	4	
	4	4	5		4	8	5		5	10	8	
1699 (ВИЧ/ТБ)	4	8	3	*	4	8	3	*	6	10	4	*
	4	10	4		4	11	4		5	12	5	
	6	5	3		6	5	3		8	6	4	
1346 (ВИЧ/ТБ)	0	0	0	*	0	0	0	*	0	0	0	*
1407 (ВИЧ/ТБ)	6	2	4	*	6	3	4	*	6	4	5	*
	5	6	9		5	6	9		5	8	10	
	4	5	2		4	6	3		5	6	6	
1683 (ВИЧ/ТБ)	0	0	2	*	0	0	2	*	0	1	3	*
	1	1	1		3	1	2		7	2	2	
	0	2	2		1	2	2		2	5	2	
1662 (ТБ)	0	0	0	*	0	0	0	*	0	0	0	*
	1	3	1		1	3	1		1	3	1	
	0	0	0		0	0	0		0	0	0	
1354 (ТБ)				*	2	3	1	*	2	4	3	*
					2	3	2		4	5	3	
					3	3	4		5	6	5	
1414 (ТБ)	1	3	4	*	2	3	4	*	2	3	5	*
	3	0	1		3	0	1		4	0	1	
	2	3	5		2	3	5		4	3	6	
1364 (ТБ)	5	2	2	*	5	2	2	*	5	2	3	*
	2	2	2		2	2	2		2	4	3	
	3	3	6		4	3	7		5	4	7	
1645 (ТБ)	2	1	3	*	2	1	4	*	2	2	5	*
	2	3	2		3	4	2		5	4	2	
	0	1	1		0	2	3		0	3	3	
Контроль <i>M. terrae</i>	0	1	0	*	0	1	0	*	0	1	0	*

Примечание: *- сплошной рост микобактерий на поверхности плотной питательной средой

Приложение В

Таблица 1 – Результаты оценки эффективности кожных антисептиков в отношении искусственно контаминированной кожи рук добровольцев тест-микроорганизмом *M. terrae*

Название и характеристика антисептика	Кратность обработки, объем КА при каждой обработке, экспозиция одной обработки	Опыт Количество выросших колоний <i>M. terrae</i> после обработки КА, (3 повтора), $M \pm m$	Контроль Количество выросших колоний <i>M. terrae</i> после обработки стерильным раствором нейтрализатора	Результаты исследования		
1	2	3	4	5		
«МилАсепт» (изопропиловый спирт 45,0%, пропиловый спирт 30%, хлоргексидина биглюконат)	Дважды, 3 мл, 3 мин	0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	15 КОЕ 16 КОЕ 18 КОЕ	16,3 ± 0,9	100%	
		0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	17 КОЕ 20 КОЕ 22 КОЕ			19,7 ± 1,5
		0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	14 КОЕ 16 КОЕ 13 КОЕ			
«Ника-Неосептик» (изопропиловый спирт 70,0%, ЧАС, гуанидин)	Дважды, 3 мл, 1 мин	0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	13 КОЕ 6 КОЕ 7 КОЕ	8,7 ± 2,2	100%	
		0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	6 КОЕ 8 КОЕ 7 КОЕ			7,0 ± 0,6
		0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	12 КОЕ 8 КОЕ 4 КОЕ			
«Эталь-NEO» (этиловый спирт 79,0%, хлоргексидина биглюконат)	Дважды, 3 мл, 1 мин	0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	25 КОЕ 28 КОЕ 25 КОЕ	26,0 ± 1,0	100%	
		0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	30 КОЕ 30 КОЕ 25 КОЕ			28,3 ± 1,7
		0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	15 КОЕ 13 КОЕ 18 КОЕ			

Окончание Таблицы 1

1	2	3	4	5		
«Абактериал-Актив» (изопропиловый спирт 64,0%, ЧАС, гуанидин)	Дважды, 3 мл, 1 минута	0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	30 КОЕ 30 КОЕ 22 КОЕ	} 27,3 ± 2,7	100%	
		0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	20 КОЕ 17 КОЕ 30 КОЕ			} 22,3 ± 3,9
		0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	30 КОЕ 20 КОЕ 7 КОЕ			
«Медея» (изопропиловый спирт 45,0% хлоргексидина биглюконат, ЧАС)	Дважды, 3 мл, 1 минута	0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	25 КОЕ 25 КОЕ 30 КОЕ	} 26,0 ± 1,7	100%	
		0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	30 КОЕ 25 КОЕ 20 КОЕ			} 25,0 ± 2,9
		0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	30 КОЕ 30 КОЕ 30 КОЕ			
«Ника-изосептик» (изопропиловый спирт 65,0%, ЧАС)	Однократно, 3 мл, 1 мин	0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	10 КОЕ 20 КОЕ 20 КОЕ	} 16,7 ± 3,3	100%	
		0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	15 КОЕ 7 КОЕ 10 КОЕ			} 10,7 ± 2,3
		0 КОЕ 0 КОЕ 0 КОЕ	20 КОЕ 15 КОЕ 10 КОЕ			