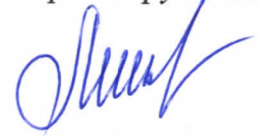


*На правах рукописи*



**Микова  
Оксана Евстегнеевна**

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

14.02.02 – эпидемиология

· 14.01.09 – инфекционные болезни

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Пермь – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор Сергеев Виктор Иванович  
доктор медицинских наук Зиминова Вера Николаевна

**Официальные оппоненты:**

**Стасенко Владимир Леонидович** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии.

**Пантелеев Александр Михайлович** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» министерства здравоохранения России.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «30» ноября 2018 г. в 12 часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.128.02 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26). С диссертацией можно ознакомиться на сайте [www.fcisk.ru](http://www.fcisk.ru) ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» и в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Марина Александровна Землянова

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

В течение всего периода развития эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации наиболее распространенным сопутствующим заболеванием по отношению к этой патологии был и остается туберкулез. Количество больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом (ВИЧ+ТБ), ежегодно увеличивается на 10-15% (Покровский В.В. и соав., 2015; Цыбикова Э.Б., 2015). За счет больных ВИЧ+ТБ возрастает количество источников микобактерий туберкулеза (МБТ), что осложняет эпидемиологическую ситуацию по туберкулезной инфекции в целом и особенно среди людей, живущих с ВИЧ. В связи с этим быстрая и достоверная диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией особенно важна, тем более, что клинические и рентгенологические проявления туберкулеза сходны с другими вторичными инфекциями и опухолями. Столь же значимым представляется изучение вопросов эпидемиологии и профилактики ВИЧ+ТБ.

### **Степень разработанности темы**

До настоящего времени в научной литературе много неясного в вопросе взаимного влияния двух инфекций (ВИЧ и туберкулеза) друг на друга. Наблюдения относительно того, через какой временной промежуток ВИЧ-инфицированные заболевают туберкулезом или, напротив, больные туберкулезом инфицируются ВИЧ, единичны. Представляет интерес вопрос о влиянии туберкулеза на продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных.

В последние годы в РФ отмечено перераспределение заболеваемости ВИЧ+ТБ на более старшие возрастные группы (Охтяркина В.В, Новоселов П.Н., 2012). Это можно было бы объяснить старением популяции больных ВИЧ-инфекцией, однако причины изменения возрастной структуры заболевших ВИЧ-инфекцией остаются дискуссионными.

В научной литературе активно обсуждается информативность методов специфической лабораторной диагностики туберкулеза у больных ВИЧ+ТБ в сравнении с ВИЧ-негативными пациентами (Пантелеев А.М., 2010; Scherer L.C. et al., 2011; Monkongdee P. et al.2009), но данные разноречивы. В большинстве работ по проблеме этиологической диагностики анализируются лишь фенотипические методы выявления микобактерий (микроскопия, посевы на плотные среды).

Неоднозначны сведения об обнаружении возбудителя туберкулеза в мокроте больных ВИЧ-инфекцией при различном уровне иммунодефицита (Chartier L. et al., 2011; Nguyen D. T. et al., 2012). Окончательно не определена необходимая кратность исследования мокроты быстрыми молекулярно-генетическими методами. Отсутствуют работы по сравнительному изучению массивности бактериовыделения у больных туберкулезом и коинфекцией. Дискутируется вопрос о месте культурального исследования крови для выявления возбудителя туберкулеза в алгоритме обследования больных ВИЧ-инфекцией (Никитина Л. В. др., 2007; Nakiyingi L. et al., 2015).

В РФ отсутствует официальная статистика о распространенности первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя туберкулеза у больных коинфекцией, так как пока такие пациенты не выделены в отдельную когорту.

В большинстве евразийских исследований от больных туберкулезом выделяются культуры микобактерий генетических семейств *Beijing*, *LAM*, *Haarlem*, *Ural* [Савилов Е.Д. и соав., 2013]. Вместе с тем исследования, посвященных оценке структуры генотипов микобактерий, выделенных от больных ВИЧ+ТБ, единичны.

Нередко заражение туберкулезом происходит в медицинских организациях (МО) (Корначев А.С., 2007; Сергеев В.И., 2011]. Не исключено, что и ВИЧ-инфицированные могут заражаться туберкулезной инфекцией в условиях тех МО, которые они посещают. Вопрос остается открытым.

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

### **Задачи исследования**

1. Оценить проявления заболеваемости ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом (интенсивность, многолетняя динамика, возрастные и социальные группы риска заболеваемости).
2. Изучить причины летальных исходов ВИЧ-инфицированных и продолжительность жизни больных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза.
3. Оценить диагностическую эффективность комплексного обследования на выявление микобактерий у ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими симптомами, подозрительными на туберкулез.
4. Провести сравнительный анализ частоты выявления микобактерий туберкулеза, массивности бактериовыделения, спектра первичной лекарственной устойчивости и генетического разнообразия микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом.
5. Изучить диагностическую и прогностическую значимость выявления микобактерий туберкулеза в крови у больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулез, выявить предтестовые критерии, при которых вероятность выявления МБТ в крови наиболее вероятна.
6. Провести анализ обращаемости ВИЧ-инфицированных за медицинской помощью до и после выявления у них туберкулеза и частоты контаминации микобактериями туберкулеза производственной среды медицинских организаций.
7. Разработать рекомендации по оптимизации алгоритма диагностики туберкулеза у коинфицированных.

## Научная новизна

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

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

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

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

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

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

Установлено, что ВИЧ-инфицированные до и после выявления туберкулеза наиболее часто обращаются за медицинской помощью в поликлинику СПИД-центра. По данным молекулярно-генетических исследований выявлен

повышенный (по сравнению с другими медицинскими организациями) уровень контаминации микобактериями туберкулеза больничной среды поликлиники СПИД-центра.

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

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

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

Результаты исследования внедрены в работу ГБУЗ ПК КФПМЦ (акт внедрения от 30.06.2018 г.), ГБУЗ Пермская краевая клиническая инфекционная больница (акт внедрения от 07.05.2018 г.), в учебный процесс кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФГБУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера МЗ РФ (справка о внедрении от 07.05.2018 г.) и кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (справка от 12.06.2018 г.).

### **Методология и методы исследований**

Методология исследования включала оценку проявлений заболеваемости ВИЧ+ТБ, диагностической эффективности комплексного обследования на выявление микобактерий у ВИЧ-инфицированных пациентов при обращаемости

ВИЧ-инфицированных за медицинской помощью до и после выявления у них туберкулеза и частоты контаминации микобактериями туберкулеза производственной среды медицинских организаций.

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

1. Выявленные проявления заболеваемости ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, свидетельствуют об увеличении частоты присоединения туберкулеза к ВИЧ-инфекции в последние годы и о меньшей продолжительности жизни коинфицированных по сравнению с больными ВИЧ-инфекцией без туберкулеза.
2. Комплексное лабораторное обследование ВИЧ-инфицированных пациентов на микобактерии туберкулеза с использованием фенотипических и молекулярно-генетических методов характеризуется максимально высокой специфичностью и чувствительностью и может быть рекомендовано в качестве оптимального метода ранней диагностики туберкулезной инфекции.
3. Больные ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в связи с преимущественным выделением микобактерий генотипа *Beijing*, представляют высокую эпидемиологическую опасность как источник возбудителя туберкулезной инфекции, особенно в поликлинике СПИД-центра, куда чаще всего обращаются ВИЧ-инфицированные до и после выявления туберкулеза.

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

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

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол № 5 от 07.05.18 г.),



заседании межкафедрального научного координационного совета по проблемам общественного здоровья и санитарно-эпидемиологического обеспечения населения ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол № 5 от 22.05.2018 г.) и рекомендована к защите.

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

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

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 116 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 15 рисунками и 20 таблицами; состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 128 источников, в т. ч. 47 работ отечественных и 81 работу зарубежных авторов.

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

### **Личный вклад**

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

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В работе применяли эпидемиологический, клинический, бактериологический, молекулярно-генетический и статистический методы исследования.

Проведена оценка многолетней динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией и туберкулезом населения Пермского края за 1998-2016 гг., а также заболеваемости коинфекцией с 2005 г. (год начала регистрации сочетанной инфекции). Для определения сроков возникновения одного заболевания относительно другого проанализировано 1139 амбулаторных карт больных ВИЧ+ТБ. Временем появления заболеваний считали постановку первичного диагноза: ВИЧ-инфекции по результату анализа крови методом иммунного блота, туберкулеза – по первичному диагнозу, установленному фтизиатрической службой.

Изучены причины смертности 2721 ВИЧ-инфицированного по материалам Пермского края за 1998-2016 гг. С целью установления сроков жизни пациентов, умерших непосредственно от ВИЧ-инфекции, был проведен анализ 221 амбулаторной карты инфицированных, отобранных методом случайной выборки за 2013-2016 гг. Пациенты были разбиты на 2 группы. Первую группу составили ВИЧ-инфицированные без сопутствующего туберкулеза (112 чел.), вторую - пациенты, у которых ВИЧ-инфекция была в сочетании с туберкулезом (109 чел.).

Генотипирование МБТ было проведено в 2 этапа. На первом этапе с помощью тест-системы «Амплитуб-Beijing» (ООО «Синтол», Москва) была определена принадлежность возбудителей к группам *Beijing* и *non-Beijing M. tuberculosis*, выделенных от 16 больных ВИЧ+ТБ и 116 больных монотуберкулезом. Исследование было проведено на базе Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. В дальнейшем дополнительно было проведено генотипирование 64 штаммов МБТ,

выделенных от коинфицированных, методами MIRU-VNTR по 24 локусам и методом делеционного анализа по RD 105 и 207 с определением наиболее вирулентного субтипа B0/W148 генотипа *Beijing* по методике, предложенной И.В. Мокроусовым и соав. [2012]. Типирование осуществляли на базе в Иркутского Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (зав. лабораторией д.м.н. О.Б. Огарков).

На наличие ДНК МБТ методом ПЦР исследовано 316 смывов с объектов производственной среды трех МО.

Для диагностики туберкулеза обследовано 360 больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулез. Диагностический алгоритм включал двукратное исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии туберкулеза (КУМ/МБТ) тремя методами: люминесцентной микроскопией, выявлением ДНК МБТ в ПЦР реального времени с использованием системы «АмплиТуб-РВ-Скрин» («Синтол», Россия) и посевом с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 960 (с контрольным посевом на плотные среды). Обследование назначали при наличии как минимум одного из четырех клинических симптомов (кашля, лихорадки, снижения массы тела, потливости) и/или при выявлении изменений на рентгенограмме, расцененных рентгенологом как подозрительные на туберкулез. Обследование проводили во всех случаях до начала противотуберкулезной терапии.

Для проведения сравнительного анализа массивности бактериовыделения, определяемого фенотипическими методами (микроскопией и посевом на плотные среды), группу сравнения составили 354 пациента с туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Для изучения информативности каждого из методов выявления МБТ у больных с различным ВИЧ-статусом сформирована подгруппа пациентов с моноинфекцией туберкулеза (n=113).

Тест определения лекарственной устойчивости МБТ методом последовательных разведений на плотной питательной среде Левенштейна-

Йенсена получен у 108 больных коинфекцией и 197 больных моноинфекцией туберкулеза.

Культуральное исследование для выявления микобактерий в крови выполнено 159 больным ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулезный сепсис. Лабораторные исследования всех пациентов проводили в бактериологической лаборатории ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

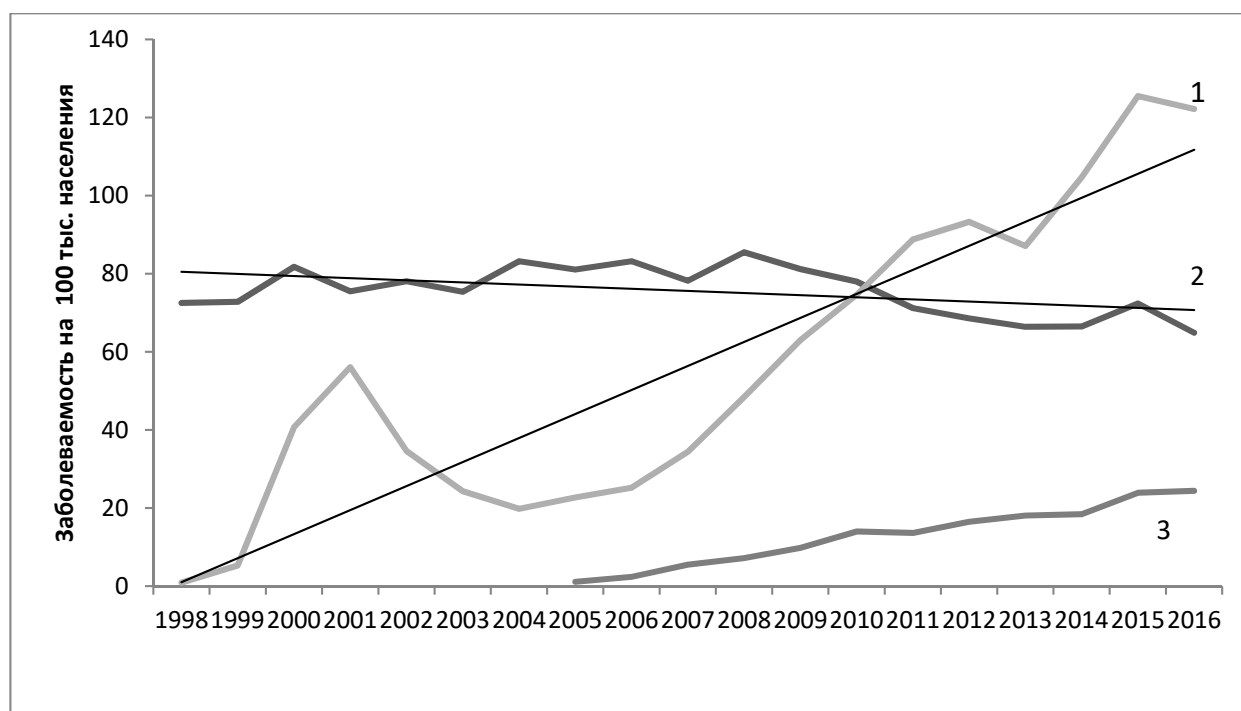
Статистическую обработку данных проводили с использованием программ «Statistica 6» и WinPepi (PEPI-for-Windows). При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц MS Excel 2007. Рассчитывали 95 % доверительные интервалы показателей (ДИ). Выявление статистических различий между изучаемыми признаками проводили с помощью критерия хи-квадрат, точного критерия Фишера. За величину уровня статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$ . В ряде случаев рассчитывали отношение шансов (ОШ). При оценке показателей, характеризующих средний возраст заболевших, достоверность отличий в двух независимых группах оценивали согласно U-критерию Манна-Уитни [Гланц С., 1999]. Для оценки эффективности методов выявления МБТ вычисляли для каждого метода чувствительность (Se), специфичность (Sp), отношение правдоподобия положительного (LR+) и отрицательного (LR-) результатов, положительную прогностическую ценность (PV+), отрицательную прогностическую ценность (PV-), точность метода.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализ многолетней динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией и туберкулезом населения Пермского края за 1998 - 2016 гг. показал (рисунок 1), что заболеваемость ВИЧ-инфекцией имеет тенденцию к росту со среднегодовым темпом 38,6%, а туберкулезом – к стабилизации. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, стала регистрироваться с 2005 г., при этом ее показатель возрос с 1,1 на 100 тыс. в 2005 г. до 24,4 в 2016 г.

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

В процессе кросс-корреляция при сдвиге показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией по отношению к туберкулезу влево было установлено, что при опережении заболеваемости ВИЧ-инфекцией на 4-7 лет коэффициент корреляции оказался достоверным, составив соответственно  $0,60\pm 0,19$ ;  $0,66\pm 0,17$ ;  $0,64\pm 0,18$ ;  $0,7\pm 0,17$ . Если же первичным рассматривать туберкулез, то никакой связи его с ВИЧ-инфекцией при любых вариантах сдвигов не прослеживается.



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

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

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

Полученные данные указывают на первичность ВИЧ-инфекции в формировании ВИЧ+ТБ.

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

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

Результаты анализа социального статуса (по материалам выборочной оценки историй болезни госпитализированных больных) показали, что в настоящее время ВИЧ+ТБ, по сравнению с монотуберкулезом, относительно чаще болеют люди более молодого возраста, не работающие, употребляющие инъекционные наркотики, имеющие в анамнезе факт пребывания в местах лишения свободы.

В целом за 1998-2016 гг. на изучаемой территории умер 2721 ВИЧ-инфицированный. Среди умерших от причин, непосредственно связанных с ВИЧ-инфекцией, 71,4% [68,2-74,7] были больны туберкулезом. Анализ продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных непосредственно от инфекции (от момента установления диагноза ВИЧ-инфекции) при наличии и отсутствии туберкулеза показал, что в когорте умерших средний срок жизни пациентов с моноинфекцией составила  $6,8 \pm 0,3$  года, тогда как с ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом - лишь  $5,0 \pm 0,3$  года, т. е. на 1,8 года меньше ( $p < 0,05$ ).

Оценка эффективности комплексного специфического лабораторного обследования пациентов с ВИЧ+ТБ показала (таблица 1), что при высокой специфичности всех методов (более 98,9%), наибольшую чувствительность проявил молекулярно-генетический метод (71,3%), наименьшую - люминесцентная микроскопия (24,2%). Применяя все методы двукратно, МБТ удалось выявить у 87,1% больных коинфекцией (точность полного алгоритма составила 0,93).

**Таблица 1 - Клиническая информативность различных методов выявления микобактерий туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией**

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

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

При проведении сравнительного анализа частоты выявления МБТ из мокроты у больных коинфекцией с различным уровнем иммунодефицита

достоверных различий между группами ни по одному из методов, так же как и сумме методов, не получено.

Сравнительный анализ чувствительности различных тестов на выявление МБТ среди коинфицированных и больных монотуберкулезом выявил (таблица 2), что чувствительность каждого из методов не имела различий у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом (за исключением люминесцентной микроскопии, посредством которой чаще удавалось выявить КУМ у больных с моноинфекцией). Однако при использовании всего алгоритма в целом по сумме методов выявить возбудителя из мокроты у ВИЧ-инфицированных пациентов удавалось достоверно чаще (в 87,1 и 71,2 % случаев соответственно).

**Таблица 2 - Чувствительность различных методов выявления микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса**

Методы выявления МБТ	ВИЧ+ТБ (n=178)	ТБ (n=113)	p
ЛМ	24,2	38,1	p=0,008
МГМ	71,3	65,5	p=0,355
Посев на ЖС	58,4	64,6	p=0,240
Посев на ПС	60,7	62,8	p=0,623
Сумма методов	87,1	71,2	p=0,002

Достоверных различий по нагруженности мазков мокроты КУМ по данным микроскопии у больных двух изучаемых групп не выявлено. Однако при анализе роста культуры отмечено, что массивное бактериовыделение (3+) у больных без ВИЧ-инфекции встречалось более чем в два раза чаще, чем у больных коинфекцией (33,2 и 14,6 % соответственно,  $p < 0,05$ ). У больных ВИЧ-инфекцией превалирующим было скудное бактериовыделение (в 72,2 % случаев).

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



анализ усилил диагностическую ценность метода на 8,6% (у 9 пациентов). Из 127 случаев туберкулеза с положительными результатами детекции МБТ молекулярно-генетическим методом совпадение двух последовательных исследований составило 77,1% (n=98), а дискордантность - 22,8% (n=29). Первый анализ показал положительный результат в 92,9% (у 118 пациентов). Повторный анализ усилил диагностическую ценность МГМ на 7,1% (у 9 пациентов).

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

Отмечен высокий уровень первичной МЛУ МБТ в обеих изучаемых группах, при этом доля больных ВИЧ+ТБ с МЛУ-ТБ оказалась практически на треть больше, чем у лиц без ВИЧ-инфекции (60,2 и 41,6%,  $p < 0,001$ ). Доля совпадений определения устойчивости МБТ к рифампицину (как наиболее клинически значимому препарату при выборе тактики лечения) между фенотипическим методом (посев на плотную питательную среду Левенштейна—Йенсена) и МГМ у больных ВИЧ+ТБ составила 88,5%.

Микобактериальная инфекция кровотока выявлена у 19 пациентов (11,9% от числа тестируемых): у 18 человек обнаружен рост *M. tuberculosis complex* (25,3% от числа больных туберкулезом) и у одного больного — *Mycobacterium avium complex* (0,6% от числа тестируемых). Выявлено, что вероятность бактериемии наиболее связана с тяжестью состояния пациента; иммуносупрессией менее 100 клеток/мкл; снижением уровня гемоглобина менее 90 г/л (уровни были определены посредством поиска наиболее значимых порогов). Не удалось доказать, что менингоэнцефалит чаще развивается у лиц с подтвержденной бактериемией. Достоверных различий по частоте выявления МБТ в мокроте у

больных с туберкулезным сепсисом и без него не выявлено. Достоверных различий по частоте выявления МБТ в мокроте у больных с микобактериемией и без нее обнаружить не удалось. Среди больных с положительной гемокультурой в большинстве случаев возбудитель выделялся из мокроты, а положительный анализ крови стал самостоятельным критерием этиологического подтверждения диагноза только у трех пациентов (16,6%).

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

При дополнительном генотипировании методами MIRU-VNTR 64 штаммов МБТ, выделенных от больных ВИЧ-ТБ, обнаружены генотипы *Beijing*, *LAM*, *Ural* и микст-генотипы. Доля генотипа *Beijing* составила 92,2% [82,7-97,4], тогда как генотипов *LAM* и *Ural* – лишь 3,1 [0,4-10,8] и 4,7 % [0,9-13,1] соответственно. Доля микст-генотипов оказалась равной 14,1 % [6,6-25,0]. При этом в выборке генотипа *Beijing* в 37,3 % случаев был выявлен субтип В0/В148, считающийся наиболее вирулентным (Мокроусов И.В., 2012). В структуре микст-генотипов доля В0/В148 составила 77,8 %.

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

Оценка обращаемости ВИЧ-инфицированных за медицинской помощью показала, что ВИЧ-инфицированные до и после выявления туберкулеза наиболее часто обращались за медицинской помощью в поликлинику центра СПИД. При этом по результатам ПЦР-исследований максимальная частота контаминации

ДНК МБТ больничной среды обнаружена именно в поликлинике центра СПИД, где доля положительных смывов составила 42,9% [ДИ=26,3-60,6]. В противотуберкулезном стационаре ДНК МБТ в целом выявлялась в 9,7% проб [ДИ=6,0-14,6], т. е. достоверно реже, чем в поликлинике центра СПИД ( $\chi^2 = 23,9$ ,  $p=0,0005$ ). В стационаре инфекционной больницы, осуществляющем лечение больных ВИЧ-инфекцией, частота положительных проб на ДНК МБТ составила 5,0% [ДИ=1,0-13,9], т. е. достоверно ниже, чем в поликлинике центра СПИД ( $\chi^2=18,2$ ,  $p=0,0005$ ). В поликлинике общего профиля все смывы оказались отрицательными.

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

## **ВЫВОДЫ**

1. Получены эпидемиологические доказательства того, что в формировании ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, первичной, как правило, выступает ВИЧ-инфекция. Средний срок развития туберкулеза после установления диагноза ВИЧ-инфекции на изучаемой территории в период с 1997 г. (год появления первых случаев ВИЧ-инфекции) по 2016 г. составил  $6,4 \pm 0,1$  года. Средняя продолжительность жизни больных с ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, на 1,8 года меньше, чем больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза.

2. В последние годы отмечено перераспределение заболеваемости ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в сторону более старших возрастных групп населения. Средний возраст заболевших указанными инфекциями населения изучаемой территории увеличился с 27,0 и 25,4 года в 2005 г. до

35,1 и 34,8 года в 2016 г. соответственно. В настоящее время ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, по сравнению с монотуберкулезом, относительно чаще болеют люди более молодого возраста, не работающие, употребляющие инъекционные наркотики, имеющие в анамнезе факт пребывания в местах лишения свободы.

3. В структуре *M. tuberculosis*, изолированных от больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, доля генотипа *Beijing* составила более 90 %, от больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции - лишь 70 %. В выборке микобактерий генотипа *Beijing*, изолированных от коинфицированных, в 34,4 % случаев обнаружен субтип B0/W148.

4. Алгоритм обследования на туберкулез, предусматривающий двукратное исследование мокроты для выявления микобактерий тремя методами (микроскопия, молекулярно-генетическое исследование, посев на жидкие и плотные среды), продемонстрировал чувствительность у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в 87,1 % случаев. Повторный анализ исследования мокроты на ДНК микобактерий туберкулеза увеличил диагностическую ценность метода на 7,1%.

5. При использовании методов выявления микобактерий туберкулеза, доступных для лабораторий медицинских учреждений общего профиля (микроскопии и молекулярно-генетического метода), у 73,4 % ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом диагноз можно установить в течение двух дней от момента обращения за помощью.

6. У больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, методом посева на плотные среды достоверно чаще регистрировали скудное бактериовыделение, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, при этом уровень первичной множественной лекарственной устойчивости микобактерий среди больных коинфекцией оказался достоверно выше, чем среди больных с ВИЧ-негативным статусом (60,2 и 41,6 % соответственно,  $p < 0,05$ ).

7. Наиболее значимыми предикторами обнаружения микобактерий туберкулеза в крови определены: степень иммуносупрессии (CD4 менее 100 клеток/мкл) и выраженная анемия (гемоглобин менее 90 г/л).

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

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Руководителям СПИД-центров и противотуберкулезных диспансеров:

- при эпидемиологическом обследовании очагов ВИЧ+ТБ учитывать первичность ВИЧ-инфекции по отношению к туберкулезу;
- при проведении эпидемиологического анализа принимать во внимание современное перераспределение заболеваемости ВИЧ+ТБ в сторону более старших возрастных групп населения;
- осуществлять периодический контроль степени контаминации больничной среды поликлиники микобактериями туберкулеза и эффективности дезинфекции путем исследования смывов на ДНК возбудителя в ПЦР;
- решить организационные вопросы, направленные на ограничение посещения коинфицированными поликлиники центра СПИД, разделение потоков ВИЧ-инфицированных и больных с коинфекцией, введение в учреждении противотуберкулезного дезинфекционного режима;
- больным ВИЧ-инфекцией, обратившимся в любое медицинское учреждение с симптомами подозрительными на туберкулез, в минимум диагностического обследования в обязательном порядке включать молекулярно-генетические методы детекции МБТ с возможностью выявления лекарственной устойчивости к рифампицину;

- больным ВИЧ-инфекцией с симптомами, подозрительными на туберкулез, при отрицательном результате исследования на выявление ДНК МБТ молекулярно-генетическим методом, рекомендуется выполнить повторное исследование, что повысит диагностическую ценность алгоритма обследования на 7,1%;
- наиболее оправдано исследовать кровь для выявления МБТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с подозрением на туберкулез при комбинации следующих «предтестовых маркеров»: иммуносупрессии (при количестве CD4 менее 100 клеток/мкл), анемии средней степени тяжести и тяжелой (уровень Hb менее 90 г/л), тяжелом состоянии больного;
- считать одним из критериев оценки эффективности работы по профилактике ВИЧ+ТБ среднюю продолжительность жизни пациентов.

## ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### *Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ*

1. Высокая распространённость генотипа B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis* у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в Пермском крае и Иркутской области / **О.Е. Микова**, С.Н. Жданова, В.Н. Сергевнин, Т.А. Варецкая, О.Н. Новицкая, П.А. Хромова, Е.Д. Савилов, М.Е. Кощеев, Д.В. Шмагин // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2016. Т.1. № 5. С.142 – 145.
2. Выявление микобактерий туберкулеза в крови пациентов с подозрением на туберкулезный сепсис / В.Н.Зими́на, **О.Е.Микова**, Д.А.Оборин, С.Ю.Дегтярева, И.Б.Викторова // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94. № 8. С.5-13.
3. Выявление микобактерий туберкулеза в крови как метод диагностики генерализованного туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / В.Н.Зими́на, **О.Е.Микова**, Т.А.Варецкая, А.Г.Земсков, Д.А.Оборин // Инфектология. 2017. Т. 9. № 1. С.62-66.
4. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и массивность бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом / В.Н. Зими́на, **О.Е.Микова**, Т.А.Варецкая, С.Ю.Дегтярева, В.И.Сергевнин // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т.95. № 7.С.17–23.
5. 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.

6. Оценка потенциальной роли больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, как источника туберкулезной инфекции / В.И.Сергевнин, Е.В.Сармометов, В.Н.Зими́на, **О.Е.Микова**, Т.А.Варецкая // Пермский медицинский журнал. 2017. № 4. С.38 - 44.

7. Обращаемость ВИЧ-инфицированных за медицинской помощью до и после выявления у них туберкулеза и частота контаминации микобактериями туберкулеза производственной среды медицинских организаций / В.И. Сергевнин, Е.В.Сармометов, В.Н. Зими́на, **О.Е.Микова**, Д.В.Шмагин, Р.Г. Гибадулин, Т.А.Варецкая, О.В.Тукачева // Инфекционные болезни. 2017. Т.15. № 2. С. 14-18

8. Причины летальных исходов ВИЧ-инфицированных и продолжительность жизни больных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза в Пермском крае / Е.В.Сармометов, В.И.Сергевнин, Д.В.Шмагин, Р.Г.Гибадулин, А.Ю. Работников, **О.Е. Микова**, О.В.Тукачева // Инфекционные болезни. 2015. Т.13. № 1.С. 34-38.

9. Спектр первичной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к лекарствам у больных туберкулезом в зависимости от статуса по вирусу иммунодефицита человека / В. Н.Зими́на, **О.Е.Микова**, Т.А.Варецкая, Д.А.Оборин, С.Ю. Дегтярева, В.И.Сергевнин // Терапевтический архив. 2017. Т.89. № 11. С 50-54.

10. Характеристика больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, выявленных по скринингу четырех клинических симптомов / **О.Е.Микова**, Т.А.Варецкая, Д.А.Оборин, В.Н.Зими́на // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 6. С. 99-100.

11. Частота контаминации микобактериями туберкулеза производственной среды медицинской организации, оказывающей помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией / Е.В.Сармометов, В.И.Сергевнин, **О.Е.Микова**, В.Н.Зими́на, Т.А.Варецкая, Д.В.Шмагин // Медицина в Кузбассе. 2015. № 4. С. 40-45.

12. Эпидемический процесс при ВИЧ-инфекции, сочетанный с туберкулезом. Какое заболевание ведущее? // Е.В.Сармометов., В.И.Сергевнин, Д.В.Шмагин, **О.Е.Микова** // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 9. С. 64-65.

13. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией при использовании современного алгоритма этиологической диагностики заболевания / В.Н.Зими́на, **О.Е.Микова**, Т.А.Варецкая, Д.А.Оборин, С.Ю. Дегтярева, В.И. Сергевнин // Инфекционные болезни. 2018. Т.16. № 1. С. 28-34.

### *Публикации в других изданиях*

14. Бактериальная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией, дифференциальная диагностика с туберкулезом / В.Н.Зими́на, **О.Е.Микова**, В.В.Бондаревич // Тезисы V конференции по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии. 23-25 марта 2016 г. Москва. С.34-35.

15. Возрастная и социальная структура заболевших ВИЧ-инфекцией, сочетанная с туберкулезом / М.Г.Меньшикова, **О.Е.Микова**, А.Г.Марданова, А.В. Полушкина // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2017. № 4. С.102-103.

16. Изменения возрастной структуры заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в последние годы / **О.Е. Микова**, В.И. Сергевнин, Е.В. Сармометов, В.Н. Зими́на // Инфекционные болезни. 2017. Т.15. Прил.1. С. 17. Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 27-29 марта 2017 г.). С.175.

17. Оценка опасности заражения туберкулезом ВИЧ-инфицированных лиц в условиях медицинских организаций / В.И.Сергевнин, Е.В.Сармометов, **О.Е. Микова** // Проблемы медицинской микологии. 2017. Т.19. № 2. Российско-Китайский конгресс по медицинской микробиологии, эпидемиологии и клинической микологии (XX Кашкинские чтения). С. 133.

18. Сравнительная оценка частоты встречаемости и массивности бактериовыделения у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса / **О.Е.Микова**, Т.А.Варецкая, В.Н. Зими́на // Материалы VIII Ежегодного Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Москва 28-30 марта 2016 г. - Инфекционные болезни. 2016. Т. 14. – прил. №1. С.184-185.

19. Этиологическая диагностика туберкулеза у ЛЖВ на дофтизиатрическом этапе обследования / **О.Е.Микова**, В.Н.Зими́на, Т.А.Варецкая, В.И.Сергевнин // Тезисы Пятой конференции по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии 23-25 марта 2016 г. Москва. С. 35-36.

---

Подписано в печать 20.09.2018. Тираж 100 экз.  
Усл. печ. л. 1,0. Формат 60×84/16. Заказ № 78/2018.

---

Отпечатано с готового оригинал-макета  
в типографии издательства «Книжный формат»  
614000, г. Пермь, Пушкина, 80