

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ситникова Светлана Владимировна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ОСНОВЕ ВЫЯВЛЕНИЯ
ПРЕДИКТОРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ТУБЕРКУЛЕЗА**

14.01.16 – фтизиатрия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Мордык Анна Владимировна

Омск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Современные тенденции развития эпидемиологической ситуации по туберкулезу в мире.	12
1.2 Современные тенденции развития эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в мире и Российской Федерации.	18
1.3 Состояние проблемы ко-инфекции ВИЧ и туберкулез в мире и Российской Федерации.	20
1.4. Особенности клинической картины и диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией на современном этапе.	25
1.5 Эффективность лечения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией на современном этапе и факторы, оказывающие влияние на исход заболевания.	39
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	49
2.1 Общая характеристика исследования.	49
2.2 Клиническая характеристика больных, включенных в исследование.	55
2.3 Методы исследования.	59
2.4 Статистические методы исследования.	63
ГЛАВА 3 ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ СТАЦИОНАРНОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ.	66
3.1 Анализ влияния социальных, эпидемиологических и медицинских факторов на исход стационарного этапа лечения пациентов с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция.	66
3.2 Анализ влияния характера туберкулезного процесса на исход стационарного лечения больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.	74
3.3 Анализ влияния характеристик ВИЧ-инфекции на исход стационарного этапа лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.	80

3.4 Анализ влияния антиретровирусной терапии на исход стационарного лечения больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.	92
3.5 Оценка влияния противотуберкулезной химиотерапии на результаты стационарного лечения больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции	94
3.6 Оценка предикторной значимости факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения. Прогнозирование исхода стационарного этапа лечения туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией.	97
ГЛАВА 4 РАЗРАБОТКА МЕРОПРИЯТИЙ ПО ОПТИМИЗАЦИИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ В ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОМ СТАЦИОНАРЕ.	109
4.1 Применение препарата дезоксирибонуклеата натрия с железом комплекс в комплексном лечении пациентов с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция.	109
4.2 Выявление личностных особенностей пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Обоснование приемов работы с данной категорией пациентов с целью формирования приверженности к лечению. . .	129
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	137
ВЫВОДЫ.	148
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	150
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	151
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	153
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	188

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Одновременно с положительной динамикой основных эпидемиологических показателей по туберкулезу, отмечается рост влияния ВИЧ-инфекции на заболеваемость и распространенность туберкулеза [176; 179; 180; 188]. По мнению О. Б. Нечаевой (2017), ВИЧ-инфекция не позволит в перспективе снизить показатель заболеваемости туберкулезом до контрольных цифр (35 на 100 000 населения), к 2020 году в структуре первичной заболеваемости постоянного населения ВИЧ-инфекцию будут иметь в среднем по России до 30 % больных туберкулезом [93; 96]. Сходство отдельных звеньев патогенеза, вовлечение в эпидемиологический процесс одних и тех же групп риска при условии высокой инфицированности микобактериями туберкулеза (МБТ) населения обусловили крайне неблагоприятное развитие сочетанной эпидемии [48].

Лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, в зависимости от уровня иммуносупрессии, остается недостаточно изученной проблемой [15; 42; 126; 232]. Большинство авторов считают, что лечение туберкулеза у ВИЧ-позитивных больных на ранних стадиях ВИЧ-инфекции имеет столь же высокую эффективность, как и у ВИЧ-отрицательных пациентов [46; 235; 251], хотя риск развития рецидивов у этих пациентов высок и растет пропорционально уменьшению длительности основного курса химиотерапии [253; 255]. Другие авторы отмечают, что исходы лечения значительно хуже у ВИЧ-позитивных пациентов. Так, уровень летальности, по данным разных авторов, значительно различался в группах пациентов с ВИЧ-инфекцией (11–25 %) и без нее (0,5–6,2 %) [7; 8; 243; 250; 252].

Известно, что наиболее значимым предиктором выживаемости является степень иммуносупрессии [7; 10; 263; 266]. Однако степень иммунодефицита не является единственным предопределяющим фактором. Неэффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, по данным литературы, также связана с длительностью течения ВИЧ-инфекции, предшествующим получением

противотуберкулезных препаратов, сочетанным поражением трех и более органов [15; 103; 278].

В настоящее время длительность основного курса лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией окончательно не определена. В литературе отмечена важная проблема – комбинированной (противотуберкулезной и антиретровирусной) терапии больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией. Опыт лечения этой категории больных в мире невелик, отсутствуют данные о наиболее рациональных режимах химиотерапии, противоречивы сведения о побочных реакциях и эффективности лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции, что требует проведения дальнейших исследований по этой сложной и актуальной теме.

Степень разработанности темы диссертации

В настоящее время имеется ряд работ, посвященных вопросам эффективности лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза и факторам, обуславливающим результативность курса терапии и исход заболевания. Так, И. В. Рыманова с соавт. (2015) установили, что результаты комплексного лечения больных туберкулезом в сочетании с IV стадией ВИЧ-инфекции зависели от степени иммуносупрессии: наиболее низкая эффективность лечения и высокая летальность отмечена у пациентов с количеством CD4⁺-лимфоцитов в крови менее 100 кл/мкл [124]. R. O. Silva Escada et al. (2017) в ретроспективном исследовании установил, что вероятность летального исхода у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, рассчитанная с помощью модели Кокса, составила 13 %, а факторами, ассоциированными с летальным исходом, были уровень CD4⁺-лимфоцитов менее 50 кл/мкл, наличие дыхательной недостаточности и диссеминированный туберкулез [271]. A. M. Teklu et al. (2017) установлено, что факторами, связанными с развитием летального исхода у пациентов с ко-инфекцией, являлись сроки выявления туберкулеза (менее 2 месяцев от начала АРВТ) и мужской пол [244]. A. T. Teshome Kefale, Y. K. Anagaw (2017) выяснили, что независимыми предикторами неудачи лечения были поздние стадии ВИЧ-инфекции. Выделение МБТ методом простой

бактериоскопии с окраской мазка мокроты по Цилю – Нельсону было предиктором благоприятного исхода [296].

В имеющихся работах авторами выделяются лишь отдельные факторы, оказывающие влияние на эффективность лечения больных данной категории, отсутствует комплексный подход к оценке явления, рекомендации часто носят формальный характер и сводятся к предложению совершенствовать мероприятия по выявлению туберкулеза и его профилактике, что свидетельствует о том, что задача выделения предикторов неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией решена не в полном объеме.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции на основе разработки и внедрения дифференцированного подхода к тактике ведения и оптимизации патогенетического лечения с учетом предикторов неблагоприятных исходов ко-инфекции.

Задачи исследования

1. Выявить факторы, определяющие неблагоприятный исход стационарного этапа лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, определить предикторную значимость каждого из выявленных факторов.

2. Разработать «Шкалу оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией».

3. Оценить эффективность применения дезоксирибонуклеата натрия с железом в комплексной терапии у пациентов с туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией.

4. Выделить психологические особенности пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции для определения основных направлений работы медицинского персонала по повышению приверженности к лечению у данной

категории больных.

Научная новизна

Впервые выделены и классифицированы факторы, определяющие характер течения и исход специфического процесса у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Определены независимые предикторы, позволяющие прогнозировать неблагоприятный исход туберкулеза на стационарном этапе лечения у больных ВИЧ-инфекцией, установлены личностные особенности данной категории пациентов. Разработана «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией», позволяющая оптимизировать тактику ведения пациентов с учетом индивидуальных клинических, эпидемиологических, психологических особенностей. Обосновано использование препарата дезоксирибонуклеат натрия с железом в комплексной терапии пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции до назначения АРВТ, способствовавшее улучшению общего состояния пациента, повышению уровня гемоглобина, нормализации обменных процессов (увеличению содержания общего белка), уменьшению вирусной нагрузки, снижению числа летальных исходов. Впервые выделены личностные особенности пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (скрытность, нечувствительность к социальному одобрению, низкая самооценка, медленная обучаемость, низкий познавательный интерес) и предложены приемы работы медицинского персонала с пациентами, основанные на этих особенностях.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выделение основных предикторов неблагоприятных исходов стационарного этапа лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, разработанная на их основе «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией» позволяют на протяжении организации стационарного этапа лечения оценивать вероятность развития неблагоприятного исхода туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией,

корректировать тактику ведения пациента с целью достижения благоприятного исхода, воздействуя на предикторы. Определение основных направлений работы медицинского персонала с больными ВИЧ-ассоциированным туберкулезом с учетом их личностных особенностей позволяют совершенствовать лечебно-диагностический процесс, формировать тактику ведения данной категории пациентов, с учетом имеющихся в каждом конкретном случае социальных, эпидемиологических и клинических особенностей.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование, решающее задачу повышения эффективности стационарного этапа лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Объект исследования: больные туберкулезом с ВИЧ-инфекцией. Предмет исследования: эпидемиологические, социальные, клинические, патогенетические факторы, оказывающие негативное влияние на исход стационарного этапа лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Гипотеза исследования: выделение основных предикторов неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и создание на основе полученных данных «Шкалы оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией», позволит изменять тактику ведения данной категории пациентов путем совершенствования существующей системы организационных и лечебно-диагностических мероприятий для повышения эффективности лечения данной категории больных. Исследование проведено в 5 этапов. На первом этапе проведено открытое ретроспективное сравнительное исследование, на 4 и 5 этапах – проспективное когортное исследование.

В исследовании использовались общие методы эмпирического исследования (наблюдение, описание, измерение, сравнение), специальные (клинические, лабораторные, бактериологические, рентгенологические), математические методы (статистические).

Статистические методы (2 и 3 этапы) включали в себя процедуры описательной статистики, корреляционный, регрессионный анализ, а также – анализ таблиц сопряженности (точный критерий Фишера, χ^2).

Положения, выносимые на защиту

1. Факторами, оказывающими статистически значимое влияние на исход стационарного этапа лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией (предикторами) являются: медицинские, связанные с особенностями течения туберкулеза (двусторонняя локализация процесса, поражение 2 и более долей легких, с наличием распада легочной ткани и множественной лекарственной устойчивости возбудителя) и особенностями течения ВИЧ-инфекции (наличие клинических признаков иммунодефицита, иммунологических признаков активности ВЭБ-инфекции, величина вирусной нагрузки более 100 000 РНК копий/мл), организационные – выявление ВИЧ-инфекции после установления диагноза туберкулеза, отсутствие АРВТ и преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза.

2. Логит-регрессионная модель прогнозирования исхода стационарного этапа лечения и созданная на ее основе «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией» позволяет совершенствовать лечебно-диагностический процесс, формируя тактику ведения данной категории пациентов с учетом имеющихся в каждом конкретном случае социальных, социально-психологических, эпидемиологических и клинических особенностей.

3. Применение препарата дезоксирибонуклеат натрия с железом в составе комплексной терапии у пациентов с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция позволяет повысить эффективность основного курса химиотерапии туберкулеза. Определение основных приемов работы медицинского персонала с пациентами с учетом их личностных особенностей обеспечивает эффективность контакта между пациентами и медицинским персоналом.

Степень достоверности

Достоверность результатов определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам.

Апробация работы

Результаты работы обсуждались и были одобрены на: 23-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013); 2-ом Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2012); 3-ем межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием (Тверь, 2014); Юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза (Новосибирск, 2014); 3-ем, 4-м и 5-м Конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров, (Санкт-Петербург, 2014, 2015, 2016); 7-ом Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2015); 8-ом Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2016).

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании кафедр фтизиатрии и фтизиохирургии, пропедевтики внутренних болезней, инфекционных болезней, внутренних болезней и семейной медицины, внутренних болезней и поликлинической терапии, общей гигиены с курсом гигиены детей и подростков, пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (Омск, 2017).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации АААА-А15-115123110097-3.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику казенного учреждения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4» (КУЗОО «КПТД № 4»). Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии и фтизиохирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 23 научных работ, в том числе 15 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 318 источниками, из которых 115 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 42 таблиц и 5 рисунков.

Личный вклад автора

Автор осуществила сбор первичной документации, сформировала электронные базы данных, провела статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовила материалы для публикации и внедрения результатов в практику, учебный процесс, сформулировала основные положения, выводы и подготовила диссертационную работу.

ГЛАВА 1 ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современные тенденции развития эпидемиологической ситуации по туберкулезу в мире

В XXI веке туберкулез остается важной национальной и международной проблемой [238; 288; 314; 315], несмотря на достигнутое к 2017 году снижение показателей распространенности и смертности, связанной с туберкулезом, по сравнению с уровнем 1990 г [238; 315; 316; 317]. По данным ВОЗ, за период с 2000 по 2016 гг., благодаря диагностике и лечению туберкулеза, было спасено 53 миллиона человеческих жизней. В 2015 г. туберкулезом заболели 10,4 миллиона человек, в том числе: 5,9 миллиона мужчин, 3,5 миллиона женщин и 1,0 миллион детей, причем, 1,2 миллиона новых случаев заболевания туберкулезом (11 %) составили лица, больные ВИЧ-инфекцией [238; 314; 315; 316; 317]. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших было 1,6 : 1,0, что свидетельствовало о дальнейшем увеличении удельного веса женщин репродуктивного возраста в когорте впервые выявленных больных [238; 315; 316; 317].

В регионах с низкой заболеваемостью туберкулезом (Северная Америка, страны Западной Европы) доля женщин с активным туберкулезом, выявленным во время беременности и послеродовом периоде, составляла 0,06–1,0 %. В регионах с высоким бременем туберкулеза (страны Африки и Юго-Восточной Азии), где выше не только заболеваемость туберкулезом (более 60 случаев на 100 000 населения), но и имеется высокая распространенность ВИЧ-инфекции, доля беременных женщин с активным туберкулезом варьировала от 0,7 % среди женщин без ВИЧ-инфекции до 11 % среди женщин с ВИЧ-инфекцией [20; 26].

За период с 2000 по 2015 год смертность от туберкулеза снизилась на 22 %, в 2015 году в мире зарегистрировано 1,4 миллиона летальных исходов, связанных с туберкулёзом, в том числе 0,4 миллиона – больных ВИЧ-инфекцией. Более 95 % случаев смерти от туберкулеза зарегистрировано в странах с низким и средним

уровнем дохода, эта болезнь является одной из трех основных причин смерти женщин в возрасте от 15 до 44 лет [238; 315].

В 2015 году 80 % зарегистрированных случаев туберкулеза были выявлены в 22 странах. Россия продолжает оставаться в числе стран с наиболее высоким «бременем туберкулеза» и на 4 месте в мире – по количеству случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью [4; 238]. В 2015 году у 480 000 людей в мире развился туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), имеющий тяжёлое течение и значительно снижающий возможности этиотропной терапии больных [238].

Борьба с туберкулезом во всём мире по-прежнему сталкивается со значительными трудностями [238]. Основными проблемами являются: туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, и ВИЧ-ассоциированный туберкулез [228; 229; 235; 238; 280].

Существуют и другие факторы, в значительной мере способствующие инфицированию *M. tuberculosis* и дальнейшему развитию заболевания, среди них авторы отмечают перенаселённость, курение, диабет и недостаточное питание [3; 218; 219; 226; 300].

В современных условиях одной из главных причин распространения туберкулеза в мире является значительно возросшая миграция населения. Среди мигрантов туберкулез выявляется в 6–20 раз чаще, чем у постоянного населения [36; 292].

В мае 2014 года Всемирной ассамблеей здравоохранения была принята новая глобальная стратегия ВОЗ по борьбе с туберкулезом на период после 2015 года – «Положить конец туберкулезу», в которой определена цель по ликвидации туберкулеза более чем в 30 странах на 90 %, сокращения числа новых случаев заболевания на 80 % и обеспечения такого положения, при котором семьи не будут обременены катастрофическими расходами, обусловленными туберкулезом [25; 238].

В России в 2003–2006 гг. наблюдалась стабилизация регистрируемой заболеваемости туберкулезом [34; 36] а, начиная с 2006 г., отмечается

прогрессивное снижение показателя смертности от туберкулеза, снижается показатель его распространенности [5; 48; 59; 68; 196].

В докладе Министерства здравоохранения Российской Федерации о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения отмечен факт стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу с положительной тенденцией к ее улучшению, при этом основными особенностями эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации на современном этапе названы: неоднородность эпидемиологических показателей по туберкулезу в субъектах Российской Федерации (наихудшая эпидемическая ситуация по туберкулезу сохраняется в Дальневосточном, Сибирском, Крымском и Уральском федеральных округах); снижение показателя общей заболеваемости туберкулезом, рост показателя заболеваемости туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией среди постоянного населения России; снижение числа рецидивов туберкулеза, общей распространенности туберкулеза; снижение показателя бациллярности больных туберкулезом; рост распространенности множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) среди контингентов, состоящих на учете; снижение показателя смертности от туберкулеза; недостаточный рост показателей эффективности лечения туберкулеза и клинического излечения туберкулеза [34; 87].

Сохраняющаяся напряжённость эпидемиологической обстановки по туберкулёзу в Российской Федерации, также как и в мире, связаны с распространением ВИЧ-инфекции, с ростом числа и доли пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, с ростом количества химиорезистентных штаммов возбудителя [29; 34].

Проблема туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации приобретает все большие масштабы [67]. По данным О. П. Фроловой, за 13 лет наблюдения случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, число больных этой патологией увеличилось в стране более чем в 50 раз. Рост распространенности сочетанной инфекции может в значительной мере остановить

процесс улучшения эпидемических показателей по туберкулезу [164; 165].

Нарастает распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам (с 6,7 % в 1999 г. до 15,5 % в 2011 г.). На конец 2016 г. в противотуберкулезных учреждениях субъектов Федерации было зарегистрировано 37 925 пациентов с МЛУ-туберкулезом, а их доля среди всех больных туберкулезом органов дыхания составила 51,2 %. В последние годы нарастает удельный вес новой опасной формы лекарственно устойчивого туберкулеза – туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [49; 69; 196].

Показатели распространенности лекарственной устойчивости на территории Российской Федерации бывших республик Советского Союза неоднородны и колеблются в достаточно широком диапазоне [272]. Авторы приводят различные данные о величине удельного веса лекарственной устойчивости у больных туберкулезом: первичная лекарственная устойчивость от 18 % до 61 %, вторичная – от 50 % до 86 % [59; 75; 118; 146; 228; 229].

А. Л. Ханин (2014) приводил данные о первичной множественной лекарственной устойчивости в ряде регионов России до 30,8 % [183]. В. Ю. Мишин указал на рост первичной множественной лекарственной устойчивости более чем в 6 раз за период с 2002 по 2012 г. (с 3,1 до 19,5 %) [75]. По данным Н. М. Корецкой (2013), первичная лекарственная устойчивость определяется у 2,8–21,3 % умерших от прогрессирования заболевания вновь выявленных больных туберкулезом, не являвшихся больными ВИЧ-инфекцией. При сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией авторы отмечают значительно более высокий уровень первичной множественной лекарственной устойчивости [49; 110]. По данным В. Н. Зиминой (2011) и А. М. Пантелеева (2012), первичная МЛУ МБТ регистрируется у 30–60 % впервые выявленных пациентов [40; 116].

Предполагается, что к 2020 году удельный вес больных – бактериовыделителей штаммов МБТ с множественной лекарственной устойчивостью достигнет 80 %, и этот факт не позволит достичь показателя абацеллирования контингентов до контрольных цифр (75 %), в связи с чем

величина этого показателя не будет превышать 50 % [64].

Тем не менее, современные эпидемиологические тенденции по туберкулёзу в России обусловлены не только распространением лекарственно-устойчивых штаммов МБТ и вируса иммунодефицита, но и существенным возрастанием действия других предрасполагающих (сопутствующие заболевания, вредные привычки, голодание и др.) и способствующих (неблагоприятная социальная среда, низкий уровень жизни, стрессорные воздействия и др.) факторов [153]. Важную роль в утяжелении течения туберкулеза играет измененная реактивность человеческого организма в результате неблагоприятной экологии и социально-экономических потрясений [50].

Основные проявления социальной обусловленности туберкулёза изучены достаточно широко и разносторонне. Выявлена обратная зависимость между благоустройством жилья, полноценностью питания, уровнем доходов и образования людей и заболеваемостью туберкулёзом и эффективности лечения туберкулеза в последующем [56; 136; 170; 187; 200]. Установлена прямая взаимосвязь между интенсивностью миграционных потоков, асоциальностью больных и количеством новых случаев заболевания и рецидивов туберкулёза [88; 136; 148; 318].

Социальная обусловленность туберкулёза на современном этапе проявляется в значительной вариативности эпидемиологических показателей в разных регионах России, различающихся, преимущественно, по климатическим, социально-экономическим и экологическим характеристикам [24]. Наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация сложилась в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах, где показатели, характеризующие эпидемиологическую ситуацию, значительно превышают среднероссийские [56; 90; 107; 113].

Развитие эпидемического процесса по туберкулезу, ВИЧ-инфекции и сочетанной патологии в Омской области имеет свои особенности, обусловленные географическими, социально-экономическими, демографическими и другими условиями региона. Омская область входит в состав Сибирского Федерального

округа, занимая площадь 141,1 тыс. км², где проживает 2 012,1 тыс. человек населения, из числа которых 1 127,7 тыс. человек – городские жители. Область включает в себя 32 муниципальных района. Область граничит с экономически развитыми регионами Российской Федерации – Новосибирской, Тюменской, Томской областями, а также с Республикой Казахстан [33; 80; 81;118].

За счет комплекса проводимых в регионе мероприятий удалось не только стабилизировать основные эпидемиологические показатели по туберкулезу, по отношению к данным за 2009 год, но и добиться закрепления благоприятной тенденции в 2010–2016 годах. Так, по данным 2016 года, показатель общей заболеваемости туберкулезом населения Омской области достиг 83,6 на 100 тыс. населения, показатель смертности от туберкулеза – 11,2 на 100 тыс. населения, показатель распространенности туберкулеза – 164,7 на 100 тыс. населения [33; 35;66; 79; 118].

В 2013–2020 гг. борьба с туберкулезом в стране осуществляется в соответствии с основными положениями Государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». В качестве ожидаемых результатов в Программе была поставлена задача снизить к 2020 году значения показателей смертности и заболеваемости туберкулезом соответственно до 9,5 и 35,0 на 100 тысяч населения [127].

Таким образом, учитывая современные клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза, реализация поставленных задач требует поиска новых организационных форм оказания помощи пациентам: работа по стандартам, с одной стороны, и обеспечение пациент – ориентированного подхода при ведении больных – с другой [120], развертывания замещающих стационар технологий, специализированных отделений [48], поиска новых направлений и методов патогенетической терапии [60; 104; 131], привлечения к ведению пациентов специалистов смежных специальностей [16].

1.2 Современные тенденции развития эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в мире и Российской Федерации

Инфекция, вызываемая ВИЧ, к началу XXI века стала одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний и заняла самостоятельное и существенное место в общей заболеваемости и смертности населения, являясь одной из главных угроз здоровью населения Земли [118; 151].

В настоящее время в Российской Федерации эпидемическая обстановка по ВИЧ-инфекции остается напряженной, продолжается распространение вируса иммунодефицита человека среди населения и увеличение кумулятивного числа инфицированных и больных [123;177].

За период 2005–2016 г.г. показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации вырос в 2,2 раза (с 27,3 до 59,2 на 100 тыс. человек), показатель распространенности – в 2,7 раза (с 152,7 до 416,4 на 100 тыс. человек), показатель смертности от ВИЧ-инфекции – в 11,5 раза (с 1,1 до 12,7 на 100 тыс. человек) [96]. Все большее число больных в стране выявляется на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [57; 123].

Случаи ВИЧ-инфекции зарегистрированы во всех субъектах Российской Федерации, однако распространенность этой инфекции по территории страны неравномерна. В 20 субъектах Российской Федерации, где проживает 14 % населения страны, зарегистрировано менее 0,1 % ВИЧ-инфицированных лиц. Пораженность ВИЧ-инфекцией более 0,5 % зарегистрирована в 20 регионах страны, где проживает 35,6 % населения. К субъектам Российской Федерации с наибольшим уровнем пораженности населения относятся: Иркутская, Самарская, Свердловская, Ленинградская, Оренбургская, Кемеровская области, Ханты-Мансийский автономный округ, г. Санкт-Петербург, Челябинская и Тюменская области, где ранее сформировался большой резервуар инфекции среди потребителей наркотических препаратов [71; 94]. По итогам 2015 г. в СФО было зарегистрировано 15 520 случаев ВИЧ-инфекции [7; 57; 63], в 2016 г. – 26 235 случаев. На 01.01.2017 г. в Сибирском федеральном округе выявлено

235 430 больных ВИЧ-инфекцией [96].

Эпидемический процесс при ВИЧ-инфекции в Омской области характеризуется постоянным развитием и перешел в концентрированную стадию, которая характеризуется укоренением и распространением вируса среди потребителей внутривенных наркотиков с постепенным переходом в общую популяцию населения. В 2016 году величина показателя заболеваемости составила 110,7 случаев на 100 000 населения (СФО 135,8 на 100 000 населения). По сравнению с 2015 г. (показатель заболеваемости 123,5 на 100 000 населения) отмечается снижение заболеваемости на 10,2 %. Показатель распространенности ВИЧ-инфекции составил 754,0 на 100 000 населения (СФО 1 218,6 на 100 000 населения). В Омской области на 01.01.2017 года зарегистрировано 14 915 случаев ВИЧ-инфекции (в 2014 г. таковых было 3 296). Основным путем передачи ВИЧ-инфекции был половой, составивший 50,0 %, инъекционный встречался несколько реже – в 49,5 % случаев [150].

Несколько уменьшился и показатель смертности: в 2016 году в Омской области зарегистрировано 313 случаев смерти у больных ВИЧ-инфекцией, тогда как в 2015 г. таковых было 347 [33; 35; 118; 150]. В структуре контингента больных туберкулезом ежегодно увеличивается доля лиц с ВИЧ-инфекцией (с 0,37 % в 2004 г. до 22,5 % в 2016 г. – рост в 60,8 раз) [33; 118; 150].

Таким образом, поскольку нарастание эпидемии ВИЧ-инфекции несет угрозу развития нового витка роста заболеваемости туберкулезом, врачам-клиницистам и организаторам здравоохранения необходимо оптимизировать существующую систему мероприятий по выявлению и профилактике этих взаимоотягощающих заболеваний, обеспечив полноту охвата и соблюдение регламентированных сроков обследования больных ВИЧ-инфекцией на туберкулез, своевременность назначения АРВТ и противотуберкулезных препаратов с профилактической целью.

1.3 Состояние проблемы ко-инфекции ВИЧ и туберкулез в мире и Российской Федерации

В России за 5 последних лет число больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, выросло более чем в 5 раз [176; 177; 178; 179]. Подобная проблема характерна не только для России [38; 208; 249] и признана ВОЗ «глобальной угрозой миру», так как в структуре смертности от инфекционных и паразитарных заболеваний на туберкулез приходится более 80 %, а среди больных ВИЧ-инфекцией доля пациентов, умирающих от туберкулеза, составляет в разных регионах мира от 30 до 70 % [212; 219].

Распространение ВИЧ-инфекции внесло радикальные изменения в эпидемиологию туберкулеза. По мнению В. Ю. Мишина и О. П. Фроловой, именно эта инфекция стала одним из факторов нарастания эпидемии туберкулеза в мире [75; 180]. В странах с высокой пораженностью населения ВИЧ-инфекцией более 40 % больных туберкулезом оказываются также и ВИЧ-инфицированными [56; 72; 75]. В последние годы наблюдается неуклонный рост числа больных с сочетанной патологией, туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, и в Российской Федерации [56; 72; 176; 177].

По данным О. Б. Нечаевой (2017), одновременно с положительной динамикой основных эпидемиологических показателей по туберкулезу, отмечается рост влияния ВИЧ-инфекции на заболеваемость и распространенность туберкулеза, что не позволит в перспективе снизить показатель заболеваемости туберкулезом до контрольных цифр (35 на 100 000 населения). Согласно прогнозам, ожидается, что в России к 2020 году в структуре впервые заболевших туберкулезом среди постоянного населения ВИЧ-инфекцию будут иметь до 30 %, а показатель общей заболеваемости туберкулезом составит не менее 50 на 100 тыс. населения [93; 96].

Ю. В. Корнеев с соавт. (2014) отмечают, что в Ленинградской области наблюдалось превышение заболеваемости ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез женщин над заболеваемостью мужчин в двух возрастных группах: 15–19 лет и

20–24 года. Наибольшие показатели заболеваемости среди женщин наблюдаются в возрасте 25–34 лет, тогда как среди мужчин пик заболеваемости приходится на возраст 35–39 лет. Высокая заболеваемость среди женщин молодого возраста и увеличение общей заболеваемости в возрасте старше 50 лет свидетельствует о сохраняющейся тенденции вовлечения в эпидемию всех слоев населения. На протяжении последних лет в Ленинградской области доля лиц, заразившихся половым путем, превышала 50 % от общего количества случаев с установленным механизмом передач [143].

По данным Б. М. Асанова с соавт. (2014), в Ульяновской области доля больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, в когорте впервые выявленных за последние годы, составляет 25,9 %. Лидируют возрастные группы: до 30 лет – 26,2 %, 30–40 лет – 55 %. Преимущественно сочетанной патологией болеют мужчины [159]. Сходные результаты представлены Е. В. Зайцевой, Н. Ю. Лебедевой, А. К. Лавровой [37], а также Н. М. Корецкой, А. Н. Наркевичем (2013) [51].

С. Л. Нарышкиной, О. В. Ревякиной, Т. В. Алексеевой (2014) проведен анализ эпидемической ситуации по туберкулезу, сочетанному с ВИЧ-инфекцией, в субъектах Сибирского Федерального округа за период 2010–2012 гг. Отмечен дальнейший рост выявления ко-инфекции в округе в целом (в 1,4 раза), в то же время темпы его снизились, по сравнению с предыдущими годами. Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом в СФО с 98,8 до 91,4 на 100 000 населения, в структуре впервые выявленных больных увеличилась доля пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом до 11,7–23,5 % в субъектах с высоким кумулятивным числом случаев ВИЧ-инфекции, темп прироста составил плюс 10 % [90; 118].

В Сибирском федеральном округе на 01.02.2016 г. зарегистрировано 211 572 случая ВИЧ-инфекции (показатель пораженности 1 095,2 на 100 тыс. населения). Отсутствие стабилизации эпидемии ВИЧ-инфекции делает неблагоприятным прогноз дальнейшего распространения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции

неоднородна в субъектах СФО. Рост пораженности ВИЧ-инфекцией начался на этих территориях в различные годы и отличается значительной дисперсией. Наиболее неблагополучными по распространению ВИЧ-инфекции являются Иркутская, Кемеровская, Новосибирская области, Красноярский и Алтайский края. Удельный вес пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции от числа вновь выявленных пациентов с туберкулезом по СФО в 2016 г. составил 25,1 % (РФ – 18,7) [93].

Снизить напряженность эпидемической ситуации поможет своевременность выявления больных ВИЧ-инфекцией, назначение АРВТ и полноценный охват в показанных случаях химиопрофилактикой туберкулеза пациентов с уже выявленной ВИЧ-инфекцией [90].

Л. Е. Паролина с соавт. (2014) отмечают, что в Приволжском федеральном округе (ПФО) в 2013 г. охват контингентов противотуберкулезных учреждений, состоящих на учете, обследованием на ВИЧ составил 81,9 %, что на 9,2 % было выше уровня РФ [117]. Охват осмотрами на туберкулез лучевыми методами исследования больных ВИЧ-инфекцией в ПФО составил 78,3 % [117].

В СФО в структуре вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции преобладали микобактериальная инфекция (34,1 %), кандидоз (18,9 %), другие бактериальные инфекции – 15,4 % [118].

В четырех субъектах СФО доля пациентов с ВИЧ-инфекцией, среди впервые выявленных больных туберкулезом, превышает 10 %: Иркутская (23,5 %), Кемеровская (16,8 %), Алтайский (16,1 %) и Красноярский (11,7 %) края [167]. Почти во всех регионах СФО большую долю среди умерших больных ВИЧ-инфекцией от всех причин составляли больные туберкулезом: от 26,3 % в Томской до 90,4 % в Республике Бурятия, в среднем, в СФО – 47,96 %. Более половины умерших больных имели поздние стадии ВИЧ-инфекции [90].

Химиопрофилактика туберкулеза в 2010 г. была проведена 3 182 пациентам, в 2012 г. – 4 779 (увеличение в 1,5 раза), что составило 1,8 % от числа лиц с зарегистрированной ВИЧ-инфекцией и 13,5 % от числа впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией [90; 118; 134; 135; 191].

М. А. Козяев, А. П. Надеев (2015) анализировали структуру летальности в пенитенциарных учреждениях по результатам патологоанатомических вскрытий 1 126 умерших больных за период с 2007 по 2013 гг. За этот период смертность от туберкулеза в пенитенциарных учреждениях составила 60 % всех случаев летальных исходов при различных заболеваниях, что почти в 2 раза выше, чем в среднем по Новосибирской области. Количество летальных исходов, обусловленных только туберкулезом, в динамике с 2007 по 2013 гг. уменьшилось в 4 раза (до 11 %). Число случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции с 2007 по 2013 гг. возросло в 5 раз и в 2013 г. составило почти половину (49 %) наблюдений летального исхода [44].

На фоне положительной динамики основных эпидемических показателей по туберкулезу [156] показатель заболеваемости сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция, растет [157; 158]. В 2016 году в Омской области был зарегистрирован 331 новый случай сочетанной патологии ВИЧ + туберкулез (2012 год – 117, 2013 год – 145, 2014 – 459, 2015 год – 573). Среди впервые выявленных больных туберкулезом доля случаев, сочетанных с ВИЧ-инфекцией, возросла с 4,9 % в 2012 году до 12 % в 2014 году и 22,5 % в 2016 году [35].

Рост заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных существенно осложняет эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Омской области. В структуре сроков выявления ВИЧ-инфекции и туберкулеза за 2015 год, по сравнению с 2014 годом, преобладало одновременное выявление впервые туберкулеза и ВИЧ-инфекции (48,6 %) и выявление туберкулеза у ранее болевших ВИЧ-инфекцией (48,4 %) при сокращении в 4 раза выявления ВИЧ-инфекции в контингенте больных туберкулезом (3 %); клинические проявления туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, характеризуются преобладанием диссеминаций и дальнейшей быстрой генерализацией с летальным исходом; абсолютное число умерших больных с сочетанной патологией увеличилось в 2 раза, по сравнению с 2014 годом; низкая приверженность лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, диспансерному наблюдению из-за сопутствующей наркозависимости, увеличивает число случаев диагностики туберкулеза либо в терминальной стадии

ВИЧ-инфекции, либо посмертно [35; 150].

По мнению Л. С. Быхалова с соавт. (2014), ВИЧ-инфекция у больных туберкулезом различных локализаций является инвалидизирующей составляющей, встречается в среднем в 2,2 % случаев, тем самым увеличивая число признанных инвалидами в общей популяции инвалидности по туберкулезу. Отмечается возрастающая динамика экстенсивных показателей первичной и повторной инвалидности у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом. В структуре первичной инвалидности превалирует II группа и составляет 72 %. Наиболее распространенной клинко-морфологической формой туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией у впервые признанных инвалидами является инфильтративный туберкулез легких (49,2 %), на втором месте – диссеминированный туберкулез легких (25,6 %), генерализованный туберкулез (6,6 %) на третьем. Наиболее часто инвалидность наступает у лиц мужского пола (78,2 %), средний возраст 34,6 лет, с нарушениями дыхательной и иммунной систем (количество CD4 + клеток у инвалидов I группы 93,5 кл/мкл (95 % ДИ 43–202 клетки), при II группе – 369 кл/мкл (95 % ДИ 85–539 кл/мкл), социально-дезадаптированных [6; 198].

В Российской Федерации ВИЧ-инфекция и туберкулез отнесены к социально-значимым заболеваниям и заболеваниям, представляющим опасность для окружающих [100; 128; 129; 130].

По материалам Европейского регионального бюро ВОЗ заболеваемость туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией на 20 % выше распространена среди наркоманов [212]. Лица, инфицированные одновременно ВИЧ и туберкулезом, подвержены наиболее высокому риску развития активного туберкулезного процесса [212; 297]. Ежегодная вероятность развития у них туберкулеза составляет 5–10 %, в то время, как у остального населения подобная вероятность не превышает 10 % на протяжении всей жизни. По прогнозам ВОЗ, заболеваемость туберкулезом может увеличиться в 3 раза, если 10 % взрослого населения страны будет инфицировано ВИЧ [209; 212; 313].

1.4 Особенности клинической картины и диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией на современном этапе

Проблема туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией сегодня стала очевидна. Сходство отдельных звеньев патогенеза, вовлечение в эпидемиологический процесс одних и тех же групп риска при условии высокой инфицированности микобактериями туберкулеза (МБТ) населения обусловили крайне неблагоприятное развитие сочетанной эпидемии [40; 166]. При обеих нозологиях поражается система иммунитета, клетки лимфатической системы и, в первую очередь, лимфоузлов. Разница заключается в том, что ВИЧ воздействует непосредственно на Т-хелперы, а микобактерии первоначально разрушают ткань лимфоузла [40; 41; 111].

Б. М. Асанов с соавт. (2014) установили, что у 26,3 % больных туберкулез и ВИЧ-инфекция выявлены одновременно, у 73,7 % – туберкулез обнаружен после выявления ВИЧ-инфекции. Давность ВИЧ-инфекции до выявления туберкулеза у 73,7 % больных составила 5–10 лет. У 54,6 % больных заражение ВИЧ произошло парентеральным путем при введении наркотиков, у 44,5 % – половым путем и у 2 – внутриутробное заражение от матери [159].

При сопоставлении заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией оказалось, что у больных ВИЧ-инфекцией туберкулез развивается чаще, чем ВИЧ-инфекция у больных туберкулезом [75; 76].

В условиях, когда иммунитет страдает под влиянием ВИЧ, микобактерии, не встречая препятствий, начинают активно размножаться в лимфатических узлах с последующим развитием в них продуктивных реакций [111]. Отсюда возникают особенности клинического течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, характеризующиеся преимущественно лимфогенным и лимфогематогенным распространением микобактерий. Туберкулезная инфекция начинает характеризоваться выраженной лимфотропностью, развитием экссудативных реакций и прогрессирующим течением. Снижение количества Т-хелперов изменяет взаимоотношение в системе клеточного иммунитета, имеющего

основное значение при туберкулезе: нарушаются дифференциация макрофагов и формирование специфической грануляционной ткани [8; 18; 21; 45; 55; 72].

Туберкулез, в свою очередь, неблагоприятно влияет на течение ВИЧ-инфекции, способствует прогрессированию. *In vitro* показано увеличение способности ВИЧ к репликации под действием антигенов микобактерий туберкулеза [111; 116; 122; 255].

В зависимости от периодов развития ВИЧ-инфекции и гистопатологических иммунных реакций при сочетанных формах, выделяют 3 этапа развития туберкулеза [116]. Первый, ранний этап – гранулематозный, характеризуется продуктивным воспалением при относительно интактном клеточном иммунитете. Наиболее частая форма – локальный туберкулез легких. Второй этап гипореактивности – умеренная иммунная супрессия, характеризуется исчезновением гигантских клеток, снижением количества эпителиоидных клеток, Т-хелперов и активных макрофагов. Морфологически – расширение зоны казеозного некроза с увеличением в ней количества микобактерий. Клинически – распространенный туберкулез легких и внелегочные поражения. Третий этап анергии – отсутствие специфической гранулематозной реакции. Вместо типичного отмечается колликвационный некроз с небольшим количеством микобактерий. Клинически это проявляется милиарным и диссеминированным туберкулезом с полиорганными поражениями [41; 43; 55; 72; 73; 108].

В отличие от большинства вторичных заболеваний (в том числе остальных микобактериальных инфекций, которые развиваются на поздних стадиях ВИЧ-инфекции), туберкулез может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции при любом количестве CD4-лимфоцитов [41; 72; 287].

В своих работах О. П. Фролова неоднократно указывает, что основной проблемой больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, является атипичное течение туберкулезного процесса на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, которое характеризуется неспецифичностью клинических симптомов, минимальными рентгенологическими проявлениями, быстрым прогрессированием туберкулеза [165; 180]. Клиническая картина и течение

туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией зависят от стадии ВИЧ-инфекции и определяются глубиной Т-клеточного иммунодефицита. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции, при отсутствии выраженного иммунодефицита, туберкулез протекает без особенностей и эффективность его лечения существенно не отличается от таковой у неинфицированных ВИЧ лиц [10; 165; 180].

В стадии заболевания, протекающей в форме острой инфекции, у лиц уже больных туберкулезом, может происходить его обострение, но диагностика и лечение туберкулеза в этот период не вызывают особых сложностей, по сравнению с таковым у неинфицированных ВИЧ [165; 180].

В случае выраженного иммунодефицита, у лиц уже больных туберкулезом может происходить диссеминация процесса, что нередко приводит к генерализации туберкулеза и смертельному исходу [23; 72; 101; 116; 135; 181].

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции в структуре форм туберкулеза преобладали диссеминированные процессы и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. У 36 % больных имеет место генерализация процесса, при этом чаще поражаются: легкие, селезенка, печень, почки, лимфоузлы, мозговая оболочка и мозговое вещество [43; 72; 73; 101; 108; 116].

По данным А. М. Пантелеева, развитие генерализованного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных проходит несколько этапов: на первом этапе у больных происходит преимущественное поражение туберкулезом органов лимфатической системы: внутригрудных, мезентериальных и периферических лимфатических узлов. И только вторично, на следующем этапе присоединяется гематогенная генерализация с типичной картиной острого милиарного туберкулеза с доминирующей картиной менингоэнцефалита. У больных же со снижением CD4 ниже 100 кл/мкл наиболее часто острый генерализованный туберкулез развивается первично, минуя лимфогенную стадию, быстро приводя к летальному исходу [116].

В. А. Цинзерлингом, В. В. Свистуновым (2014) проведен анализ 63 аутопсийных наблюдений туберкулеза в сочетании с ВИЧ, умерших в КИБ им. Боткина в 2012 г. и 63 наблюдения аналогичных поражений у умерших в

соматических стационарах г. Иркутска за 2008–2012 гг. Авторами показано, что туберкулез явился ведущей причиной смерти в 51,6 % случаев при ВИЧ-инфекции в г. Санкт-Петербурге. В отдельных наблюдениях клинический диагноз не был обоснован, поскольку отсутствовали абсолютно надежные методы выявления микобактерий в тканях. Клинико-морфологические проявления туберкулеза были весьма разнообразны и преимущественно представляли собой генерализованные формы и зачастую не укладывались в имеющиеся классификации. Следует отметить целый ряд особенностей туберкулеза у подавляющего большинства больных данной категории: крайне быстрое прогрессирование патологического процесса; резкое преобладание альтеративного компонента воспаления над продуктивным; слабая выраженность гигантоклеточной трансформации в эпителиоидно-клеточных гранулемах; распространение туберкулезного процесса различными путями, часто с сочетанием нескольких у одного больного. Авторы считают, что определенные трудности при морфологическом исследовании генерализованных форм туберкулеза с выраженными альтеративными изменениями, в том числе, при ВИЧ-инфекции, представляют невозможность выявить типичные кислотоустойчивые микобактерии при окраске по методу Циля – Нельсона (по данным авторов, в 61 % случаев). По данным, полученным в г. Иркутске, преобладали (70 %) штаммы, относящиеся к генотипу Beijing [188; 291]. Известно, что преобладание в популяции штаммов МБТ этого типа является прогностически неблагоприятным признаком [265].

Л. С. Быхалов (2015) при анализе медицинской документации и данных аутопсий 262 умерших от ко-инфекции ВИЧ/туберкулез выявил, что клинико-морфологические формы были представлены генерализованными процессами, в 66 % которые сочетались со специфическими изменениями в мочеполовой системе, в 42 % изменения обнаруживались в одной из почек, с милиарными повреждениями под и над капсулой – в 39 % случаев. Туберкулезный папиллит составил 12 %, кавернозный туберкулез почек – 1 % случаев [18].

Снижение экссудативно-пролиферативных процессов приводит к тому, что полости распада рентгенологически определяются в 25 % случаях, бактериовыделение, соответственно – в 18–36 %, туберкулиновые пробы положительны только в 6,7 % случаев [101].

В клинике преобладают симптомы выраженной интоксикации, мучительный кашель, не приносящий облегчения, скудная вязкая мокрота. У большинства больных в это время имеют место вторичные заболевания: кандидозный стоматит, кандидоз висцеральный, герпес рецидивирующий, манифестная цитомегаловирусная инфекция, саркома Капоши, токсоплазмоз, что также затрудняет своевременную диагностику туберкулеза [108; 270; 276; 307].

Е. В. Зайцева с соавт. (2015) установили, что более 95 % больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза заразились ВИЧ при парентеральном введении наркотиков [37]. Е. А. Бородулина с соавт. (2014), изучая особенности течения туберкулеза у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, принимавших наркотики, выявили высокий уровень социальной отягощенности : больные в 2,5 раза чаще находились в местах лишения свободы, 79,8 % из них не работали, 20 % были лицами БОМЖ [168]. Б. М. Асанов с соавт. (2014) также указывает на низкую социальную адаптированность пациентов с сочетанной патологией. По его наблюдениям, только 19 % пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом имели постоянную работу, 29,6 % были в местах лишения свободы [159]. Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич (2015) отмечали, что 76,7 % среди больных с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией составили неработающие лица трудоспособного возраста, 10,8 % – лица рабочих профессий, 6,3 % – служащие (из них 2,7 % – медицинские работники), 3,6 % – инвалиды, 0,9 % – частные предприниматели [52]. Л. С. Быхалов, В. В. Деларю, Ю. А. Быхалова (2014) в ходе социологического исследования в когорте больных ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез установили, что риски развития ко-инфекции связаны с влиянием ряда медико-социальных факторов. Важнейшим фактором является напряженная эпидемиологическая обстановка по туберкулезу, что обуславливает высокую инфицированность

микобактериями в общей популяции, а иммунодефицитное состояние создает патогенетические предпосылки для развития активных форм туберкулеза. Выявление биологического фактора ВИЧ (у 80 %, согласно параметру «время ВИЧ-инфицирования», заболеваемость туберкулезом во временном промежутке 0–10 лет), сочеталось с такими ко-факторами (авторы называют ко-факторами второстепенные факторы), как употребление наркотических средств (76 %), злоупотребление алкоголем (32 %), обладающими иммуносупрессорными свойствами. Общность социальной среды (73 % респондентов мужского пола находились в местах лишения свободы, из них почти 30 % были осуждены повторно, 89 % респондентов указали на контакты с лицами, бывшими в заключении) свидетельствует о возможных рисках инфицирования микобактериями туберкулеза или реинфицирования штаммами МБТ с МЛУ [227]. Социально-экономическая недостаточность (неполная семья у 62 %), низкий уровень дохода, обусловленный профессиональной дезадаптацией (54 % лица с неполным профессиональным образованием, 86 % не могут работать по состоянию здоровья), двойной психотравмирующий эффект с формированием полиморфных личностных проблем с нарушением адаптации к диагнозам и безразличием к собственному здоровью (67 %) являются ко-факторами, которые в свою очередь влияют на отношение больных к лечению, нерегулярность приема АРВТ и ПТП, выявленной у большей части больных с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез [198].

Туберкулез чаще выявляли при обращении за медицинской помощью в общую лечебную сеть [199] и СПИД-центр (79,6 %) с ярко выраженной клинической картиной ($ОШ = 2,7$, $p < 0,05$) [15; 37; 50; 53; 159]. Низкое активное выявление, по мнению Н. М. Корецкой, А. Н. Наркевича (2015), было связано с нарушением регламентированных (1 раз в 6 месяцев) сроков прохождения проверочного флюорографического обследования больными ВИЧ-инфекцией. В установленные сроки его проходили лишь 11,7 % заболевших, у 49,5 % этот срок составил от 6 месяцев до 2 лет, у 16,2 % - 2-3 года, более 3 лет не обследовались 22,5 %, что свидетельствует о низком уровне работы общей

лечебной сети по активному выявлению туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией [53]. Основным методом выявления туберкулеза был лучевой – 94,4 %, с помощью бактериологического метода выявлено всего 2,8 % пациентов, у 2,7 % больных с туберкулезным менингитом диагноз установлен по клинко-лабораторным данным, в 11 % случаев туберкулез был выявлен при судебно-медицинской экспертизе [159]. У больных преобладали диссеминированные процессы с множественным поражением органов и систем [15]. Б. М. Асанов с соавт. (2014) отметил, что среди больных с впервые выявленным туберкулезом поздние стадии ВИЧ-инфекции были зарегистрированы в 78,5 % случаев, что определяло клиническую структуру туберкулеза: инфильтративный туберкулез легких был установлен у 37,6 % больных, диссеминированный туберкулез – у 17 %, генерализованный туберкулез с полиорганым поражением – у 16,1 %, очаговый туберкулез – у 15,6 %, туберкулез внутригрудных лимфоузлов (ТВГЛУ) – у 2,8 %, туберкулезный менингит – у 2,7 % [158]. Л. Е. Паролина с соавт. (2014), Е. В. Зайцева с соавт. (2015) также отмечали, что в структуре клинических форм преобладает инфильтративный (40,3 %) и диссеминированный туберкулез (38,7 %) [37; 117]. Тогда как Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич (2015) первое место в структуре отвели диссеминированному туберкулезу легких (43,2 %), инфильтративный туберкулез, по их наблюдениям, составлял 30,1 %, милиарный – 5,4 %, казеозная пневмония – 4,5 %, очаговый туберкулез – 7,2 % [53].

У больных, выявленных посмертно, преобладал генерализованный туберкулез с полиорганым поражением на фоне поздней стадии ВИЧ-инфекции [27; 28; 155; 169; 171]. При милиарных процессах диагноз предварительно устанавливали с учетом клинической симптоматики и анамнестических данных. При контрольном рентгенологическом обследовании через 2–3 недели в легких выявляли диссеминацию, а при УЗИ органов брюшной полости регистрировали мелкоочаговые изменения в органах брюшной полости (лимфоузлы, селезенка, печень). По наблюдениям Б. М. Асанова с соавт. (2014) полости распада в легких определялись у 17,6 %, у 50 % – установлено бактериовыделение, у 41,9 % бактериовыделителей – множественная лекарственная устойчивость

микобактерий туберкулеза. Число умерших в течение первого года наблюдения составило 21,9 % больных [159].

В. А. Белобородов с соавт. (2016) привели ретроспективный анализ 21 наблюдения абдоминального туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, находящихся на лечении в клинике общей хирургии (средний возраст – Ме 33,0; 95 % ДИ 31,1–36,5 лет). У всех пациентов наблюдали разлитой гнойный перитонит, причинами которого у большинства больных были перфорация язвы кишечника (61,9 %) и абсцедирующий мезоаденит (28,6 %). Диагноз абдоминального туберкулеза был подтвержден гистологически. Умерло 10 пациентов, общая летальность составила 47,6 % [1].

Л. Е. Паролина с соавт. (2014) отметили, что при выявлении туберкулеза в поздних стадиях ВИЧ-инфекции типичные проявления туберкулеза наблюдались у 62,7 % пациентов, атипичные – у 35,3 %, у 2,0 % больных клинические проявления отсутствовали. Сложности диагностики были у 29,4 % пациентов. Выраженный интоксикационный синдром имел место у 87,3 % больных, увеличение лимфоузлов – у 35,9 %, гепатолиенальный синдром – у 79,1 %. Массивное выделение МБТ регистрировали у 11,2 % пациентов, МЛУ МБТ – у 21,7 % [117]. У данной группы пациентов отмечалась низкая приверженность к антиретровирусной терапии (17 %), прерывание лечения и нарушение режима – в 3 раза чаще [15].

При организации раннего выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией нельзя ограничиваться только традиционным обследованием на туберкулез, так как на поздних стадиях ВИЧ-инфекции изменяется иммунопатогенез туберкулеза, в связи с чем верификация диагноза вызывает затруднение [45; 56].

Чувствительность методов идентификации туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов зависит, в основном, от стадии ВИЧ-инфекции [135; 159; 195].

Туберкулиновые пробы на поздних стадиях ВИЧ-инфекции в большинстве случаев являются неинформативными за счет анергии, в то время как на ранних

стадиях частота их выявления не отличается от таковой у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции и составляет, по данным Б. М. Асанова с соавт. (2014) 80 % [5; 132; 135; 159]. При количестве CD4-лимфоцитов менее 200 клеток в 1 мкл более 90 % пациентов имели отрицательные туберкулиновые реакции [195].

Анализ МСКТ у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции показал, что в легочной ткани определялись как синдромы, типичные для туберкулеза легких (четко очерченные очаги, альвеолярная инфильтрация, полостные образования, внутригрудная аденопатия, плеврит), так и атипичные проявления (очаги по типу «матового стекла», интерстициальная инфильтрация). Более чем в 90 % случаев отмечался полиморфизм изменений в легких в виде сочетания нескольких КТ-синдромов. По мере нарастания выраженности иммуносупрессии отмечено нарастание количества нетипичных рентгенологических проявлений туберкулеза, таких как очаги по типу «матового стекла» и интерстициальная инфильтрация. Выявлена тенденция к нарастанию распространенности изменений в легких и снижение частоты классических проявлений туберкулезного процесса, таких как альвеолярная инфильтрация и зоны деструкции легочной ткани с преобладанием деструкций пиогенного типа над сформированными кавернами [45].

Данные о наличии и характере бактериовыделения по сообщениям различных авторов весьма варьируют [12; 40; 236; 280]. Часть авторов считают, что бактериовыделение при туберкулезе на «поздних» стадиях ВИЧ-инфекции обнаруживается реже и колеблется в диапазоне от 17,4 % до 36,3 % [40; 165; 228]. По результатам других исследований, бактериовыделение у больных с ВИЧ-инфекцией встречается даже чаще, чем у ВИЧ-негативных (81 % против 65 %) [148]. А. М. Пантелеевым установлена корреляция между уровнем CD4-лимфоцитов и бактериовыделением: при уровне CD4-лимфоцитов более 500 клеток/мкл бактериовыделение регистрировалось у 65 % пациентов, а при уровне менее 50 клеток/мкл – в 72,8 % случаев [116]. К. Б. Владимировым с соавт. (2014) обследованы 235 пациентов, больных активным туберкулезом с положительными результатами культуральных исследований, находящихся в

пенитенциарных учреждениях Санкт-Петербурга. Лекарственная устойчивость МБТ отмечена у 62,6 % впервые выявленных больных туберкулезом, из которых более половины (61,3 %) были ВИЧ-инфицированными. Существенных различий в спектре первичной лекарственной устойчивости МБТ у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных больных туберкулезом не выявлено [61]. Статистически значимых различий в спектре первичной резистентности МБТ у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией с различным уровнем CD4 +-лимфоцитов не получено. В группе пациентов с низким (менее 200 клеток/мкл) уровнем CD4+-лимфоцитов устойчивость МБТ к изониазиду наблюдалась несколько чаще, а к канамицину – в 1,4 раза реже, чем у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4 +-лимфоцитов более 200 клеток/мкл. Полученные данные, как считают авторы, свидетельствуют об отсутствии прямой взаимосвязи между ВИЧ-инфекцией и распространенностью лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в условиях пенитенциарных учреждений [61].

Ю. Д. Родионова с соавт. (2015), исследуя характер антибактериальной чувствительности у 140 пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез, в 2011–2013 гг. штаммы МБТ, чувствительные ко всем ПТП, выделили у 30 % впервые выявленных больных и у 15 % – с рецидивами, в 2014 г. – у 37,5 % впервые выявленных больных и у 15,8 % – с рецидивами. Моно- и полирезистентные штаммы – в 2011–2013 гг. были выделены у 20 % впервые выявленных больных и у 15,4 % с рецидивом, в 2014 г. – у 6,3 % впервые выявленных больных, у пациентов с рецидивом таковых не было. МЛУ без обширной лекарственной устойчивости регистрировали в 2011–2013 гг. у 41,7 % впервые выявленных больных и у 53,8 % – с рецидивом, в 2014 г. – у 50 % впервые выявленных больных и 14 % – с рецидивом. Обширную лекарственную устойчивость в 2011–2013 гг. выделяли у 8,3 % впервые выявленных больных и у 15,4 % – с рецидивом, в 2014 г. – у 6,3 % впервые выявленных больных и 10,5 % – с рецидивом. Авторы предполагают наличие ассоциации рецидива туберкулеза с развитием штамма МЛУ, а также высокого риска заболевания туберкулезом с МЛУ и дополнительной обширной ЛУ при наличии ВИЧ-инфекции [9; 267; 268].

Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич (2015) первичную лекарственную устойчивость МБТ выявили у 57,4 % впервые выявленных больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, из них в 44,7 % – МЛУ. Резистентность к стрептомицину наблюдалась в 55,3 %, изониазиду и рифампицину – по 46,8 %, этамбутолу – в 38,3 %, канамицину – в 23,4 %, протионамиду – в 17 %, офлоксацину – в 6,4 % случаев [52].

Ю. В. Корнеев с соавт. (2014), анализируя эффективность использования методики ускоренного культивирования МБТ ВАСТЕС 9050, установили, что у больных ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез на поздних стадиях чаще выделяли МБТ из крови, чем из мокроты (63 % против 22 %, соответственно). На ранних стадиях ВИЧ-инфекции выявление МБТ из мокроты наблюдалось чаще, чем из крови (14 % против 2 %, соответственно). Наиболее эффективным было исследование крови на МБТ при генерализованном туберкулезе множественных локализаций и диссеминированном туберкулезе (40 % и 18 % против 13 % и 5 %, соответственно). Положительные результаты выявления МБТ культуральным методом с использованием ВАСТЕС 9 050 были получены, в среднем, при исследовании крови – на 5–8 день, при исследовании мокроты – на 28–30 день [143]. Сходные данные представлены и другими авторами [225].

Учитывая недостаточно высокую чувствительность обнаружения МБТ в мокроте и промывных водах бронхов традиционными микробиологическими методами, предлагается обязательным обследование пациентов молекулярно-генетическими методами: выявление ДНК МБТ является достоверным лабораторным маркером наличия туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [173; 241; 281; 285].

По данным Ю. А. Никифоровой (2013) метод иммуноферментного анализа для определения противотуберкулезных антител не может быть рекомендован в качестве скрининга на туберкулез больных ВИЧ-инфекцией из-за повышенного антителообразования у больных ВИЧ-инфекцией [101].

Наращение эпидемии ВИЧ-инфекции отражается и на ситуации с лекарственно-устойчивым туберкулезом, что также связано с нарушениями

противотуберкулезного иммунитета [207; 210; 213; 214; 237]. Высокая частота множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза четко и прямо коррелирует с распространенностью ВИЧ-инфекции [40; 213; 236]. В настоящее время обе эти инфекции, туберкулез и ВИЧ, рассматриваются как спутники. Закономерность подобного сочетания объясняется, прежде всего, преимущественным распространением этих заболеваний среди одних и тех же контингентов: потребителей наркотических и психотропных веществ и асоциальных групп населения [88; 89; 100], часто прерывающих курс лечения [68]. Эти особенности ВИЧ-ассоциированного туберкулеза резко повышают эпидемиологическую опасность больных этой группы [68; 123; 179]. Повышенной опасности подвержены также работники медицинских учреждений [75; 76; 108].

О. Olowe et al. (2017) отметил, что туберкулез является второй по значимости причиной смерти от инфекционных заболеваний во всем мире. Случаи ко-инфекции ВИЧ/туберкулез составили 26,3 %. У 10 % из них был внелегочный туберкулез. Отказ от лечения в этой группе больных встречался чаще, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции (49,5 % против 32 %). Уровень смертности был выше, чем у лиц без ВИЧ [234].

По данным О. П. Фроловой, в Российской Федерации, среди причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных, туберкулез занимает первое место (34,5 %) уже с 2006 года [179; 180]. В Республике Башкортостан в 2012 г. от туберкулеза умерло 7,6 % больных ВИЧ-инфекцией [22].

Основной причиной смерти у 65,7 % ВИЧ-инфицированных, не получающих антиретровирусную терапию, являлся генерализованный туберкулез [8; 45]. Среди других, более редких заболеваний, авторы выделяют пневмоцистную пневмонию, криптококкоз, токсоплазмоз головного мозга, генерализованный микоз, лимфому головного мозга, цитомегаловирусную инфекцию [99]. Наиболее частыми причинами смерти в группе больных с ВИЧ-инфекцией в качестве сопутствующего заболевания, были хронический вирусный гепатит в цирротической стадии (42,9 %) и септический эндокардит, которые диагностировали, преимущественно, у социально дезадаптированных

пациентов: больных алкоголизмом или потребителей инъекционных наркотиков. При оценке краткосрочной летальности выяснилось, что от 21 до 29 % больных в разные годы умерли на 1–3-и сутки с момента поступления, что было связано с их крайне тяжёлым состоянием [8].

Л. В. Пузыревой с соавт. (2017) проведен анализ 591 случая летального исхода у пациентов противотуберкулезного диспансера в зависимости от гендерной принадлежности и наличия ВИЧ-инфекции. Доля пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекция/туберкулез составила 38,4 % с абсолютным преобладанием мужчин среди умерших (82,2 %). Выявлено, что у лиц, умерших от ВИЧ-инфекции, чаще регистрировали диссеминированный и милиарный туберкулез, а у пациентов без ВИЧ-инфекции – фиброзно-кавернозный и инфильтративный туберкулез. Влияние гендерных различий на структуру форм туберкулеза не выявлено. Генерализация туберкулеза достоверно чаще развивалась у больных с ВИЧ-инфекцией, причем у лиц мужского пола поражения были более тяжелыми с большей частотой менингоэнцефалитов. У лиц с ко-инфекцией причиной смерти являлось прогрессирование заболевания на фоне отсутствия АРВТ в подавляющем большинстве случаев, независимо от гендерной принадлежности [7].

S. Pati et al. (2017) утверждают, что распространенность мультиморбидности у пациентов с ВИЧ-инфекцией составила 47,7 %. Среди самых частых в ряду множества хронических заболеваний были : туберкулез (28,4 %), заболевания желудочно-кишечного тракта (7,1 %), поражения нервной системы (5,1 %), артериальная гипертензия (2,5 %). Оппортунистические инфекции имели 48,7 % больных, из них: 36 % – бактериальные, 25 % – грибковые, 21 % – вирусные [275].

Интересно, что по данным M. Matonintshi et al. (2017), большинство больных с острой анемией имели туберкулез, причем внелегочные локализации встречались чаще. Предпочтительными для диагностики туберкулеза методами были: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и перикарда, молекулярно-генетические методы обнаружения ДНК МБТ

в мокроте пациента [310].

Е. С. Скворцова с соавт. (2016) установили, что язвенная болезнь диагностируется у 20,5 % пациентов с инфильтративным туберкулезом легких и у 19,5 % ВИЧ-инфицированных в стадии СПИДа, страдающих инфильтративным туберкулезом легких, предъявляющих жалобы диспепсического характера. Для мультиморбидного сочетания туберкулеза легких, ВИЧ-инфекции и язвенной болезни желудка характерно бессимптомное начало туберкулеза, доминирование в клинической картине астенического синдрома, проявлений желудочной и кишечной диспепсии, похудения (в 2–4 раза чаще, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции), менее выраженный деструктивный процесс в легочной ткани (в 2 раза реже, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции). *H. pylori* является этиологическим фактором язвенной болезни у 62,5 % пациентов с инфильтративным туберкулезом легких и у 58,7 % ВИЧ-инфицированных в стадии СПИДа, страдающих туберкулезом легких. Сочетание *H. pylori*-негативной язвенной болезни и инфильтративного туберкулеза легких отличается достоверно более неблагоприятным прогнозом, по сравнению с коморбидностью *H. pylori*-позитивной язвенной болезни и инфильтративного туберкулеза легких [146].

T. Oni et al. (2017) установили, что заболеваемость сахарным диабетом растет в странах, где туберкулез и ВИЧ-инфекция остаются серьезными проблемами, угрожая усилиям по борьбе с туберкулезом. В поперечном исследовании с включением 414 больных туберкулезом и 438 лиц, не имеющих туберкулеза, при многофакторном анализе диабет ассоциировался с туберкулезом (OR = 2,4; 95 % ДИ 1,3–4,3; $p = 0,003$) с 14 % удельной долей риска. Это ассоциация оставалась значительной среди ВИЧ-инфицированных лиц (OR = 2,4; 95 % ДИ 1,1–5,2, $p = 0,03$) [304].

По результатам А. А. Поповой (2010), у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом до начала терапии отмечается снижение относительных и абсолютных показателей CD4-лимфоцитов в сравнении со значениями здоровых лиц и группой больных туберкулезом, однако при применении эффективной

комплексной антиретровирусной и противотуберкулезной терапии отмечается увеличение уровня относительных и абсолютных значений CD4-лимфоцитов [126]. Наиболее информативными показателями эффективности, проводимой антиретровирусной и противотуберкулезной терапии у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом является увеличение доли CD8-лимфоцитов, несущих маркер CD57 и CD28 и снижение экспрессии CD38 CD8-лимфоцитами [126].

1.5 Эффективность лечения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией на современном этапе и факторы, оказывающие влияние на исход заболевания

Показатели эффективности лечения впервые выявленных больных, определяемые по критериям закрытия полостей распада и прекращения бактериовыделения, снизившись в начале 90-х годов [201], стабилизировались на рубеже XX–XXI веков на уровне 62–63 % и 73–74 %, соответственно [2; 48; 60; 199; 200].

Существенной динамики показателей излечения туберкулеза в 2010–2013 годах не произошло [104]. Эффект наличия противотуберкулезных препаратов закончился, существенно не меняется степень влияния хирургических методов на излечение туберкулеза [60; 95; 97; 200; 201].

Дальнейшему повышению эффективности лечения также препятствует сопутствующая патология, имеющая значительный удельный вес среди больных туберкулезом, в том числе ХОБЛ, гепатиты, язвенная болезнь, эндокринная патология [16; 39; 154; 162; 186], а также вынужденные перерывы в лечении из-за побочного действия препаратов или непереносимости их больными [83; 262]. По данным разных авторов частота нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты колеблется от 5 % до 61 % [30; 31; 48; 59; 82; 192].

Существенно снижает эффективность лечения и поддерживает бациллярное ядро среди населения доля больных, прерывающих лечение и уклоняющихся от

него. Удельный вес числа пациентов, прерывающих химиотерапию, по данным разных авторов, колеблется от 7 до 30 % [48; 64; 69; 76; 137].

Прерывание лечения пациентами – следствие сочетания целого ряда причин [137]. Одна из важнейших причин прерывания курсов химиотерапии пациентами – низкая приверженность к длительной терапии, с одной стороны [32; 84] и, с другой стороны, недостаточный контроль за организацией лечения больных туберкулезом со стороны медицинских работников [196].

Сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза требует особого подхода к ведению пациентов [5; 239; 240; 242; 256]. При организации лечения этой категории пациентов необходимо учитывать наличие целого ряда вторичных и сопутствующих заболеваний и, соответственно, необходимость назначения большого количества лекарственных средств, учитывать взаимодействие препаратов [47; 60; 84; 109; 206].

Эффективность лечения сочетанной патологии туберкулез и ВИЧ-инфекция была изучена многими учеными, при этом результаты исследований зачастую противоречивы [202]. Большинство авторов считают, что лечение туберкулеза у ВИЧ-позитивных больных на ранних стадиях ВИЧ-инфекции имеет столь же высокую эффективность, как и у ВИЧ-отрицательных пациентов [46; 232], хотя риск развития рецидивов у этих пациентов высок и растет пропорционально уменьшению длительности основного курса химиотерапии [232; 246].

Другие авторы отмечают, что исходы лечения значительно хуже у ВИЧ-позитивных пациентов, уровень летальности среди них составляет 45 %, летальность больных туберкулезом без ВИЧ – 0,5–6,2 % [46; 308; 309]. Зайцева Е. В. с соавт. установили, что у 40,4 % больных ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез первого года наблюдения протекал неблагоприятно [37]. При этом авторы утверждают, что у 41,3 % больных, в результате проведения адекватного курса противотуберкулезной терапии, было достигнуто клиническое излечение, несмотря на то, что лечение в большинстве случаев осложнялось наркозависимостью [37].

По данным В. Н. Зиминной, прогрессирование ВИЧ-ассоциированной

иммуносупрессии влечет за собой прогрессирование туберкулезного процесса со склонностью к генерализации с поражением множественных органов и систем [46; 204; 205]. Лечение генерализованного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных является нелегкой задачей. Показатели летальности ВИЧ-инфицированных с внелегочным и генерализованным туберкулезом существенно превышают таковые у ВИЧ-инфицированных больных с легочной локализацией туберкулезного процесса [58]. Применение до 5–6 противотуберкулезных препаратов в максимально переносимых дозах не дает положительного эффекта, приводя к летальному исходу за короткий промежуток времени. Средний срок пребывания таких больных от момента выявления генерализованного туберкулеза до развития летального исхода составляет 21 день [28; 116]. Однако присоединение к противотуберкулезной антиретровирусной терапии внушает определенные надежды на повышение эффективности лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных с генерализованными формами туберкулеза [47; 116; 216; 261].

На фоне длительной антиретровирусной терапии при восстановлении иммунитета специфический процесс вновь приобретает в значительном числе случаев черты вторичного туберкулеза с типичной клинико-рентгенологической картиной [21; 224].

Лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, в зависимости от уровня иммуносупрессии, остается недостаточно изученной проблемой. Авторами приводятся различные показания для начала антиретровирусной терапии, рекомендуются различные сроки назначения АРВТ, в зависимости от химиотерапии туберкулеза, длительность основного курса химиотерапии туберкулеза [46; 60; 91; 301; 313], показания для лечения сопутствующей патологии, наиболее частой из которых является хронический вирусный гепатит [102].

И. В. Рыманова с соавт. (2015), оценивая результаты лечения 70 больных туберкулезом, сочетанным с IV стадией ВИЧ-инфекции, установили, что результаты комплексного лечения больных имели существенные различия и

зависели от исходного состояния иммунодефицита. Наиболее низкая эффективность лечения и высокая летальность отмечены у пациентов с количеством CD4⁺-лимфоцитов в крови менее 100 клеток/мкл. Раннее применение АРВТ оказывает определенный положительный эффект в виде увеличения CD4⁺-лимфоцитов в крови и появления тенденции к уменьшению летальных исходов даже у этой группы пациентов [124].

Ведущие эксперты по вопросам ВИЧ-инфекции отмечают, что лечение активного туберкулеза всегда клинически и прогностически более важно, чем лечение ВИЧ-инфекции [42; 116; 180; 249].

Однако, диагноз туберкулеза не должен быть препятствием для назначения АРВТ пациентам с поздними стадиями ВИЧ-инфекции [46; 60]. Несмотря на то, что таким пациентам показано одновременное лечение обеих инфекций, сначала рекомендуется начать лечение туберкулеза и отложить АРВТ хотя бы на 2 недели. Если противотуберкулезные препараты хорошо переносятся, можно начинать АРВТ. Такие больные должны находиться под медицинским наблюдением, поскольку у них высок риск развития СВИС и тяжелых побочных реакций на комбинированную терапию [13; 65; 273; 294; 298]. При условии развития туберкулеза на фоне АРВТ, ее продолжают и, при необходимости, корректируют с учетом совместимости антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов [17; 46; 203; 312]. Некоторые специалисты рекомендуют отложить АРВТ до завершения основного курса лечения туберкулеза [255].

С. А. Быков, А. И. Быкова (2013) в ходе ретроспективного исследования с включением 60 пациентов, получавших АРВТ и противотуберкулезную терапию не менее 6 месяцев, установили, что на фоне проводимой комплексной терапии (АРВТ и ПТП) при приеме невирапина отмечено появление сыпи (4 %) и проявлений гепатотоксичности (8 %), эфавиренза – нарушение функции ЦНС (бессонница, головокружение, галлюцинации – 10 %). При приеме энфувертида значительных побочных эффектов со стороны внутренних органов не выявлено, но в 30 % случаев отмечены местные реакции (боль и дискомфорт в месте инъекции), несмотря на которые 95 % пациентов продолжили лечение.

В комплексном лечении больных с ко-инфекцией (ВИЧ-инфекция и туберкулез) схемы терапии с использованием энфувертида показали более высокую иммунологическую эффективность и безопасность, что свидетельствует о целесообразности использования энфувертида в схемах АРВТ в случае исходно низкого уровня CD4⁺-лимфоцитов (менее 100 кл/мкл), а также с целью минимизации побочных эффектов комплексной терапии (АРВТ и ПТП) [17].

Хирургическое лечение туберкулеза у пациентов с сочетанной патологией проводится лишь в ограниченном количестве случаев и не оказывает существенного влияния на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу [67; 98].

Большинство умерших от вторичных заболеваний больных ВИЧ-инфекцией погибли от туберкулеза. Летальность от туберкулеза и связанных с ним причин у больных ВИЧ-инфекцией крайне высока и колеблется, по данным разных авторов, от 22 % до 50 % [180; 181; 203]. При этом лечение и профилактику туберкулеза и одновременно лечение ВИЧ-инфекции и туберкулеза получали не все нуждающиеся пациенты. В связи с этим, сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции сегодня становится одной из важнейших проблем отечественной фтизиатрии [180].

Известно, что наиболее значимым предиктором выживаемости является степень иммуносупрессии. Однако степень иммунодефицита не является единственным предопределяющим исход лечения фактором. Неэффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, по данным литературы, также связана с длительностью течения ВИЧ-инфекции, предшествующим получением противотуберкулезных препаратов, сочетанным поражением трех и более органов [103], а также высоким уровнем коморбидности и социальной дезадаптацией, препятствующими проведению длительного полноценного курса лечения [14; 62; 89; 181]. Учитывая ряд общих проблем, связанных с особенностями лечения больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, необходимость создания специализированных отделений для лечения данной категории больных не раз обсуждалась в различных публикациях. В. В. Охтяркина с соавт. (2013),

анализируя опыт организации специализированного отделения для лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Челябинской области, отмечают, что положительными моментами были: возможность отработать тактику взаимодействия противотуберкулезной службы и СПИД Центра, выработать алгоритмы ведения данной категории пациентов. Авторы подчеркивают, что модели оказания стационарной помощи пациентам с ко-инфекцией определяются, прежде всего, числом лиц с сочетанной патологией и требуют наличия соответствующей материально-технической базы противотуберкулезного учреждения и подготовленных врачей-специалистов во фтизиатрической службе и СПИД Центре [115].

А. Т. Kefale, Y. K. Anagaw (2017) выяснили, что успешным курс химиотерапии туберкулеза был у 30,3 % больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. По их мнению, независимыми предикторами неудачи лечения были III, IV стадия ВИЧ-инфекции (по классификации ВОЗ). Напротив, выделение МБТ методом простой бактериоскопии с окраской мазка по методу Циля – Нельсона было предиктором благоприятного исхода [296].

А. М. Viegasetal (2017) определяли наличие взаимосвязи между результатами курса химиотерапии, приверженностью к лечению и поведенческими характеристиками пациентов, получавших ПТП с фиксированными дозами. Анализ показал наименьшую приверженность к лечению и низкие результаты курса химиотерапии у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией и алкоголизмом, причем вероятность отрыва от лечения в первые месяцы химиотерапии была выше, чем в последующие месяцы. Авторы доказали, что обучение пациентов имело большое значение – чем лучше пациенты понимали цель лечения, тем лучше был исход [217].

R. O. Silva Escada et al. (2017) в ретроспективном исследовании с включением 310 больных с ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом, начавших АРВТ в течение 180 и менее дней после выявления туберкулеза, установили, что вероятность летального исхода, рассчитанная с использованием модели Кокса, составила 13 %. Факторами, ассоциированными с наступлением

летального исхода, были: уровень CD4+-лимфоцитов ≤ 50 кл/мкл, наличие дыхательной недостаточности и диссеминированный туберкулез [271].

В. Karo et al. (2017) проанализировали результаты обследования 10 671 больного ВИЧ-инфекцией (в том числе – 139 пациентов, у которых развился туберкулез), получавших АРВТ. Анализ показал, что восстановление показателей иммунограммы (в частности – количества CD4+ клеток) у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом на фоне АРВТ происходит медленнее, чем в группе сравнения, что требует назначения профилактического лечения ПТП пациентам с ВИЧ-инфекцией при замедленном восстановлении количества CD4 + клеток на фоне АРВТ [253; 258; 260].

М. С. Engelbreht et al. (2017) проведен ретроспективный анализ случаев неудач в лечении туберкулеза у 66 940 впервые выявленных больных. ВИЧ-инфекция была установлена у 61 % пациентов, включенных в исследование. По мнению авторов, основными факторами риска неудачи в лечении ВИЧ-ассоциированного туберкулеза были: мужской пол, возраст старше 65 лет и более, низкий уровень CD4+ клеток (менее 350 кл/мкл) [311].

Y. Kebede et al. (2017) выявили, что сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции и развитие менингита являлись основными причинами смерти у взрослых в связи с чем, по их мнению, большое значение имеют своевременное выявление этих заболеваний, улучшение результатов лечения, разработка и применение эффективных программ борьбы с туберкулезом с учетом местных условий [305].

О. J. Adejumo et al. (2017) ретроспективно оценивали факторы, связанные с развитием ко-инфекции ВИЧ/туберкулез и эффективностью лечения у 334 больных туберкулезом, выделяющих лекарственно-чувствительные штаммы МБТ. Доля ко-инфекции ВИЧ/туберкулез составила 21,6 %. Авторы полагают, что факторами, способствующими развитию ко-инфекции, являются: возраст старше 40 лет, мужской пол. Неблагоприятное течение ко-инфекции и низкие результаты основного курса лечения связаны с наличием генерализованных и внелегочных форм туберкулеза, наличием рецидивов болезни [246].

О. Oladimeji et al. (2016) изучены социально-демографические

характеристики и дана оценка психосоциального благополучия у 98 пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, получивших длительный курс лечения в стационаре. Средний возраст пациентов – $(36,1 \pm 11,9)$ лет, мужчин – 63 %, женщин – 37 %. Средняя продолжительность стационарного лечения составила $(4,5 \pm 1,9)$ месяцев. Авторами установлено, что лица женского пола имели больше психосоциальных проблем, чем пациенты-мужчины. Наиболее распространенными проблемами были: озабоченность пациентов, что в окружении узнают об их тяжелой, с возможно, неблагоприятным прогнозом, формой болезни (70 %); изоляция от семьи (72 %); невозможность выполнять обычные профессиональные и общественные обязанности (75 %). Респонденты, которых поддерживала семья во время стационарного лечения, имели меньшее количество психосоциальных проблем, чем те, поддержка которых осуществлялась третьими лицами [247].

A. M. Teklu et al. в продольном исследовании проведен анализ выживаемости больных с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез в сравнении с группой больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции и детерминант выживаемости. В исследование было включено 3 889 пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых диагноз туберкулеза был подтвержден в 335 (9 %) случаев. Авторы отметили, что факторами, связанными с развитием летального исхода у пациентов с ко-инфекцией, являлись сроки выявления туберкулеза (менее 2 месяцев от начала АРВТ) и мужской пол [244].

Таким образом, лечение пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом представляет собой задачу, сложность которой обусловлена необходимостью выбора безопасной для пациента комбинации антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов, высокой частотой побочных реакций на отдельные препараты и их сочетания, высокой стоимостью лечения, риском прогрессирования туберкулеза при развитии синдрома восстановления иммунитета (СВИС) [8; 11; 14; 30; 41; 65; 134; 223; 229]. Именно высокий риск развития СВИС у пациента с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом диктует необходимость поиска средств и методов лечения, которые могли бы

стабилизировать состояние пациента и препятствовать дальнейшему прогрессированию иммуносупрессии до назначения антиретровирусной терапии.

Перспективными представляются попытки использования при лечении ВИЧ-инфекции препаратов других групп, которые могли бы применяться как самостоятельные, так и в сочетании с уже известными противовирусными средствами [105; 133].

В данном контексте интересны имеющиеся в литературе данные о целесообразности применения препаратов натриевой соли ДНК в терапии больных ВИЧ-инфекцией [42; 105; 133] и туберкулеза [85; 114; 194; 319]. Результаты исследований демонстрируют регулирующее действие препаратов, основанное на коррекции нарушенной продукции интерферонов и устранении агрессивного влияния вирусов на окружающие клетки. Показано, что препараты действуют на патогенетические звенья развития вирусной инфекции, обеспечивая снижение вирусной нагрузки.

В 2016 г. Корецкой Н. М. с соавторами опубликованы результаты использования препарата дезоксирибонуклеата натрия с железом комплекс (ферровира) в комплексной терапии у 5 пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией [54]. Положительные результаты исследования требуют дальнейших исследований в данном направлении.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, проблема туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией очевидна. Сходство отдельных звеньев патогенеза, вовлечение в эпидемиологический процесс лиц из одних и тех же групп риска обуславливают крайне неблагоприятное развитие сочетанной эпидемии.

Анализ литературных источников свидетельствует, что ВИЧ-инфекция на поздних стадиях является наиболее серьезным фактором риска развития туберкулеза, а туберкулез у этой категории пациентов, в свою очередь, имеет особенности клинической картины. Атипичность клинических проявлений туберкулеза и сложность ведения таких пациентов дают высокую летальность этой категории пациентов.

В работах разных авторов выделен целый ряд признаков, которые могут рассматриваться как предикторы неблагоприятного исхода туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией: длительность ВИЧ-инфицирования свыше 5 лет, поражение ЦНС у ранее получавших противотуберкулезные препараты пациентов, вовлечение в специфический процесс лимфатической системы, низкий уровень CD4+ клеток и выраженные воспалительные сдвиги в периферической крови, сочетанное поражение 3 и более органов, лекарственная устойчивость МБТ. Неэффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией также связана с низкой приверженностью к лечению данной категории пациентов.

Основной причиной смерти ВИЧ-инфицированных в последнее время является генерализованный туберкулез. Отмечается высокий показатель краткосрочной летальности среди больных сочетанными формами.

В настоящее время длительность основного курса лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на «поздних» стадиях окончательно не определена, но доказано, что она должна быть не менее 9 месяцев. В литературе отмечена важная проблема – комбинированной (противотуберкулезной и антиретровирусной) терапии больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией. Опыт лечения этой категории больных в мире недостаточен, отсутствуют данные о наиболее рациональных режимах химиотерапии, противоречивы сведения о побочных реакциях и эффективности лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции, что требует проведения дальнейших исследований по этой сложной и актуальной теме.

Современные особенности туберкулеза, изменение закономерностей развития эпидемического процесса, обусловленные распространением ВИЧ-инфекции и, соответственно, сочетанной патологии, повышают целесообразность дальнейших исследований в направлении поиска новых путей повышения эффективности лечения и диспансерного наблюдения за данной категорией пациентов, особенно в регионах с интенсивным распространением инфекции, каким является и Омская область.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Настоящее исследование было направлено на выделение предикторов неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и поиск возможных путей оптимизации ведения данной категории больных.

Работа выполнена на кафедре фтизиатрии и фтизиохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России), на базе Казенного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4», в 2012–2016 гг. Исследование проводилось в соответствие с положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Сеул, Корея, октябрь 2008 г.) с учетом пояснительных записок к параграфам 29 (Вашингтон, 2002 г.) и 30 (Токио, 2004 г.), план исследования был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 58 от 14.11.2013 г.).

Организационный этап предполагал отбор пациентов (случаев) и распределение их в исследовательские группы. Для этого ретроспективно были проанализированы все случаи стационарного лечения в КУЗОО «КПТД № 4» за период с 2001 по 2013 гг. включительно, выделен 381 случай лечения пациентов с сочетанием активного туберкулеза и ВИЧ-инфекции. На рисунке 1 представлен динамический ряд числа случаев стационарного лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в КУЗОО «КПТД №4» с полиномиальной линией тренда. Величина достоверности аппроксимации $R^2 = 0,8497$, что свидетельствует об удовлетворительном совпадении расчетной линии с данными (рисунок 1).

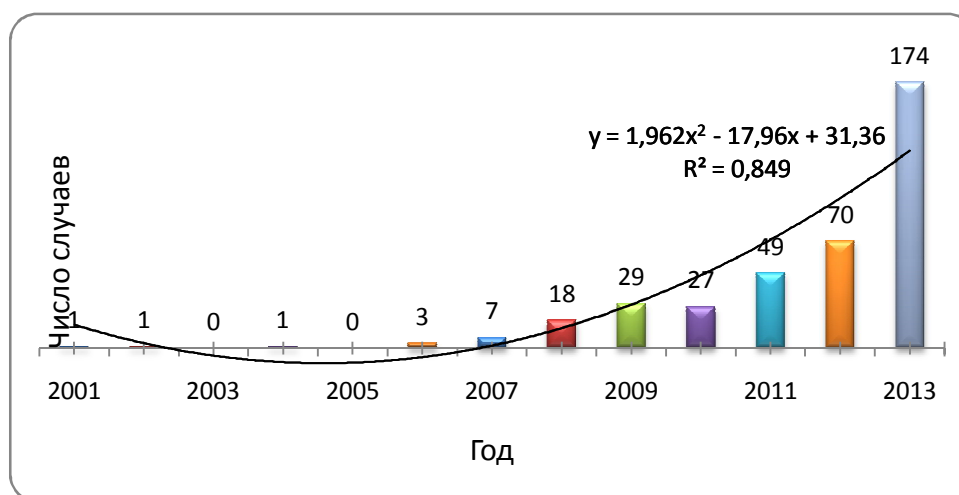


Рисунок 1 – Число случаев стационарного лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции с 2001г. по 2013 г. в КУЗОО «КПТД № 4», с полиномиальной линией тренда

Случаи сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции были включены в ретроспективное исследование, дизайн которого представлен на рисунке 2, согласно *критериям включения*:

- 1) подтвержденный диагноз активного туберкулеза в соответствии с приказом Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [106];
- 2) подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции в соответствии с приказом МЗ и медицинской промышленности РФ от 16.08.1994 г. № 170 «О мерах по совершенствованию профилактики и лечения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации»[121; 128];
- 3) лечение в стационаре;
- 4) возраст от 18 лет;
- 5) наличие информированного согласия пациента.

Критерии исключения:

- 1) перевод пациента для продолжения курса химиотерапии в другое лечебное учреждение;
- 2) клиническое излечение туберкулеза;

- 3) туберкулез сомнительной активности;
- 4) отсутствие информированного согласия пациента.

На каждый случай стационарного лечения, включенный в исследование, заполняли индивидуальную регистрационную карту, данные из которой заносили в электронную базу данных. Сбор данных осуществляли путем выписки сведений из медицинской документации пациентов: история болезни туберкулезного больного (учетная форма № 3 туб), карта лечения больного туберкулезом (учетная форма № 01-ТБ/у), медицинская карта больного туберкулезом (учетная форма № 081/у). Персональные данные больных были обезличены.

Все случаи стационарного лечения, в зависимости от их исхода, были разделены на 2 группы: первую (основную) составили 242 случая с неблагоприятным исходом курса стационарного лечения, вторую (группу сравнения) – 139 случаев с благоприятным исходом.

Критериями неблагоприятного исхода являлись:

- отсутствие динамики в результате проведенного лечения: сохраняющееся бактериовыделение для случаев с бактериовыделением, отсутствие клинико-рентгенологической динамики для случаев без бактериовыделения, отсутствие клинического эффекта при внелегочных локализациях туберкулеза (160 случаев);
- летальный исход (80 случаев);
- прогрессирование процесса на фоне лечения (2 случая).

Критериями благоприятного исхода являлись: прекращение бактериовыделения, положительная клинико-рентгенологическая динамика для случаев без бактериовыделения, положительная клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика при внелегочных процессах.

Для решения первой задачи проводили открытое ретроспективное сравнительное исследование, в ходе которого анализировали результаты общеклинических, рентгенологических, бактериологических, иммунологических методов, осуществляли отбор факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения.

На *втором этапе*, на основе полученных результатов, были выделены предикторы неблагоприятных исходов стационарного этапа лечения туберкулеза в сочетании ВИЧ-инфекцией.

На *третьем этапе* (решение 2-й задачи) была разработана бинарная логистическая модель прогнозирования исхода стационарного этапа лечения и на ее основе создана «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией».

На *четвертом этапе* (решение 3-й задачи) проведено открытое проспективное когортное исследование (дизайн которого изображен на рисунке 3) с целью оценки эффективности использования препарата дезоксирибонуклеата натрия с железом комплекс (ферровир) в составе комплексной терапии пациентов ВИЧ/туберкулез.

Ферровир – дезоксирибонуклеат натрия с железом комплекс, относится к фармакологической группе противовирусных средств. Проявляет противовирусное действие в отношении РНК- и ДНК-содержащих вирусов. При курсовом применении ферровира в составе комплексной терапии ВИЧ-инфекции отмечается повышение уровня CD4+-лимфоцитов в крови (сохраняется в течение 1–1,5 мес. после окончания курса лечения). Одновременно снижается вирусная нагрузка в организме, выражающаяся в снижении концентрации РНК ВИЧ в сравнении с исходным уровнем. Выпускается в виде раствора для внутримышечных инъекций, во флаконах по 5 мл, содержащих 15 мг/мл препарата. Зарегистрирован в регистре лекарственных средств Российской Федерации, регистрационный номер ЛСР № 000630/01, 2006-12-08 (Техномедсервис, Россия) [139]. Пациентам 1А группы ферровир назначали по схеме: 5 мл 2 раза в день, внутримышечно, в течение 2 недель.

На *пятом этапе* (решение 4-й задачи) проведено сравнительное изучение личностных особенностей пациентов с помощью стандартизованной тестовой методики – многофакторного личностного опросника Р. Кеттелла [144], на основе результатов которого разработаны основные приемы работы медицинского персонала с пациентами, с целью повышения приверженности к лечению [144].

В работе использованы Российская клиническая классификация туберкулеза, утвержденная приказом Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 [106], Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [77], Российская классификация ВИЧ-инфекции [121].

Всем больным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, включенным в исследование в соответствии с основными положениями приказа Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», а также – с «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания» и «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» был назначен курс противотуберкулезной химиотерапии [106; 173; 174; 175]. Подробная характеристика курса химиотерапии туберкулеза у пациентов в группах сравнения представлена в п. 3.5., особенности антиретровирусной терапии, соответственно – в п. 3.4.

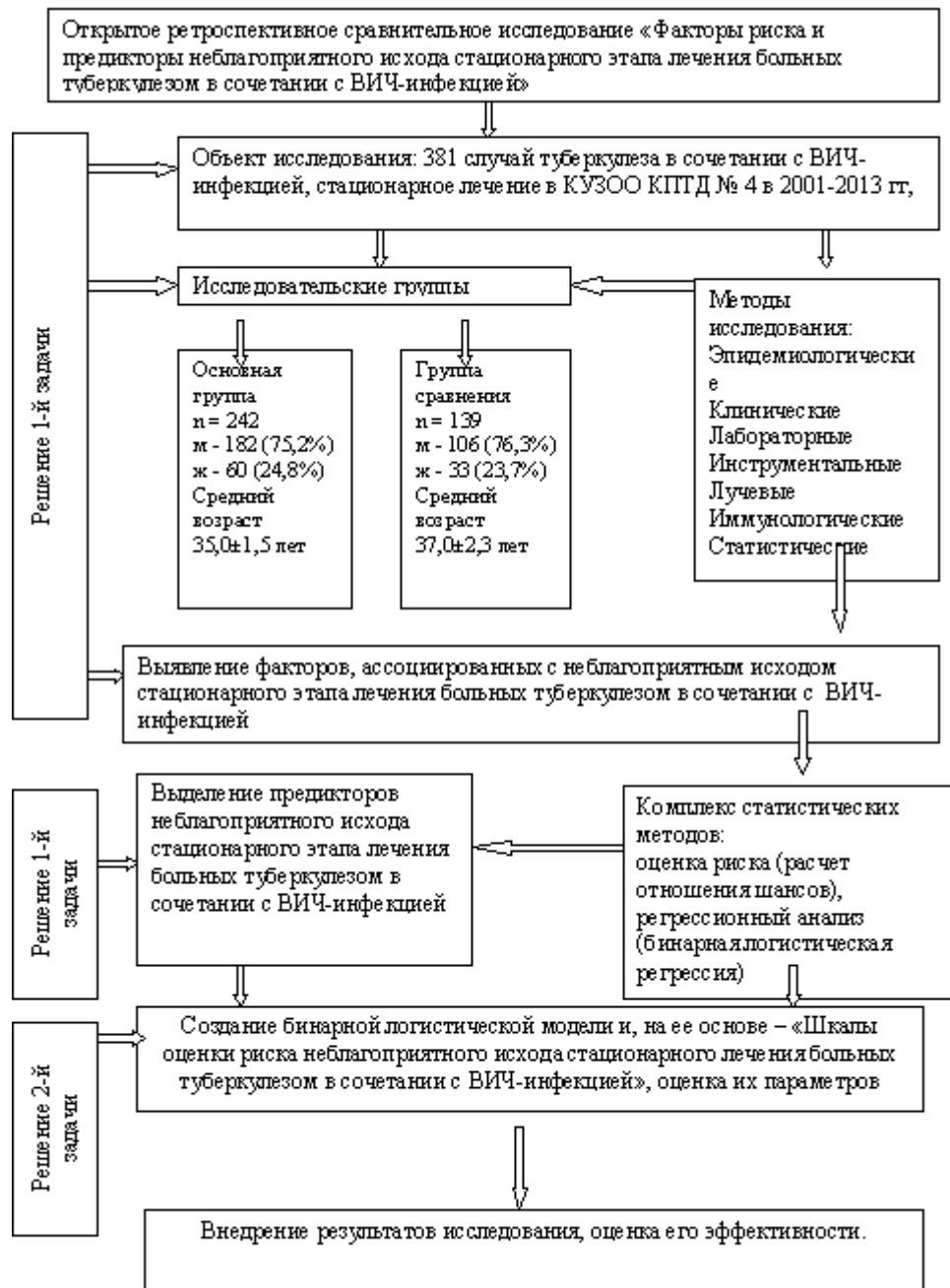


Рисунок 2 – Дизайн исследования, 1 часть

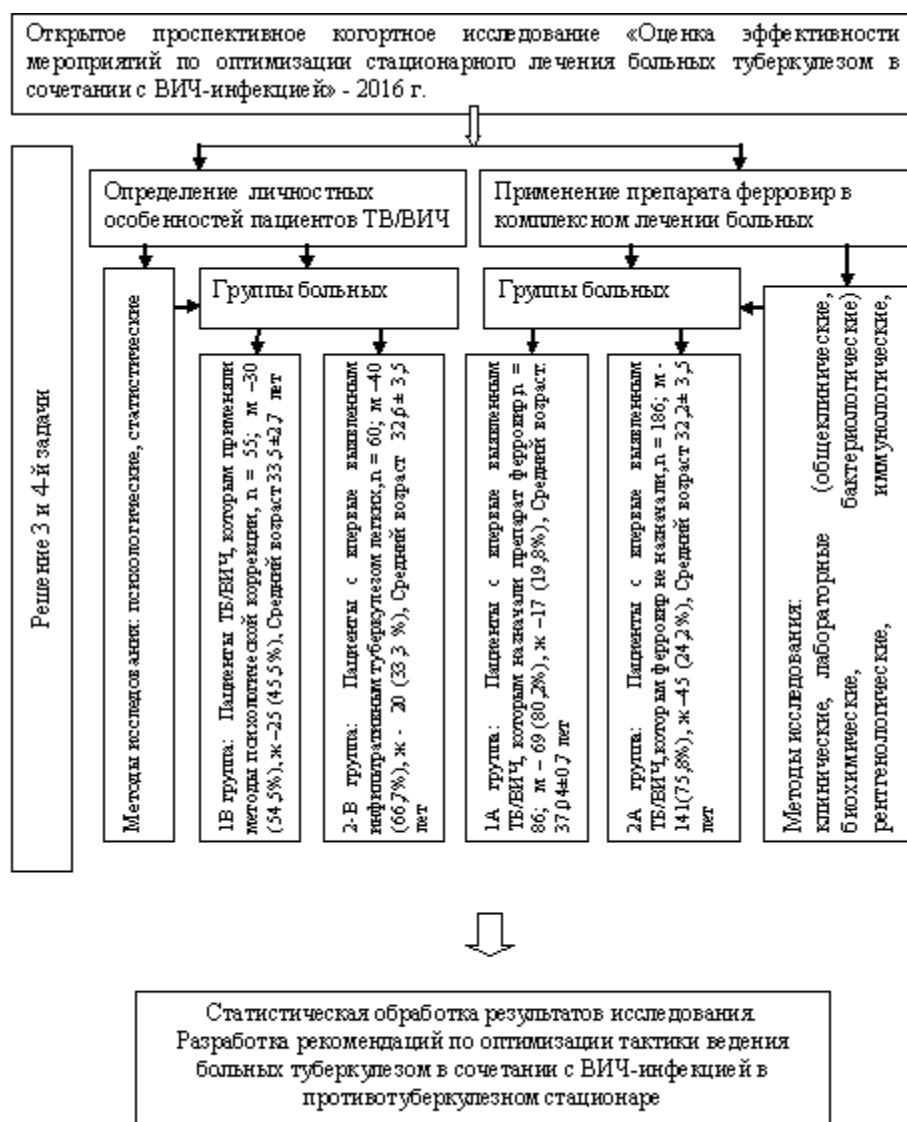


Рисунок 3 – Дизайн исследования, 2 часть

2.2 Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Всего на 1 этапе исследования проанализирован 381 случай стационарного лечения. Из числа исследуемых случаев мужчины составили – 300 человек (78,7 %) и женщины 81 человек (21,3 %). Средний возраст пациентов в анализируемых случаях стационарного лечения составил $(34,2 \pm 0,18)$ года: у мужчин – $(35,2 \pm 0,81)$ лет, у женщин – $(30,4 \pm 0,58)$ лет. Большую часть пациентов – 299 (78,5 %) составляли лица до 40 лет.

Факт пребывания в ИТУ отмечался у 160 пациентов (41,9 %). Основная часть пациентов – 270 (70,9 %) – проживали в городе, лицами БОМЖ являлись

51 (13,4 %) больной. Не имели постоянного дохода 296 (77,7 %) человек, 32 (8,4 %) – работали, 51 (13,4 %) – являлись инвалидами, 2 пациента – учащимися колледжа. Диагноз хронического алкоголизма подтвержден врачом-наркологом у 167 (43,8 %) больных, наличие зависимости от наркотических и психотропных веществ выявлено у 284 (74,5 %), из них активными потребителями инъекционных наркотиков были 156 (40,9 %). Инфицирование ВИЧ парентеральным путем было установлено в 274 случаях (71,9 %), половым путем – в 40 (10,5 %), путь инфицирования не установлен в 17,6 % случаев. Одновременно туберкулез и ВИЧ-инфекция выявлены у 143 (37,5 %) пациентов, после диагностики ВИЧ-инфекции диагноз туберкулеза установлен у 154 (40,4 %), у лиц, уже состоявших под наблюдением по поводу туберкулеза ВИЧ-инфекция была подтверждена у 84 (22,1 %) пациентов. В ходе сбора и анализа данных, нами была отмечена тенденция снижения удельного веса выявления ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом и увеличения случаев туберкулеза, диагностированного у ранее инфицированных ВИЧ (рисунок 4).

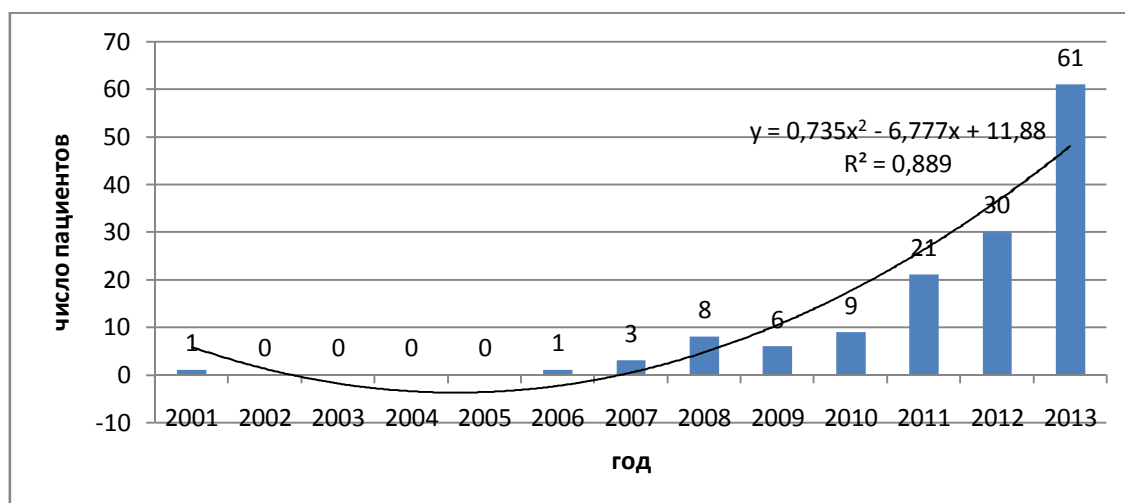


Рисунок 4 – Число случаев выявления туберкулеза у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией, из числа находящихся на стационарном лечении в КУЗОО «КПТД № 4» в 2001–2013 гг. с полиномиальной линией тренда

На рисунке 4 представлен динамический ряд числа случаев выявления туберкулеза у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией, из числа находящихся на стационарном лечении в КУЗОО «КПТД №4» в 2001–2013 гг. с полиномиальной линией тренда. Величина достоверности аппроксимации $R^2 = 0,8896$, что свидетельствуют о хорошем совпадении расчетной линии с данными [182].

У пациентов, включенных в исследование, были установлены следующие стадии ВИЧ-инфекции: 2А – 22 (5,8 %) случая, 2Б-39 (10,2 %), 2В-15 (3,9 %), 3–67. (17,6 %), 4А-140 (36,7 %), 4Б-56 (14,7 %), 4В-11 (2,9 %), без уточнения стадии – 31 (8,2 %) случай. Отсутствовали данные о стадии ВИЧ-инфекции на момент начала лечения в стационаре в 31 (8,1 %) случае.

Изолированный туберкулез органов дыхания отмечен в 320 (83,9 %) случаях. Генерализованный туберкулезный процесс с поражением 2 и более органов и систем у пациентов с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция диагностирован в 52 (13,7 %) случаях. Изолированные внелегочные локализации туберкулеза встречались в 9 (2,4 %) случаях – 7 – туберкулез ЦНС, по 1 случаю – туберкулез гениталий у женщин и туберкулез костей.

В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания (372) у пациентов, включенных в исследование, преобладал туберкулез легких – 347 (93,1 %), более половины из них составил инфильтративный туберкулез – 195 (56,2 %) случаев. Отмечено значительное количество остропрогрессирующих форм туберкулеза легких: диссеминированный туберкулез – 45 (12,9 %), милиарный – 8 (2,3 %), казеозная пневмония – 12 (3,5 %), удельный вес которых, в общем, составил 18,7 %. Бактериовыделение зарегистрировано в 259 (74,6 %) случаев, при этом та или иная форма лекарственной устойчивости была выявлена в 157 (60,6 %), множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) составила 130 (82,2 %). Распад легочной ткани наблюдали в 218 (62,8 %) случаев.

Структура клинических форм туберкулеза при разных стадиях ВИЧ-инфекции была следующей:

- у пациентов со 2–3 стадиями ВИЧ-инфекции (143 случая) генерализованный туберкулез был установлен в 5 (3,5 %), туберкулез органов дыхания – в 136 (95,1 %). Из них 7 (4,9 %) случаев составил экссудативный плеврит, туберкулез легких – 129 (90,2 %); внелегочный туберкулез был выявлен у 2 пациентов: туберкулез женских половых органов и костно-суставной. В структуре туберкулеза органов дыхания преобладал инфильтративный туберкулез – 77 (56,6 %); очаговый туберкулез был диагностирован у 7 (5,1 %) больных с туберкулезом органов дыхания, фиброзно-кавернозный туберкулез – у 25 (18,4 %), диссеминированный туберкулез – у 7 (5,1 %), казеозная пневмония – у 4 (2,9 %), туберкулома легких – у 5 (3,7 %), милиарный – у 2 (1,5 %), кавернозный и цирротический туберкулез легких – по 1 случаю;

- у пациентов с 4А-4В стадиями ВИЧ-инфекции (207) диагноз генерализованного туберкулеза был подтвержден в 46 (22,2 %) случаях, туберкулез органов дыхания диагностирован у 155 (74,9 %) больных, в том числе туберкулез легких – у 147 (71 %); изолированный внелегочный туберкулез выявлен в 6 (2,9 %) случаях (все случаи составил туберкулез ЦНС и мозговых оболочек). В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания также преобладал инфильтративный туберкулез легких – 80 (51,6 %), доля которого была несколько меньше, чем у пациентов с 2–3 стадиями ВИЧ-инфекции. Очаговый туберкулез легких был диагностирован у 7 (4,5 %) пациентов, фиброзно-кавернозный – у 25 (16,1 %), диссеминированный туберкулез – у 23 (14,8 %), казеозная пневмония – у 7 (4,5 %), милиарный туберкулез – у 3 (1,9 %), цирротический и кавернозный туберкулез – по 1 случаю, экссудативный плеврит – у 6 (3,9 %), туберкулез внутригрудных лимфоузлов (ТВГЛУ) – у 2 больных.

Характеристика пациентов в группах сравнения на 4 этапе исследования представлена в главе 4, п. 4.1 и п. 4.2.

2.3 Методы исследования

Клинические методы исследования. Комплексное обследование включало регистрацию сведений об образовании, месте работы и профессии, наличии вредных привычек, сопутствующих заболеваний, данных эпидемиологического анамнеза. При этом уточнялись сведения о наличии контакта с больными туберкулезом и его характере (семейный, профессиональный, производственный, в пенитенциарных учреждениях), способ выявления туберкулеза (профилактическое флюорографическое обследование (ПФЛГО) или обращение с жалобами), срок прохождения ПФЛГО, предшествующего выявлению заболевания. Уточнялся спектр жалоб, оценивался характер течения заболевания, наличие симптомов с их конкретизацией.

Клинический осмотр проводили по классической схеме: осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация.

При анализе историй болезни использовались результаты обследования при поступлении больных на стационарное лечение, учитывалась клиническая форма туберкулезного процесса, его локализация, протяженность поражения, фаза процесса, наличие и характер бактериовыделения, особенности возбудителя (скорость роста, массивность роста, наличие и характер лекарственной устойчивости (ЛУ)).

С целью выявления сопутствующей патологии проводили дополнительные исследования и консультации специалистов (терапевта, оториноларинголога, невролога, эндокринолога, гинеколога, нарколога, инфекциониста), определялись противопоказания и ограничения к проведению противотуберкулезной химиотерапии, объем симптоматической и патогенетической терапии.

Диагноз туберкулеза устанавливался в соответствии с приказом Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации» [106]. Формулировка диагноза включала указание на нозологическую форму туберкулеза, локализацию, фазу процесса, наличие бактериовыделения, наличие лекарственной устойчивости,

осложнения. Всем пациентам, включенным в исследование, диагноз туберкулеза был подтвержден на ЦВКК КУЗОО «КПТД № 4».

Рентгено-томографическое обследование больных проводилось на аппаратах РУМ-20М с УРИ (усилитель рентгеновского изображения), РДК-50 с УРИ, «Компакт-диагност-1» (Phillips). Использовались следующие методики исследования: полипозиционная рентгенография органов грудной клетки, томография легких. Исследования проводились на базе рентгенологического отделения КУЗОО «КПТД № 4».

Бактериологические методы исследования. Для обнаружения возбудителя туберкулеза в мокроте применялись: микроскопия препаратов диагностического материала по методу Циля – Нельсона, культуральные, молекулярно-генетические методы. Исследование мокроты проводилось до начала курса химиотерапии ежемесячно и включало трехкратную прямую бактериоскопию, однократное исследование – культивирование на системе Bactec MGIT, ПЦР мокроты для выделения ДНК МБТ-complex (методы ПЦР в режиме реального времени и Gene Xpert) и 2-х-кратный посев на питательную среду Левенштейна – Йенсена с еженедельным просмотром культур. На фоне приема противотуберкулезных препаратов исследование мокроты проводилось ежемесячно и включало трехкратную прямую бактериоскопию, однократный посев на питательную среду Левенштейна – Йенсена с еженедельным просмотром культур.

Бактериоскопическое исследование материала проводилось в клинической лаборатории КУЗОО «КПТД № 4». Культуральное исследование – в бактериологической лаборатории КУЗОО КПТД. При посевах на плотные питательные среды появление колоний МБТ в срок до 30 дней оценивался как быстрый рост, свыше 30 дней – как замедленный. Оценка массивности роста проводилась по следующей схеме: до 20 колоний МБТ – скудный, 20–100 колоний – умеренный, свыше 100 – обильный. Высокой жизнеспособностью характеризовались МБТ, культуры которых давали рост в течение 30 суток (от начала посева мокроты) с числом колоний более 100; низкой

жизнеспособностью обладали МБТ, растущие свыше 30 суток и количеством колоний менее 20 [106].

Определение лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ проводилось методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена к следующим препаратам: стрептомицин, изониазид, канамицин, этамбутол, этионамид, рифампицин, офлоксацин, циклосерин, ПАСК, а также к смеси стрептомицин + изониазид. Наличие ЛУ к двум и более лекарственным препаратам расценивалось как полирезистентность; штаммы, обладающие ЛУ одновременно к изониазиду и рифампицину, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам, обозначались как штаммы с множественной лекарственной устойчивостью. Первичная ЛУ определялась как устойчивость, обнаруженная у МБТ, выделенных от больного, ранее не принимавшего ПТП или принимавшего их менее 4-х недель.

Лабораторные методы исследования и методика оценки реактивности организма. Всем больным проводилось исследование периферической крови с определением уровня гемоглобина, подсчета количества эритроцитов и лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и СОЭ, а также биохимическое исследование крови с определением общего содержания белка и его фракций, общего и конъюгированного билирубина, тимоловой пробы, аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспарагинаминотрансферазы (АсАТ), СРБ, мочевины, креатинина и глюкозы крови.

Бронхологические методы исследования. В ряде случаев, кроме вышеперечисленных методов, для постановки и подтверждения диагноза туберкулеза проводилось фибробронхоскопическое исследование с помощью бронхоскопов «PentaxFB-15P», ЛОМО Б-ВО-3 в утренние часы натощак под местной анестезией ротоглотки 10 % раствором лидокаина. При отсутствии на момент проведения процедуры установленного бактериовыделения проводился забор промывных вод бронхов, которые исследовались с помощью вышеуказанных бактериологических методов.

Иммунологические методы исследования. Иммунологические исследования проведены в иммунологической лаборатории бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (БУЗОО «ЦПБСИЗ») г. Омска на проточном цитометре Facs Canto II. Иммунологическое обследование включало: определение количественного уровня субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови (CD₃, CD₄, CD₈), индекса регуляции иммунитета (ИРИ), уровня циркулирующих иммунных комплексов по Дижону. Определение количественного уровня субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови (CD₃, CD₄, CD₈) проводилось методом иммунофенотипирования с использованием моноклональных антител Multitest CD3/8/45/4 with Tru Count Tubes производства США, согласно прилагаемой инструкции. Периферическую кровь забирали из локтевой вены в пробирки с ЭДТА и тщательно перемешивали.

В пробирку Tru Count вносили 20 мкл моноклональных частиц + 50 мкл крови. Далее перемешивали на вортексе и инкубировали 15 минут при комнатной температуре. Затем добавляли 450 мкл лизирующего раствора, перемешивали на вортексе и инкубировали 15 минут при комнатной температуре. Далее пробирки помещались в проточный цитометр, где автоматически проводился подсчет популяционного состава лимфоцитов методом проточной цитометрии CD₃, CD₄, CD₈ и ИРИ.

Подсчет уровня циркулирующих иммунных комплексов производили методом, модифицированным В. П. Стручковым, Н. А. Константиновым, В. В. Лаврентьевым, А. Г. Чучалиным (1985).

Определение уровня иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) проводили турбодиметрическим методом на химическом анализаторе «MARS» с использованием набора реагентов «ITT-IgA, ITT-IgM, ITT-IgG» производства «Hospitex diagnostics» (Италия).

Психологические методы исследования. Использована стандартизованная тестовая методика – многофакторный личностный опросник Р. Кеттелла [144; 149].

Методологической основой опросника является выделение черт личности с помощью факторного анализа. К каждой черте подобраны вопросы, ответы на которые показывали, в какой степени та или иная черта выражена у данного человека. Опросник позволяет оценить 12 существенных характеристик личностной сферы [144; 149].

С помощью этой методики были оценены следующие личностные качества пациентов:

- коммуникативные – замкнутость (шкала А), активность в контактах (шкала Н), конформность (шкала Q₂), подозрительность к другим людям (шкала L), социальное поведение (шкала N);
- эмоциональные – выраженность эмоциональных реакций (шкала F), чувствительность (шкала I), уверенность в себе (шкала O), эмоциональная напряженность (шкала Q₄);
- волевая сфера – уровень контроля эмоциональных реакций (шкала С), дисциплинированность (шкала G), уровень самоконтроля (шкала Q₃), «подчиненность-доминантность» в поведении (шкала E);
- интеллектуальная сфера – уровень логического мышления (шкала В), стиль мышления «практичный-мечтательный» (шкала М), консерватизм (шкала Q₁);
- мотивационная сфера – уровень притязаний (УП), уровень целей (УЦ);
- система отношений – психологический климат в семье (ОС);
- психодинамическая сфера личности – «интроверт-экстраверт», «пластичность-ригидность» (шкала Р) [144; 149].

2.4 Статистические методы исследования

Выбор статистических методов определялся характером распределения изучаемых параметров, типом данных и дизайном исследования, согласно методических рекомендаций в области статистики [140; 141; 182; 183; 197].

Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Биостат, Statistica 6.0 (русифицированная версия).

Проверка статистических гипотез проводилась с заданным критическим уровнем значимости (p), равным 0,05.

При оценке эпидемиологических показателей полученные данные были обработаны с помощью программного средства Microsoft Excel, с использованием линии тренда, использовали способ ориентировочной оценки тенденции показателя в совокупности. Суть его состоит в сравнении показателей *наклона*, рассчитанного для полиномиального тренда динамического ряда [182]. Для характеристики повозрастного распределения случаев заболеваемости туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией рассчитывались повозрастные показатели инцидентности, темпы прироста/снижения за период с 2001 по 2015 гг. [182].

Для выделения и оценки влияния факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, использовали описательную статистику: количество наблюдений, частота, доля (%), 95 % доверительный интервал (ДИ). Центральные тенденции в группах оценивали, рассчитывая среднее (M), стандартную ошибку среднего (m), стандартное отклонение (σ) (при нормальном распределении); медиану (Me), интерквартильный интервал (IQI) (при распределении, отличном от нормального). Тип распределения количественных переменных уточняли с помощью теста Колмогорова – Смирнова.

При сравнении качественных (категориальных) переменных в группах использовали χ^2 Пирсона. При наличии наблюдаемых частот ≤ 10 рассчитывали χ^2 с поправкой Йейтса, если наблюдаемых частот было менее 5 – точный тест Фишера (ТТФ) для таблиц сопряженности 2×2 . Для сравнения величин порядковых и непараметрических количественных переменных использовали U-критерий Манна – Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона – для связанных групп.

Для выявления наличия, тесноты (силы) и направления корреляционной связи между двумя варьирующими признаками (количественными), нами был произведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента Спирмена. Наличие связи между качественными признаками определяли методом тетраэдрической корреляции с расчетом ϕ -критерия. Корреляционный анализ по Спирмену также нами был применен для изучения статистической связи между двумя переменными, измеряемыми в ранговой шкале при отсутствии нормального распределения данных. Оценка статистической значимости корреляционной связи проводилась по F -критерию Фишера. Сила корреляционной связи оценивалась следующим образом:

- при r от 0 до $-0,25$ и до $0,25$ – как слабая;
- при r от $0,26$ до $0,5$ ($-0,26$ до $-0,5$) – как умеренная;
- при r от $0,51$ до $0,75$ ($-0,51$ до $-0,75$) – как средняя;
- при r от $0,76$ до $1,0$ ($-0,76$ до $-1,0$) – как сильная.

Для вероятностной оценки факторов риска применяли однофакторный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала, и многофакторный анализ в модуле бинарной логистической регрессии. Адекватность полученной модели оценивали с помощью критерия Хосмера – Лемешова. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Создание шкальной модели осуществляли с помощью метода категориальной регрессии, при котором происходит оценка взаимосвязи зависимой и независимых переменных (в нашем случае, категориальных), «шкалирование», то есть присвоение категориям числовых значений, и в результате, кроме стандартизированных коэффициентов регрессии получают и коэффициенты важности переменных. Для создания модели мы использовали модуль CATREG v. 3.0 пакета программ SPSS v. 20.0.

ГЛАВА 3 ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ СТАЦИОНАРНОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

Для выявления предикторов неблагоприятных исходов стационарного этапа лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции было изучено наличие связи с неблагоприятным исходом ряда социальных, эпидемиологических, медицинских факторов, характера туберкулезного процесса и ВИЧ-инфекции, объема противотуберкулезной химиотерапии, наличия антиретровирусной терапии.

Больные туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией были распределены на две группы: основная – пациенты, имевшие неблагоприятные исходы стационарного этапа лечения ($n = 242$), группа сравнения – пациенты с благоприятным исходом лечения в стационаре ($n = 139$).

3.1 Анализ влияния социальных, эпидемиологических и медицинских факторов на исход стационарного этапа лечения пациентов с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция

Распределение пациентов по полу и возрасту в исследовательских группах представлено в таблице 1.

Согласно данным, представленным в таблице 1, как в основной группе, так и в группе сравнения преобладали мужчины: 75,2 % и 76,3 % ($p = 0,191$). При этом мужчины в возрасте 18–44 лет составляли, соответственно, 152 (62,8 %) в основной группе и 96 (69,1 %) в группе сравнения ($\chi^2 = 1,52$; $p = 0,218$). Доля женщин в группах составила 24,8 % и 23,7 % ($p = 0,817$), соответственно, в том числе – женщин в возрасте 18–44 лет – 53 (21,9 %) и 32 (23,0 %) ($\chi^2 = 0,06$; $p = 0,800$). В основной группе мужчин в возрасте 45–64 года было в 3 раза больше – 30 (12,4 %) против 10 (7,2 %) в группе сравнения ($\chi^2 = 2,54$; $p = 0,111$). Женщин этой возрастной категории в основной группе было 2,9 %, в группе сравнения –

0,7 % ($p = 0,145$). Статистически значимых различий по полу и возрасту в анализируемых группах не получено.

Таблица 1 – Распределение больных туберкулезом в группах сравнения по полу и возрасту, абс. (%)

Пол	Возраст	Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Мужчин	18–24	13 (5,4)	4 (2,9)	0,77**	0,191
	25–34	77 (31,8)	52 (37,4)	1,23	0,266
	35–44	62 (25,6)	40 (28,8)	0,45	0,502
	45–54	18 (7,4)	7 (5,0)	0,49*	0,486
	55–64	12 (4,9)	3 (2,2)	1,83**	0,139
	всего	182 (75,2)	106 (76,3)	0,05	0,817
Женщин	18–24	15 (6,2)	8 (5,8)	0,01*	0,961
	25–34	25 (10,3)	19 (13,7)	0,96	0,326
	35–44	13 (5,4)	5 (3,6)	0,29*	0,592
	45–54	7 (2,9)	1 (0,7)	1,11**	0,145
	всего	60 (24,8)	33 (23,7)	0,05	0,817
Примечание; * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для 2×2 .					

При оценке уровня образования у пациентов исследовательских групп необходимые данные не удалось уточнить у – 22 (9,1) больных в основной группе и у 12 (8,6 %) – в группе сравнения, что было обусловлено либо тяжестью состояния при поступлении в стационар, либо отказом отвечать, т.к. считали этот факт не относящимся к состоянию здоровья. Также выявлено, что в группе пациентов с неблагоприятным исходом более половины – 51,6 % не имели специального образования (начальное, общее среднее, незаконченное среднее, незаконченное высшее). В группе с благоприятными исходами удельный вес пациентов, не имеющих специального образования, составил 39,6 % ($\chi^2 = 5,17$; $p = 0,023$). Специальность имели 117 пациентов из основной группы (48,4 %) и 84 пациента (60,4 %) из группы сравнения ($\chi^2 = 5,17$; $p = 0,023$) (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика пациентов по уровню образования в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Начальное	10 (4,1)	4 (2,9)	0,12**	0,374
Неполное среднее	60 (24,8)	25 (17,9)	2,36	0,124
Полное среднее	55 (22,7)	26 (18,7)	0,85	0,355
Среднее специальное	77 (31,8)	63 (45,3)	6,93	0,008
Незаконченное высшее	8 (3,3)	5 (3,5)	0,02*	0,880
Высшее	10 (4,1)	4 (2,9)	0,12**	0,374
Нет данных	22 (9,1)	12 (8,6)	0,02	0,880
Примечание; * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для 2×2 .				

По социальному положению и уровню трудоустройства (таблица 3) пациенты в группах сравнения статистически значимо не отличались. В обеих группах преобладали безработные лица трудоспособного возраста – 62,8 % и 73,4 % ($p = 0,035$). Имели постоянную работу 8,3 % и 11,5 % пациентов соответственно ($p = 0,297$). Одинаковые доли в группах были представлены студентами – по 1 пациенту в каждой группе ($p = 0,691$). Доля инвалидов в основной группе была в 2 раза больше, чем в группе сравнения ($p = 0,041$).

При оценке семейного положения обследуемых пациентов (см. таблицу 3) статистически значимых различий между анализируемыми группами не выявлено. Не имели семьи 56,2 % и 54,7 % пациентов ($p = 0,773$), состояли в браке, соответственно, 29,3 % и 29,5 % ($p = 0,974$); были разведены 12,8 % и 14,4 % ($p = 0,663$); являлись вдовцами 1,7 % и 1,4 %, соответственно ($p = 0,709$). В основной группе имели детей 24,4 % пациентов, в группе сравнения 30,9 % ($p = 0,164$). По факту наличия в анамнезе судимости пациенты в сравниваемых группах (см. таблицу 3) также не имели статистически значимых различий. В основной группе судимость имели 40,9 %, в группе сравнения – 31,7 % ($p = 0,072$).

Таблица 3 – Характеристика пациентов по социальному положению в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Уровень трудоустройства				
Имеет постоянную работу	20(8,3)	16 (11,5)	1,09	0,297
Безработный трудоспособного возраста	152 (62,8)	102(73,4)	4,44	0,035
Студент	1(0,4)	1 (0,7)	0,16**	0,691
Инвалид	32(13,2)	9 (6,5)	4,19*	0,041
Семейное положение				
Холост	136 (56,2)	76(54,7)	0,08	0,773
В браке	71 (29,3)	41 (29,5)	0,01	0,974
В разводе	31 (12,8)	20 (14,4)	0,19	0,663
Вдова(ец)	4 (1,7)	2 (1,4)	0,14**	0,709
Наличие детей	59 (24,4)	43 (30,9)	1,94	0,164
Наличие судимости				
Пребывание в ИТУ	99(40,9)	44(31,7)	3,23	0,072
Примечание; * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для 2 $\times$ 2.				

При оценке условий проживания в исследуемых группах (таблица 4) было выявлено: не имели жилья (лица БОМЖ) 16,5 % пациентов в основной группе и 14,4 % в группе сравнения ($p = 0,0581$), проживали в городе 61,2 % и 68,3 % ($p = 0,159$), в селе -22,3 % и 17,3 % пациентов соответственно ($p = 0,239$). При анализе характера жилищных условий установлено, что более половины пациентов в группах проживали в благоустроенных квартирах: в основной группе – 58,3 %, в группе сравнения – 71,2 % ($p = 0,012$). В группе с неблагоприятными исходами неблагоустроенное жилье встречалось почти в 2 раза чаще – у 25,2 % пациентов против 14,4 % в группе сравнения ($p = 0,013$). При этом, у части больных в обеих группах жилье не являлось собственностью (съемное жилье): 11 (4,5 %) и 6 (4,3 %) пациентов, соответственно ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,917$).

Таблица 4 – Характеристика условий проживания больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Место проживания				
Город	148 (61,2)	95 (68,3)	1,97	0,159
Село	54 (22,3)	24 (17,3)	1,38	0,239
Лицо БОМЖ	40 (16,5)	20 (14,4)	0,30	0,581
Жилищные условия				
Лицо БОМЖ	40 (16,5)	20 (14,4)	0,30	0,581
Частный дом (неблагоустроенный)	61 (25,2)	20 (14,4)	6,17	0,013
Благоустроенное жилье (квартира, дом)	141 (58,3)	99 (71,2)	6,36	0,012

При анализе данных эпидемиологического анамнеза (таблица 5) было выявлено, что у 56,2 % и 56,1 % пациентов в исследовательских группах контакт с больными туберкулезом установить не удалось ($p = 0,987$). Семейный контакт подтвержден у 14,5 % больных в основной группе и у 12,2 % – в группе сравнения ($p = 0,541$), бытовой – у 28,1 % и 31,7 % ($p = 0,575$), профессиональный контакт зарегистрирован у 1 пациента основной группы.

Таблица 5 – Эпидемиологический анамнез у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Наличие контакта с больным туберкулезом				
Контакт не установлен	136 (56,2)	78 (56,1)	0,00	0,987
Туберкулез у родственников	35 (14,5)	17 (12,2)	0,37	0,541
Профессиональный контакт	1 (0,4)	—	—	—
Бытовой контакт	70 (28,9)	44 (31,7)	0,31	0,575
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для 2×2 ; из анализа исключены нулевые частоты.				

Курение табака было выявлено у пациентов обеих групп (таблица 6):

в основной – у 78,9 %, в группе сравнения – у 78,4 % случаев ($p = 0,907$).

Таблица 6 – Употребление психоактивных веществ у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Курение табака				
Отрицают	51 (21,1)	30 (21,6)	0,01	0,907
Курение табака	191 (78,9)	109 (78,4)		
Хронический алкоголизм				
Диагноз установлен	97 (40,1)	62 (44,6)	0,015	0,902
Наркотическая зависимость				
Отрицают	61 (25,2)	41 (29,5)	0,83	0,362
Употребление в анамнезе	74 (30,6)	59 (42,4)	5,47	0,019
Активная зависимость	92 (38,0)	41 (29,5)	2,82	0,09

Диагноз хронического алкоголизма врачом-наркологом установлен в основной группе пациентов в 40,1 % случаев, в группе сравнения – в 44,6 % случаев ($p = 0,902$). Наркотическую зависимость отрицали 25,2 % пациентов в группе с неблагоприятным исходом туберкулеза и 29,5 % в группе сравнения ($p = 0,362$). Употребление наркотических веществ в прошлом (ремиссия, подтвержденная врачом-наркологом) зафиксировано у 30,6 % и 42,4 % пациентов, активная зависимость определена, соответственно, у 38,0 % и 29,5 % пациентов ($p = 0,09$). Таким образом, активная наркотическая зависимость может быть предиктором неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом [278; 279].

Анализ частоты выявления сопутствующей инфекционной и соматической патологии показал, что сопутствующие заболевания имели 96,1 % больных в основной группе и 91,4 % – в группе сравнения ($p = 0,155$). Сахарный диабет зарегистрирован в группе с благоприятными исходами у 2 пациентов, в группе сравнения – в 1 случае. Хронические заболевания мочеполовой сферы в анализируемых группах отмечены у 4,5 % и 5,0 % больных, соответственно

($p = 0,828$). Заболевания желудочно-кишечного тракта неинфекционной этиологии в основной группе имели 34 пациента (14,0 %), в группе сравнения данный спектр патологии установлен у 25 пациентов (17,9 %) ($\chi^2 = 0,347$; $p = 0,556$). Более половины пациентов в обеих группах страдала вирусными гепатитами: 72,3 %) и 74,8 %, соответственно ($p = 0,595$). Заболевания, передающиеся половым путем, встречались у 7,4 % больных в группе с неблагоприятными исходами, и у 8,6 % – в группе сравнения ($p = 0,677$). Отягощенный аллергологический анамнез имели 9,1 % и 10,1 % ($p = 0,753$), по поводу эпилепсии наблюдались 2 человека из группы с неблагоприятными исходами и 3 - из группы с благоприятными исходами ($p = 0,271$).

Таблица 7 – Характеристика сопутствующих заболеваний у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Нет	12 (4,9)	12 (8,6)	2,02	0,155
Хронические заболевания верхних дыхательных путей	6 (2,5)	10 (7,2)	4,88*	0,027
ХОБЛ	33 (13,6)	14 (10,1)	1,04	0,308
Сахарный диабет	2 (0,8)	1 (0,7)	0,01**	0,909
Хронические заболевания мочеполовой сферы	11 (4,5)	7 (5,0)	0,05*	0,828
Хронический гастрит, гастроудоденит	12 (4,9)	11 (7,9)	0,98	0,323
Хронический панкреатит	6 (2,5)	3 (2,2)	0,04	0,843
Хронический холецистит	1 (0,4)	0	—	—
Хронический вирусный гепатит (В, С, D)	175 (72,3)	104 (74,8)	0,28	0,595
Язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки	15 (6,2)	11 (7,9)	0,41	0,523
Отягощенный аллерго-логический анамнез	22 (9,1)	14 (10,1)	0,10	0,753
Заболевания, передающиеся половым путем	18 (7,4)	12 (8,6)	0,17	0,677
Эпилепсия	2 (0,8)	3 (2,2)	1,21**	0,271
Применение: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для 2×2 ; из анализа исключены нулевые частоты.				

Итак, проведенный анализ влияния на исход стационарного лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции лечения социальных, эпидемиологических и медицинских факторов показал, что по ряду признаков случаи, имевшие неблагоприятный исход, имели статистически значимые отличия от случаев с благоприятным исходом.

Не выявлены различия между исследуемыми группами пациентов по возрастному-половому составу, наличию контакта с больными туберкулезом в анамнезе и частоте встречаемости сопутствующей патологии.

Анализируемые группы пациентов имели статистически значимые различия в уровне образования: законченное образование и специальность имели на 12 % чаще пациенты из группы с благоприятными исходами. Доля инвалидов в группе с неблагоприятными исходами в 2 раза превышала удельный вес аналогичной категории пациентов в группе с благоприятными исходами. Анализируемые группы случаев различались по характеру условий проживания пациентов. Более половины пациентов в обеих группах проживали в благоустроенных квартирах: в основной группе – на 12,9 % чаще. Употребление психоактивных и наркотических веществ пациенты подтвердили с почти одинаковой частотой в обеих группах, при этом активная наркотическая зависимость в группе с неблагоприятными исходами встречалась на 8,5 % чаще.

Таким образом, вышеперечисленные признаки, а именно: отсутствие законченного специального образования ($\phi = 0,135$; $p = 0,008$), наличие инвалидности по туберкулезу ($\phi = 0,105$; $p = 0,041$), неблагоустроенное жилье ($\phi = 0,127$; $p = 0,013$), наличие наркотической зависимости ($\phi = 0,047$; $p = 0,038$) можно рассматривать как факторы, связанные с неблагоприятными исходами стационарного этапа лечения у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

3.2 Анализ влияния характера туберкулезного процесса на исход стационарного лечения больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции

Характеристика специфического процесса представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика туберкулеза у пациентов в группах сравнения при выявлении, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Распространенность туберкулезного процесса				
Генерализованный процесс (поражение 2 и более органов и систем)	32 (13,2)	20 (14,4)	0,03	0,870
Изолированный внеторакальный процесс	3 (1,2)	6 (4,3)	2,41**	0,120
Изолированный туберкулез органов дыхания	207 (85,6)	113 (80,6)	1,25	0,263
Локализация туберкулезного процесса				
Туберкулез органов дыхания	239 (98,8)	134 (96,4)	1,38	0,240
Туберкулез ЦНС	27 (11,2)	12 (8,6)	0,35	0,553
Туберкулез периферических лимфоузлов	4 (1,7)	7 (5,0)	2,49**	0,114
Туберкулез костей и суставов	1 (0,4)	5 (3,6)	3,90**	0,048
Абдоминальный туберкулез	4 (1,6)	4 (2,9)	0,19**	0,666
Урогенитальный туберкулез	5 (2,1)	1 (0,7)	0,35**	0,556
Туберкулезный перикардит	1(0,4)	—	—	—
Применение: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для 2×2 ; из анализа исключены нулевые частоты.				

Как видно из данных, представленных в таблице 8, в структуре клинических форм туберкулеза в группах сравнения преобладал изолированный туберкулез органов дыхания: 85,6 % и 80,6 % случаев, соответственно ($p = 0,263$). Генерализованный туберкулезный процесс (поражение 2 и более органов и систем) в группах сравнения регистрировался почти с одинаковой частотой ($p = 0,870$). Изолированный внеторакальный процесс той или иной локализации в

основной группе отмечали в 2 раза реже ($p = 0,120$). В основной группе туберкулез легких был выявлен в 98,8 % случаях, в группе сравнения – в 96,4 % ($p = 0,240$). Туберкулез ЦНС встречался в группах сравнения с почти одинаковой частотой ($p = 0,553$). Туберкулез периферических лимфатических узлов на 3,3 % чаще регистрировали в группе с благоприятным исходом ($p = 0,114$). Туберкулез органов брюшной полости выявлен в 4 случаях в каждой из исследуемых групп ($p = 0,666$). Туберкулез костей и суставов чаще встречался в группе сравнения – в 5 случаях против 1 – в основной группе ($p = 0,048$). Урогенитальный туберкулез диагностирован в 5 случаях в группе с неблагоприятными исходами и в 1 – в группе сравнения ($p = 0,556$). Туберкулезный перикардит имел только 1 пациент из числа случаев с неблагоприятным исходом курса стационарного лечения.

Характеристика туберкулеза органов дыхания представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика туберкулеза органов дыхания у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 239)	Группа сравнения (n = 134)	χ^2	p
Клинические формы туберкулеза органов дыхания				
Туберкулез легких	210 (87,8)	108 (80,6)	3,054	0,081
Туберкулез легких, осложненный плевритом	19 (8,0)	10 (7,4)	0,001	0,974
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	4 (1,7)	8 (6,0)	3,804**	0,050
Экссудативный плеврит изолированный	6 (2,5)	8(6,0)	1,968**	0,161
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для 2×2 .				

Туберкулез легких в группе с неблагоприятным исходом наблюдали в 95,8 % случаев, в группе с благоприятным исходом – в 88,7 % ($p = 0,009$). Туберкулез легких, осложненный плевритом встречался в 8,0 % и 7,4 % соответственно ($p = 0,974$). Туберкулез внутригрудных в 3 раза чаще встречался в группе сравнения – 6,0 % против 1,7 % – в основной группе ($p = 0,051$). Изолированный экссудативный плеврит также почти в 2 чаще встречался в группе

пациентов с благоприятным исходом стационарного этапа лечения туберкулеза – в 6,0 % против 2,5 % случаев ($p = 0,161$).

Таким образом, в группе с неблагоприятными исходами стационарного лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции чаще встречался туберкулез легких, а в группе с благоприятными исходами – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов.

Характеристика туберкулезного процесса в легочной ткани у пациентов в группах сравнения (распространенность процесса, наличие деструкции легочной ткани, наличие и характер бактериовыделения) представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Характеристика туберкулеза легких у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 229)	Группа сравнения (n = 118)	χ^2	p
Характеристика туберкулеза легких по распространенности поражения				
Односторонний	69 (30,1)	61 (51,7)	14,549	< 0,0001
Двусторонний	160 (69,9)	57 (48,3)		
Ограниченный процесс (менее 2 сегментов)	4 (1,7)	8 (6,8)	4,49**	0,034
Поражена 1 доля	42 (18,3)	47 (39,8)	17,748	< 0,0001
Поражены 2 доли	24 (10,5)	20 (16,9)	2,388	0,122
Поражены более 2 долей	159 (69,5)	43 (36,5)	33,502	< 0,0001
Наличие распада легочной ткани				
Имеется	169 (73,8)	49 (41,2)	33,361	< 0,0001
Наличие бактериовыделения, абс.(%)				
Выявлено	194 (84,7)	65 (55,1)	34,573	< 0,0001
Бактериовыделение методом микроскопии	134 (69,1)	42 (64,6)	0,263	0,608
Бактериовыделение культуральным методом	155 (79,9)	58 (89,2)	2,300	0,129
Наличие ЛУ	19 (12,3)	8 (13,8)	0,005*	0,945
Наличие МЛУ	107 (69,0)	23 (39,7)	14,105	< 0,0001

Продолжение таблицы 10

Признак	Основная группа (n = 229)	Группа сравнения (n = 118)	χ^2	p
Характеристика туберкулеза легких по форме процесса				
Очаговый туберкулез	4 (1,7)	12 (10,2)	10,72**	0,001
Инфильтративный туберкулез	121 (52,8)	74 (62,7)	2,696	0,101
Диссеминированный туберкулез	30 (13,1)	15 (12,7)	0,004	0,947
Казеозная пневмония	10 (4,4)	2 (1,7)	3,67**	0,055
Фиброзно-кавернозный туберкулез	53 (23,2)	9 (7,6)	11,74*	< 0,0001
Кавернозный туберкулез	2 (0,9)	1 (0,9)	0,35**	0,557
Туберкулома	1 (0,4)	3 (2,5)	1,46**	0,226
Милиарный туберкулез	6 (2,6)	2 (1,7)	0,03**	0,868
Цирротический туберкулез	2 (0,9)	0	—	—
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для 2×2 ; из анализа исключены нулевые частоты.				

Как видно из данных, представленных в таблице 10, в группе с благоприятным исходом на 21,7 % чаще наблюдали одностороннее поражение легких, двустороннее, соответственно – в группе с неблагоприятными исходами ($p < 0,0001$). Ограниченный специфический процесс с поражением, занимающим менее 2-х сегментов легкого в основной группе встречался в 4 раза реже, чем в группе сравнения ($p = 0,034$). Поражение 1 доли легкого имели 18,3 % пациентов основной группы и 39,8 % пациентов из группы сравнения ($p < 0,0001$). Распространенные процессы с поражением более 2 долей легкого диагностировали в группе с неблагоприятными исходами на 33,1 % чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$) (таблица 10).

При анализе структуры клинических форм туберкулеза легких у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (см. таблицу 10) установлено, что наиболее часто как в группе с неблагоприятными, так и в группе с благоприятными исходами встречался инфильтративный туберкулез легких, который у пациентов основной группы отмечали на 10,1 % реже ($p = 0,101$),

диссеминированный туберкулез легких наблюдали в 13,1 % и 12,7 % случаев ($p = 0,947$), фиброзно-кавернозный туберкулез легких – в 23,2 % и 7,6 % ($p < 0,0001$). Очаговый туберкулез легких, напротив, достоверно чаще встречался в группе сравнения – 10,2 % случаев против 1,7 % ($p = 0,001$). По частоте регистрации других форм туберкулеза легких исследуемые группы случаев статистически значимых отличий не имели. Так, казеозная пневмония зарегистрирована в 4,4 % случаев в основной группе и в 1,7 % случаев в группе сравнения ($p = 0,055$); милиарный туберкулез в 2,6 % и 1,7 % ($p = 0,868$); туберкулома легких в 0,4 % и 2,5 % ($p = 0,226$); кавернозный туберкулез – в 0,8 % и 0,9 % ($p = 0,557$); цирротический туберкулез установлен только в основной группе – в 2 случаях ($p = 0,787$).

Распад легочной ткани (см. таблицу 10) у пациентов в основной группе наблюдали на 32,6 % чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$). Бактериовыделение (см. таблицу 10) в группе пациентов с неблагоприятными исходами регистрировалось на 29,6 % чаще ($p < 0,0001$). По массивности бактериовыделения исследуемые случаи лечения в стационаре пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции статистически значимых отличий не имели: в 69,1 % и 64,7 % случаев отмечалось бактериовыделение, определяемое методом микроскопии ($p = 0,608$), в 79,9 % и 89,2 % случаев из каждой из групп соответственно – при культуральном исследовании ($p = 0,129$). Та или иная форма лекарственной устойчивости в случаях с бактериовыделением, подтвержденным культуральным методом, чаще регистрировалась в случаях с неблагоприятным исходом – 81,3 % против 53,5 % в группе сравнения ($p < 0,0001$), также, как и множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – в 69,0 % против 39,7 % ($p < 0,0001$).

Сведения о сроках выявления туберкулеза у больных в группах сравнения представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Давность выявления туберкулеза у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Давность выявления туберкулеза				
Впервые выявленный туберкулез	93 (38,4)	93 (67,5)	61,579	< 0,0001
Обострение туберкулезного процесса	43 (17,8)	17 (12,3)	1,575	0,210
Хроническая форма	89 (36,8)	17 (12,3)	24,936	< 0,0001
Рецидив	17 (7,0)	11 (7,9)	0,018	0,892

При сравнении туберкулезного процесса по давности возникновения (таблица 11) установлено: среди случаев с неблагоприятными исходами преобладали хронические формы туберкулеза с давностью наблюдения более двух лет: 17,8 % против 12,3 % – в группе сравнения ($p < 0,0001$), в группе с благоприятным исходом – преобладали случаи впервые выявленного туберкулеза – 67,5 % против 38,4 % в основной группе ($p < 0,0001$). По частоте регистрации обострения туберкулезного процесса ($p = 0,210$) и рецидивов туберкулеза ($p = 0,892$) анализируемые случаи статистически значимых отличий не имели.

Таким образом, учитывая вышеизложенное, факторами, связанными с неблагоприятными исходами стационарного этапа лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза являлись: распространенность процесса с поражением, занимающим более 2 долей легкого ($\phi = 0,317$; $p < 0,0001$), двустороннее поражение ($\phi = 0,211$; $p < 0,0001$), наличие распада легочной ткани ($\phi = 0,316$; $p < 0,0001$), бактериовыделения ($\phi = 0,323$; $p < 0,0001$), множественная лекарственная устойчивость возбудителя ($\phi = 0,267$; $p < 0,0001$), хроническое течение процесса с формированием фиброзно-кавернозного туберкулеза ($\phi = 0,192$; $p < 0,0001$), казеозная пневмония ($\phi = 0,069$; $p = 0,001$).

3.3 Анализ влияния характеристик ВИЧ-инфекции на исход стационарного лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции

При анализе путей заражения ВИЧ-инфекцией в группах сравнения установлено, что половой путь чаще встречался группе сравнения – 23,0 % против 13,6 % в основной группе, соответственно ($p = 0,028$); парентеральный путь, наоборот, чаще встречался в основной группе – в 76,9 % против 64,8 % ($p = 0,020$) (таблица 12). Путь заражения ВИЧ-инфекцией не установлен в группе с неблагоприятными исходами в 9,5 %, в группе сравнения – в 12,2 % случаев ($p = 0,508$).

По срокам выявления ВИЧ-инфекции и туберкулеза исследуемые группы также имели статистически значимые отличия. ВИЧ-инфекция выявлена до установления диагноза туберкулеза в группе с неблагоприятными исходами в 33,5 %, в группе сравнения – в 52,5 % случаев ($p = 0,000$). Диагноз «ВИЧ-инфекция» у ранее наблюдающихся по поводу активного туберкулеза пациентов установлен в основной группе – в 29,8 % случаев против 8,6 % в группе сравнения ($p = 0,000$). Одновременное выявление заболеваний отмечено в 36,7 % и 38,9 % случаев, соответственно ($p = 0,770$). Таким образом, неблагоприятный исход стационарного лечения реже наблюдали в группе лиц, у которых туберкулез развился на фоне имеющейся ВИЧ-инфекции ($p < 0,0001$), и, соответственно, чаще – при развитии ВИЧ-инфекции на фоне туберкулеза ($p < 0,0001$).

Таблица 12 – Характеристика ВИЧ-инфекции у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Путь заражения ВИЧ-инфекцией				
Не установлен	23 (9,5)	17 (12,2)	0,438	0,508
Половой	33 (13,6)	32 (23,0)	4,853	0,028
Парентеральный	186 (76,9)	90 (64,8)	5,421	0,020
Время выявления ВИЧ-инфекции, абс. (%)				
До выявления туберкулеза	81 (33,5)	73 (52,5)	12,521	< 0,0001
После выявления туберкулеза	72 (29,8)	12 (8,6)	21,423	< 0,0001
Выявление одновременно с туберкулезом	89 (36,7)	54 (38,9)	0,085	0,770
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции на момент начала химиотерапии туберкулеза				
Не установлена (не дообследованы)	26 (10,7)	5 (3,6)	5,12*	0,024
2А	15 (6,9)	7 (5,3)	0,18*	0,676
2Б	24 (11,1)	15 (11,2)	0,023	0,880
2В	13 (6,1)	2 (1,5)	3,10**	0,078
3	36 (16,7)	31 (23,2)	1,837	0,175
4А	83 (38,4)	57 (42,5)	0,424	0,515
4Б	38 (17,6)	18 (13,4)	0,778	0,378
4В	7 (3,2)	4 (2,9)	0,03**	0,856
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для 2×2 ; из анализа исключены нулевые частоты.				

В исследуемых группах случаев статистически значимых отличий величин удельного веса разных стадий ВИЧ-инфекции не выявлено. Как в основной группе, так и в группе сравнения наблюдали случаи, когда стадия ВИЧ-инфекции не была уточнена ввиду незавершенного по различным причинам обследования, в основной группе таковые встречались почти в 3 раза чаще – в 10,7 % против 3,6 % случаев ($p = 0,024$). Из числа случаев с завершенным обследованием (216 – в основной группе и 134 – в группе сравнения) 2А стадия ВИЧ-инфекции

зарегистрирована в 6,9 % и 5,3 % ($p = 0,676$), 2Б стадия ВИЧ-инфекции зарегистрирована в 11,1 % и 11,2 % ($p = 0,880$), 2В стадия ВИЧ-инфекции – в 6,1 % и 1,5 % ($p = 0,078$), 3 стадия, соответственно – в 16,7 % и 22,2 % случаев ($p = 0,175$). Более половины в обеих группах составляли поздние стадии ВИЧ-инфекции: 4А стадия ВИЧ-инфекции установлена в 38,4 % и 42,5 % случаев в основной и группе сравнения соответственно ($p = 0,515$), 4Б стадия – в 17,6 % и 13,4 % случаев ($p = 0,378$), 4В стадия – 3,2 % и 2,9 % случаев в каждой из анализируемых групп случаев соответственно ($p = 0,856$). При проведении сравнительного анализа выраженности клинических проявлений иммунодефицита [121; 122; 123] установлено, что в группе с неблагоприятными исходами признаки иммунодефицита наблюдали на 12,6 % ($p = 0,012$) (таблица 13).

Таблица 13 – Характеристика клинических признаков иммунодефицита на момент начала химиотерапии туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Имелись	187 (77,3)	90 (64,7)	6,362	0,012
Отсутствовали	55 (22,7)	49 (35,3)		
Гнойничковые поражения кожи и подкожной клетчатки	21 (8,7)	21 (15,1)	3,095	0,079
Стоматиты	47 (19,4)	17 (12,2)	2,773	0,096
Лимфадениты	6 (2,5)	7 (5,0)	1,06*	0,303
Полиадения	22 (9,1)	9 (6,5)	0,49*	0,481
Остеомиелиты	5 (2,1)	1 (0,7)	0,35**	0,556
Дерматиты	25 (10,3)	24 (17,3)	3,196	0,074
Дефицит массы тела	176 (72,7)	71 (51,1)	20,488	< 0,0001
Грибковые заболевания	55 (22,8)	20 (14,4)	2,817	0,093
Рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей	21 (8,7)	9 (6,5)	0,33*	0,568
Рецидивирующие отиты	5 (2,1)	4 (2,9)	0,023**	0,879
Рецидивирующие пневмонии	13 (5,4)	6 (4,3)	0,045*	0,833

Продолжение таблицы 13

Признак	Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Диарея	2 (0,8)	1 (0,7)	0,238**	0,625
Сепсис	7 (2,9)	3 (2,1)	0,010**	0,921
Конъюнктивиты	1 (0,4)	0	—	—
Инфекции ЦНС	5 (2,1)	1 (0,7)	0,347**	0,556
Рецидивирующие инфекции мочевыделительной системы	5 (2,1)	4 (2,9)	0,023**	0,879
Наличие одного клинического признака иммунодефицита	79 (32,6)	37 (26,6)	1,243	0,265
Наличие двух клинических признаков иммунодефицита	42 (17,4)	23 (16,5)	0,004	0,952
Наличие трех клинических признаков иммунодефицита	34 (14,0)	15 (10,8)	0,571	0,450
Наличие четырех клинических признаков иммунодефицита	17 (7,0)	10 (7,2)	0,021	0,884
Наличие пяти клинических признаков иммунодефицита	9 (3,7)	4 (2,9)	0,020**	0,887
Наличие более пяти клинических признаков иммунодефицита	6 (2,5)	1 (0,7)	0,697**	0,404
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для 2×2 ; из анализа исключены нулевые частоты.				

Самым частым клиническим признаком иммунодефицита являлся дефицит массы тела, удельный вес которого в группе с неблагоприятным исходом был на 21,6 % больше, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$). Реже встречались грибковые заболевания кожи и слизистых – 22,8 % и 14,4 % случаев в каждой из групп, соответственно ($p = 0,093$). Гнойничковые поражения кожи зарегистрированы в 8,7 % случаев в основной группе против 15,1 % случаев в группе сравнения ($p = 0,079$), дерматиты не уточненные в 10,3 % случаев против 17,3 % ($p = 0,074$), стоматиты – в 19,4 % против 12,2 % случаев ($p = 0,096$), конъюнктивит – у 1 пациента основной группы ($p = 0,779$). Также в обеих группах диагностировались

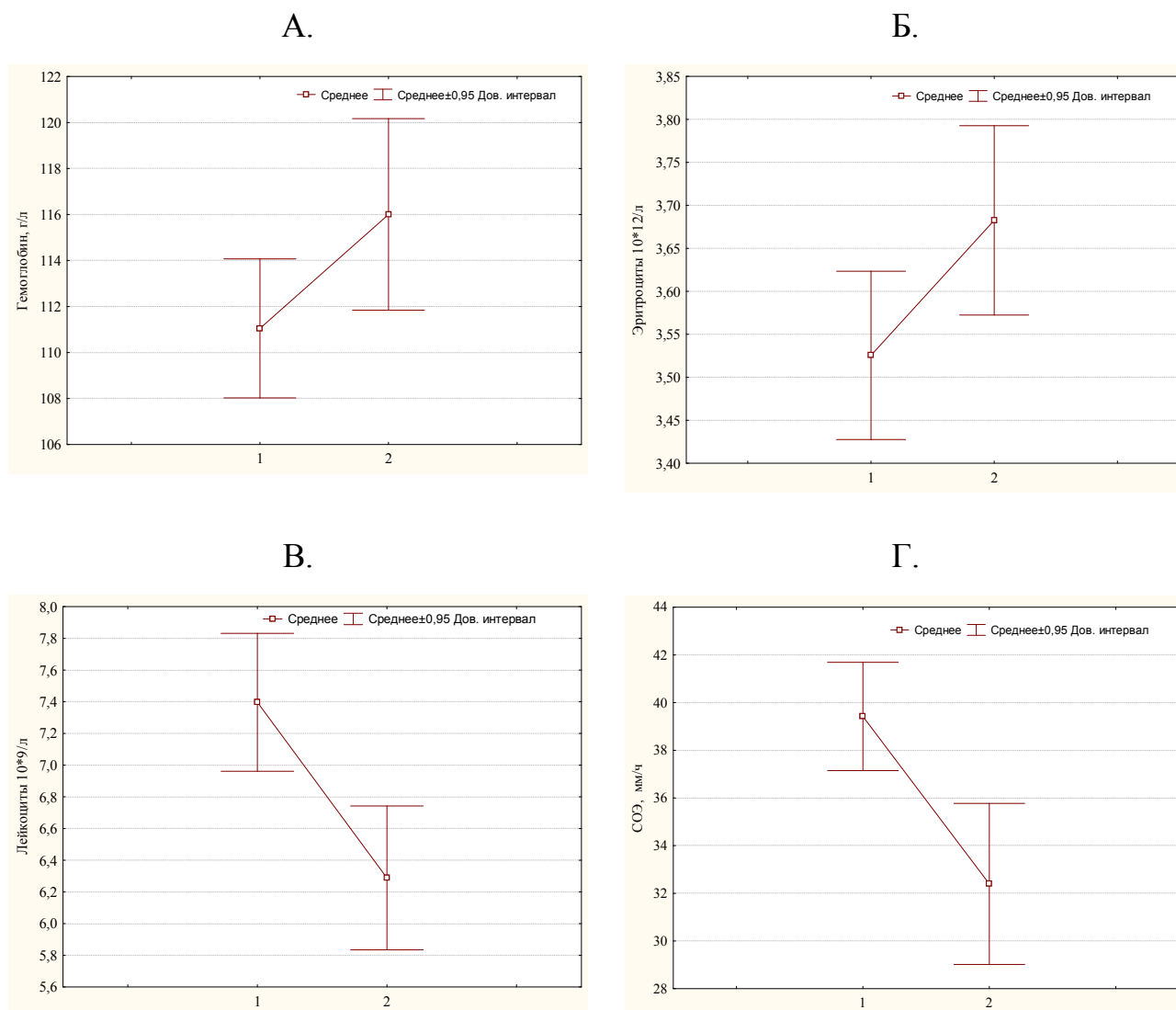
остеомиелиты различной локализации – 5 случаев из числа неблагоприятных исходов и 1 случай – в группе сравнения ($p = 0,566$). Диагноз «сепсис» был установлен в 2,9 % случаев в основной группе и в 2,1 % – в группе сравнения ($p = 0,921$). Периферическую лимфаденопатию в группе с неблагоприятным исходом наблюдали на 2,6 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,481$). В обеих группах встречались лимфадениты периферических лимфатических узлов разных групп, требовавшие проведения лечебных мероприятий – 2,5 % против 5 % ($p = 0,303$). Как в основной, так и в группе сравнения встречались рецидивирующие заболевания органов дыхания: поражения верхних дыхательных путей в 8,7 % случаев в основной группе и 6,5 % в группе сравнения ($p = 0,568$), пневмонии в 5,4 % и в 4,3 %, соответственно ($p = 0,833$). Рецидивирующие отиты имелись у 2,1 % и 2,9 % пациентов ($p = 0,879$). Диарея отмечена в 2 случаях из основной группы и в 1 – из группы сравнения ($p = 0,625$). В обеих группах встречались инфекции мочевыводящих путей – в 2,1 % и в 2,9 % случаев ($p = 0,879$); инфекции центральной нервной системы – в 2,1 % и 0,7 % случаев, соответственно ($p = 0,556$).

Один клинический признак иммунодефицита отмечен в 32,6 % случаев в основной группе против 26,6 % случаев – в группе сравнения ($p = 0,265$), два клинических признака – в 17,4 % против 16,5 % ($p = 0,952$), три клинических признака – в 14,0 % против 10,8 % ($p = 0,450$), четыре клинических признака – в 7,0 % против 7,2 % ($p = 0,884$), пять клинических признаков – в 3,7 % против 2,9 % ($p = 0,887$), более пяти клинических признаков – в 2,5 % против 0,7 % ($p = 0,404$). Таким образом, статистически значимых отличий по количеству клинических признаков иммунодефицита у одного пациента в анализируемых группах нами не было выявлено.

При поступлении в стационар всем пациентам проводилось исследование общего анализа крови. Как в основной группе, так и в группе сравнения у пациентов нередко выявляли анемию, причем содержание гемоглобина в группе больных с неблагоприятным исходом было достоверно ниже – $Me = 111,0$ г/л (IQI 108,0–114,0) против 116,0 (IQI 112,0–121,0) г/л – в группе сравнения

($U = 897,5$; $p < 0,001$) (рисунок 5).

Количество эритроцитов крови (Me (IQI) у больных с неблагоприятным исходом было $3,53 \cdot 10^{12}$ (3,43–3,63). В группе с благоприятным исходом туберкулеза Me значения эритроцитов составили $3,68 \cdot 10^{12}$ (3,56–3,79), причем различия были статистически значимы ($U = 970,5$; $p < 0,001$) (рисунок 5, Б).



Примечание: Обозначения на рисунке: 1 – неблагоприятный исход, 2 – благоприятный исход.

Рисунок 5 – График средних параметров в общем анализе крови при поступлении в стационар в группах исследования: гемоглобина (А.); эритроцитов (Б.); лейкоцитов (В.); CO_2 (Г.)

Средние показатели содержания лейкоцитов крови больных в группах сравнения соответствовали величине нормы. Так, у больных в группе с неблагоприятными исходами уровень лейкоцитов составлял $7,4 \times 10^9/\text{л}$ (IQ 17,0 – $7,82 \times 10^9/\text{л}$), в группе с благоприятным исходом – $6,3 \times 10^9/\text{л}$ (IQ 16,2 – $6,7 \times 10^9/\text{л}$) ($U = 658,5$; $p < 0,01$). Средние (Me) значения СОЭ в основной группе достигали 39 мм/ч (IQ 137 – 42 мм/час), тогда как в группе сравнения – 33 мм/ч (IQ 129 – 36 мм/час), ($U = 1078,5$; $p < 0,001$) (рисунок 5, Г). Содержание тромбоцитов крови в обеих группах также соответствовало величине нормы и статистически значимых отличий не имело: в основной группе Me значение составило $245,9 \times 10^9/\text{л}$ и $239,5 \times 10^9/\text{л}$ в контрольной группе ($U = 0,9$; $p = 0,3$). Корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявил наличие слабой положительной связи между неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения и рядом показателей гемограммы: содержание гемоглобина ($r_s = 0,119$; $p = 0,02$), количество эритроцитов ($r_s = 0,127$; $p = 0,014$), количество лейкоцитов ($r_s = 0,192$; $p = 0,0001$).

В качестве косвенных признаков иммунодефицита у пациентов в группах сравнения были проанализированы показатели, полученные при проведении общеклинических лабораторных исследований: абсолютное и относительное количество лимфоцитов по данным общего анализа крови, содержание глобулиновых фракций и концентрация циркулирующих иммунных комплексов по данным биохимического анализа крови (таблица 14).

По данным биохимического анализа крови, изменение содержания глобулиновых фракций белков зафиксировано как в группе с неблагоприятными, так и в группе с благоприятными исходами. Характерным являлось увеличение в той или иной степени содержания иммуноглобулинов всех классов. Так, увеличение иммуноглобулинов класса М имели 69,1 % пациентов от числа обследованных из группы с неблагоприятными исходами и 56,1 % – в группе сравнения ($p = 0,089$). Увеличение концентрации иммуноглобулинов класса G имели 70,8 % пациентов основной группы и 62,2 % – в группе сравнения ($p = 0,268$). Снижение ниже величины нормы содержания иммуноглобулинов

данных классов имел только один пациент из основной группы. Снижение концентрации иммуноглобулинов класса А имели 0,9 % пациентов от числа обследованных из группы с неблагоприятными исходами и 3,7 % пациентов из группы сравнения ($p = 0,403$). Увеличение выше величины нормы концентрации иммуноглобулинов класса А отмечено у 42,5 % пациентов из основной группы и 30,5 % пациентов из группы сравнения ($p = 0,403$). Статистически значимых отличий по уровню иммуноглобулинов классов А, М, G в крови пациентов в группах сравнения не выявлено.

Таблица 14 – Наличие косвенных признаков иммунодефицита по результатам общеклинических лабораторных исследований на момент начала химиотерапии туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак		Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Снижение абсолютного числа лимфоцитов по ОАК (менее $1,2 \times 10^9/\text{л}$)		число обследованных 238	число обследованных 139	0,124	0,725
		80 (33,6)	50 (35,9)		
Ig G (N 6,6–15,1)	менее 6,6	1 (0,9)	0	—	—
	6,6–15,1	32 (28,3)	31(37,8)	1,546	0,214
	более 15,1	80 (70,8)	51(62,2)	1,228	0,268
	обследованы	113 (100)	82(100)	—	
Ig M (N 0,62–1,82)	менее 0,62	0	0	—	—
	0,62–1,82	35 (30,9)	36 (43,9)	2,895	0,089
	более 1,82	78 (69,1)	46 (56,1)		
	обследованы	113 (100)	82 (100)	—	
Ig A (N 0,66–3,42)	менее 0,66	1 (0,9)	3 (3,7)	0,701**	0,403
	0,66–3,42	64 (56,6)	54 (65,8)	1,326	0,250
	более 3,42	48 (42,5)	25 (30,5)	2,427	0,119
	обследованы	113 (100)	82 (100)	—	

Продолжение таблицы 14

Признак		Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Снижение абсолютного числа лимфоцитов по ОАК (менее $1,2 \times 10^9/\text{л}$)		число обследованных 238	число обследованных 139	0,124	0,725
ЦИК (N 24–84)	24–84	2 (1,8)	8 (9,9)	4,589**	0,032
	более 84	108 (98,2)	73 (90,1)		
		обследованы	110 (100)	81 (100)	—
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для 2×2 ; из анализа исключены нулевые частоты.					

У большинства пациентов обеих групп было отмечено увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК по Хашковой) в крови (см. таблицу 14), в основной группе таковое выявляли на 8,1 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,032$).

Снижение абсолютного и относительного количества лимфоцитов по данным общего анализа крови менее $1,2 \times 10^9/\text{л}$ встречалось в 33,6 % случаев в основной группе и в 35,9 % случаев – в группе сравнения ($p = 0,725$).

Таблица 15 – Оппортунистические инфекции на момент начала химиотерапии туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак		Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Инфицирование возбудителями оппортунистических инфекций					
ВЭБ-инфекция	обследованы, абс.	84	69	0,956	0,328
	выявлено, абс. (%)	73 (86,9)	55 (79,7)		
ВПГ-инфекция	обследованы, абс.	184	124	0,307	0,579
	выявлено, абс. (%)	176 (95,6)	116 (93,5)		

Продолжение таблицы 15

Признак		Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Токсоплазмоз	обследованы, абс.	175	120	0,052	0,820
	выявлено, абс. (%)	81 (46,3)	58 (48,3)		
Микоплазмоз	обследованы, абс.	44	30	—	—
	выявлено, абс. (%)	1 (2,3)	0		
ЦМВ-инфекция	обследованы, абс.	181	123	0,138	0,711
	выявлено, абс. (%)	155 (85,6)	111 (90,2)		
Хламидийная инфекция	обследованы, абс.	161	107	2,400	0,121
	выявлено, абс. (%)	53 (32,9)	25 (23,4)		
Оппортунистические инфекции с развернутой клинической картиной, абс. (%)					
ВЭБ-инфекция		27 (11,2)	5 (3,6)	5,613*	0,018
ВПГ-инфекция		3 (1,2)	5 (3,6)	1,378**	0,240
Токсоплазмоз		1(0,4)	2 (1,4)	0,238**	0,625
Микоплазмоз		2 (0,8)	2 (1,4)	0,002**	0,996
ЦМВ-инфекция		10 (4,1)	8 (5,8)	0,219*	0,640
Хламидийная инфекция		9 (3,7)	2 (1,4)	0,925**	0,336
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для 2×2 ; из анализа исключены нулевые частоты.					

Поскольку известно, что наличие в сыворотке крови антител разных классов иммуноглобулинов и их концентрация коррелируют с динамикой инфекционного процесса и различными стадиями заболевания, выделение в сыворотке крови пациента иммуноглобулинов класса G позволило судить об инфицировании пациентов тем или иным инфекционным агентом из числа возбудителей оппортунистических инфекций [307]. При анализе наличия инфицирования пациентов в группах сравнения возбудителями оппортунистических инфекций на момент начала химиотерапии туберкулеза (таблица 15) инфицирование вирусом Эпштейна – Барр установлено у 86,9 % пациентов от числа обследованных из основной группы и у 79,9 % – в группе сравнения ($p = 0,328$). Инфицирование

вирусом простого герпеса выявлено у 95,6 % пациентов из основной группы и у 93,5 % – в группе сравнения ($p = 0,579$). При обследовании на токсоплазмоз инфицирование диагностировано в 46,3 % и 48,3 % случаев в каждой из анализируемых групп соответственно ($p = 0,820$). Обследование на микоплазмоз выявило инфицирование только у одного пациента из числа обследованных в группе с неблагоприятными исходами. Инфицирование цитомегаловирусом установлено у 85,6 % от числа обследованных в основной группе и у 90,2 % в группе сравнения ($p = 0,711$). Инфицирование хламидиями имели 32,9 % пациентов из основной группы и 23,4 % – в группе сравнения ($p = 0,131$).

Часть пациентов имели признаки активности того или иного заболевания из группы оппортунистических инфекций по результатам иммунологических исследований (ИФА – иммуноглобулины класса М, ПЦР сыворотки крови). ВЭБ-инфекцию имели 11,2 % пациентов основной группы и 3,6 % – в группе сравнения ($p = 0,018$), герпетическую инфекцию – 1,2 % и 3,6 % больных, соответственно ($p = 0,240$), токсоплазмоз подтвержден в 0,4 % и в 1,4 % случаев ($p = 0,625$), микоплазмоз – в 0,8 % и 1,4 % ($p = 0,906$), ЦМВИ в 4,1 % и 5,8 % ($p = 0,640$), хламидийная инфекция в 3,7 % и 1,4 % ($p = 0,336$).

Для оценки уровня иммунодефицита у пациентов в группах сравнения был проанализирован ряд показателей иммунограммы: иммунорегуляторный индекс, уровень CD4-лимфоцитов, величина вирусной нагрузки (таблица 16).

Таблица 16 – Показатели степени иммунодефицита на момент начала химиотерапии туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак		Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
ИРИ (N 1–2,5)	менее 0,2	39 (25,7)	13 (12,1)	6,324	0,012
	менее 0,5	102 (67,1)	67 (62,6)	0,378	0,539
	менее 0,7	122 (80,3)	85 (79,4)	0,000	0,996
	менее 1,0	144 (94,7)	99 (92,5)	0,218	0,641
	1,0–2,5	8 (5,3)	8 (7,5)	0,218*	0,641

Продолжение таблицы 16

Признак		Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
ИРИ (N 1–2,5)	обследованы	152 (100)	107 (100)	—	
Уровень CD4 до начала терапии, абс. (%)					
Менее 100		30 (18,3)	13 (10,7)	2,536	0,111
100–200		33 (20,1)	16 (13,3)	1,868	0,172
200–400		45 (27,4)	41 (33,8)	1,084	0,298
Более 400		56 (34,2)	51 (42,2)	1,576	0,209
Всего обследованы		164 (100)	121 (100)	—	
Вирусная нагрузка до начала терапии, копий/мл					
Менее 20 000		42 (27,8)	47 (41,9)	5,136	0,023
20 000–100 000		17 (11,3)	18 (16,1)	0,908	0,341
Более 100 000		92 (60,9)	47 (42,0)	8,896	0,003
Всего обследованы		151 (100)	112 (100)	—	—
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса.					

Снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) имели 94,7 % пациентов основной группы и 92,5 % пациентов – в группе сравнения ($p = 0,641$) (см. таблицу 16). При анализе величины ИРИ в анализируемых группах удалось выявить статистически значимое отличие: снижение уровня ИРИ до величин менее 0,2 было характерно для 25,7 % больных основной группы против 12,1 % – в группе сравнения ($p = 0,012$).

При оценке уровня CD4-лимфоцитов у пациентов в группах сравнения (см. таблицу 16) статистически значимых отличий выявлено не было ($p = 0,107$).

Величина вирусной нагрузки более 100 тысяч копий/мл до начала терапии в группе с неблагоприятными исходами встречалась на 18,9 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,003$); напротив – вирусная нагрузка менее 20 тысяч копий/мл на 14,1 % чаще – в группе с благоприятными исходами ($p = 0,023$). В диапазоне показателя вирусной нагрузки 20 000–100 000 РНК копий/мл в группах сравнения статистически значимых отличий не выявлено ($p = 0,341$) (см. таблицу 16).

Таким образом, из числа характеристик ВИЧ-инфекции были выявлены следующие факторы, связанные с неблагоприятным исходом стационарного лечения: парентеральный путь заражения ВИЧ-инфекцией ($\phi = 0,130$; $p = 0,02$), выявление ВИЧ-инфекции у лиц, ранее состоявших на учете по поводу туберкулеза ($\phi = 0,242$; $p < 0,0001$), наличие клинических признаков иммунодефицита на момент начала терапии туберкулеза ($\phi = 0,135$; $p = 0,012$), дефицит массы тела ($\phi = 0,218$; $p < 0,0001$), повышение уровня ЦИК по Хашковой ($\phi = 0,179$; $p = 0,032$), наличие активной ВЭБ-инфекции ($\phi = 0,131$; $p = 0,018$), снижение иммунорегуляторного индекса крови на момент начала терапии менее 0,2 ($\phi = 0,091$; $p = 0,012$), величина вирусной нагрузки более 100 тыс. копий/мл ($\phi = 0,042$; $p = 0,003$), что согласуется с публикациями отдельных авторов [257].

3.4 Анализ влияния антиретровирусной терапии на исход стационарного лечения больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции

Антиретровирусная терапия назначалась пациентам в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых [91].

При оценке влияния антиретровирусной терапии (АРВТ) на исход стационарного этапа лечения туберкулеза у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом нами были проанализированы: факт наличия АРВТ, время начала АРВТ и развитие побочных реакций при ее проведении (таблица 17). Установлено, что в группе с благоприятными исходами АРВТ проводилась чаще – в 28,8 % случаев, против 18,6 % в группе с неблагоприятными исходами ($p = 0,030$).

Таблица 17 – АРВТ в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Проведение АРВТ				
Проводилась	45 (18,6)	40 (28,8)	4,710	0,030
Не проводилась	194 (80,2)	99 (71,2)	3,975	0,042
Прервана	3 (1,2)	0	—	—
Время назначения АРВТ				
До начала химиотерапии туберкулеза	14 (31,1)	17 (42,5)	0,746	0,388
Одновременно с началом химиотерапии туберкулеза	9 (20)	5 (12,5)	0,868*	0,353
На фоне химиотерапии туберкулеза	22 (48,9)	18 (45,0)	0,020	0,888
Наличие осложнений АРВТ				
Имелись	5 (11,1)	6 (15,0)	0,044*	0,834
Отсутствовали	40 (88,9)	34 (85,0)		
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, из анализа исключены нулевые частоты.				

По времени начала АРВТ анализируемые группы статистически значимых отличий не имели: до начала химиотерапии туберкулеза АРВТ была начата в 31,1 % в основной группе против 42,5 % – в группе сравнения ($p = 0,388$), одновременное начало лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции отмечено в 20 % случаев в основной группе и в 12,5 % – в группе сравнения ($p = 0,353$), на фоне химиотерапии туберкулеза АРВТ начата в 48,9 % случаев в основной группе и в 45,0 % – в группе сравнения ($p = 0,888$).

Осложнения АРВТ выявлены в обеих группах: 11,1 % случаев в группе с неблагоприятными исходами и 15,0 % – в группе сравнения, при этом статистически значимых отличий в исследуемых группах по изучаемому признаку не выявлено ($p = 0,834$). Были зарегистрированы следующие осложнения АРВТ: судороги – 2 случая, анемия – 8, 1 случай синдрома восстановления иммунной системы. Перечисленные осложнения купированы в результате коррекции АРВТ и проведения дополнительных лечебных мероприятий (противосудорожная терапия, гемотрансфузионная терапия,

гормонотерапия, назначение антибиотиков широкого спектра действия).

Таким образом, отсутствие АРВТ являлось фактором, связанным с неблагоприятными исходами стационарного этапа лечения туберкулеза у пациентов с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция ($\phi = 0,102$, $p = 0,042$).

3.5 Оценка влияния противотуберкулезной химиотерапии на результаты стационарного лечения больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции

В анализируемых случаях этиотропная терапия туберкулеза с применением оптимальной комбинации противотуберкулезных препаратов (химиотерапия), направленная на уничтожение микобактериальной популяции или подавление её размножения, назначалась в первые сутки с момента госпитализации. Химиотерапия проводилась в соответствии с Инструкцией по химиотерапии, утвержденной приказом Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О проведении противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [106].

Используемые для лечения пациентов режимы химиотерапии туберкулеза представлены в таблице 18.

В основной группе в 15,7 % случаев пациенты получали лечение по I режиму химиотерапии, в группе сравнения – в 30,2 % ($p = 0,001$). I режим с коррекцией использовался в обеих группах случаев стационарного лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции: 27,7 % случаев и 31,7 % случаев в каждой из групп соответственно ($p = 0,482$). Лечение по IV режиму химиотерапии получали 14,0 % пациентов в группе случаев с неблагоприятным исходом и 15,8 % пациентов в группе сравнения ($p = 0,748$). Индивидуальная схема химиотерапии на 20,3 % чаще использовалась в основной группе ($p = 0,000$). Показаниями для назначения индивидуальной схемы являлись непереносимость препаратов, противопоказания к назначению препаратов ввиду наличия сопутствующей патологии, лекарственная устойчивость МБТ, спектр

которой не позволял назначить полноценный IV режим химиотерапии.

Изменение режима химиотерапии зафиксировано в обеих группах: в основной группе в 16,5 % случаев против 28,8 % – в группе сравнения ($p = 0,007$). Изменение режима химиотерапии, в связи с отсутствием эффекта от проводимого лечения, чаще происходило в группе с благоприятными исходами – в 15,0 % против 5 % – в группе сравнения ($p = 0,264$). В связи с новыми данными о лекарственной устойчивости МБТ, изменение режима химиотерапии чаще встречалось в группе пациентов с неблагоприятными исходами – у 67,5 % против 52,5 % – в группе сравнения ($p = 0,254$). Отмена противотуберкулезных препаратов, ввиду выявления противопоказаний на фоне сопутствующей патологии, встречалась в обеих группах в 25 % случаев ($p = 0,796$).

Различного рода неблагоприятные побочные эффекты были зарегистрированы в 3,7 % случаев в основной группе, в группе сравнения – в 5,8 % ($p = 0,503$) (таблица 18).

Аллергические реакции на противотуберкулезные препараты зарегистрированы в 1,7 % случаев в основной группе и в 2,2 % – в группе сравнения ($p = 0,996$). Токсические реакции на противотуберкулезные препараты встречались в 2,1 % и в 3,6 % случаев, соответственно ($p = 0,571$).

Таблица 18 – Режимы химиотерапии туберкулеза пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Режим химиотерапии				
I	38 (15,7)	42 (30,2)	10,353	0,001
I с коррекцией	67 (27,7)	44 (31,7)	0,495	0,482
IV	34 (14,0)	22 (15,8)	0,103	0,748
Индивидуальная схема	103 (42,6)	31 (22,3)	15,018	< 0,0001

Продолжение таблицы 18

Признак	Основная группа (n = 242)	Группа сравнения (n = 139)	χ^2	p
Изменение режима химиотерапии				
Не было	202 (83,5)	99 (71,2)	7,263	0,007
Было изменение	40 (16,5)	40 (28,8)		
Причины изменения режима химиотерапии				
В связи с неустраняемыми побочными реакциями на ПТП	1 (2,5)	3 (7,5)	0,263**	0,608
В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии	2 (5,0)	6 (15,0)	1,250**	0,264
В связи с новыми данными по ЛУ	27 (67,5)	21 (52,5)	1,302	0,254
Противопоказания ввиду сопутствующей патологии	10 (25,0)	10 (25,0)	0,067*	0,796
Побочные реакции на ПТП				
Выявлены	9 (3,7)	8 (5,8)	0,448*	0,503
Отсутствовали	233 (96,3)	131 (94,2)		
Аллергические побочные реакции на ПТП				
Выявлены	4 (1,7)	3 (2,2)	0,002**	0,996
Отсутствовали	238 (98,3)	136 (97,8)		
Токсические побочные реакции на ПТП				
Выявлены	5 (2,1)	5 (3,6)	0,321*	0,571
Отсутствовали	237 (97,9)	134 (96,4)		
Примечание * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для 2×2 .				

Причины прекращения химиотерапии и выписки (выбытия) из стационара отражены в таблице 19.

Летальный исход в 78 (32,2 %) случаях наблюдали только в основной группе. Выписка в связи с завершением курса лечения, в подавляющем большинстве (86,3 % против 10,7 %) случаев, происходила в группе с благоприятными исходами ($p < 0,0001$). Преждевременное прерывание курса лечения с досрочной выпиской из стационара на 43,3 % чаще отмечали в группе с

неблагоприятными исходами ($p < 0,0001$), хотя частота самовольного ухода пациентов из стационара или нарушения больничного режима достоверно не различались ($p = 0,648$)

Таблица 19 – Причины выписки из стационара, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 242) абс. (%)	Группа сравнения (n = 139) абс. (%)	χ^2	p
Летальный исход	78 (32,2)	0	—	—
Завершение курса лечения	26 (10,7)	120 (86,3)	210,23	< 0,0001
Преждевременное прерывание курса химиотерапии, из них:	138 (57,0)	19 (13,7)	66,724 < 0,0001	
Самовольный уход	125 (90,5)	16 (84,2)	0,2080,648**	
Нарушение больничного режима	13 (9,4)	3 (15,8)		
Примечание: ** ТТФ для 2 × 2, из анализа исключены нулевые частоты.				

Таким образом, при анализе особенностей химиотерапии туберкулеза в группах сравнения факторами, связанными с неблагоприятными исходами стационарного этапа лечения, были: изменение режима химиотерапии ($\phi = 0,145$; $p = 0,007$), назначение индивидуальной схемы ($\phi = 0,204$; $p < 0,0001$), преждевременное прерывание курса лечения ($\phi = 0,424$; $p < 0,0001$).

3.6 Оценка предикторной значимости факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения. Прогнозирование исхода стационарного этапа лечения туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией

Результаты, полученные на 1-м и 2-м этапах исследования, позволили выделить ряд показателей, значения которых в группах сравнения имели статистически значимые различия. Предикторная значимость выделенных показателей была определена в ходе расчета отношения шансов (ОШ) в

процедуре однофакторного анализа, величина ОШ представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Результат однофакторного анализа факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией

Показатели	χ^2	ОШ	95 % ДИ ОШ	p
Пребывание в ИТУ	3,23	0,726	0,832–1,130	0,072
Образовательный ценз	6,93	1,090	0,923–1,201	0,008*
Употребление ПАВ	2,82	0,637	0,523–0,936	0,09
Двусторонний процесс	14,55	2,572	1,150–6,014	< 0,0001*
Распространенность процесса (с поражением > 2 долей легких)	33,50	2,453	1,662–3,141	< 0,0001*
МБТ (+)	34,57	2,323	1,882–3,243	< 0,0001*
МЛУ МБТ	14,11	1,624	1,108–2,167	< 0,0001*
Распад легочной ткани	33,36	2,634	2,152–3,698	< 0,0001*
Парентеральный путь заражения ВИЧ-инфекцией	5,42	1,110	1,012–1,576	0,020*
Выявление ВИЧ-инфекции после установления диагноза туберкулеза	21,42	1,925	1,200–2,212	< 0,0001*
Наличие клинических признаков иммунодефицита	6,36	1,324	1,112–1,547	0,012*
Отказ от АРВТ	3,86	1,200	1,010–1,842	0,042*
Наличие развернутой клинической картины ВЭБ-инфекции	5,61	1,114	1,080–2,412	0,018*
Вирусная нагрузка > 100000 копий/мл	8,89	2,062	1,340–3,173	0,003*
Преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза	66,72	5,145	2,562–7,014	< 0,0001*
Примечание: * – χ^2 Пирсона.				

Из выбранных для анализа 15 факторов статистически значимо увеличивали риск развития неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения 13. Эти факторы были отобраны для многофакторного анализа риска развития

неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом:

- 1) двусторонняя локализация туберкулезного процесса;
- 2) поражение 2-х и более долей легких;
- 3) наличие распада легочной ткани;
- 4) наличие бактериовыделения;
- 5) МЛУ МБТ;
- 6) парентеральный путь заражения ВИЧ-инфекцией;
- 7) выявление ВИЧ-инфекции после установления диагноза туберкулеза;
- 8) наличие у пациента клинических признаков иммунодефицита;
- 9) наличие иммунологических признаков активности ВЭБ-инфекции;
- 10) величина вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл;
- 11) отказ пациента от АРВТ;
- 12) преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза;
- 13) образовательный ценз пациента.

Из переменных были выбраны те, что характеризовались более высоким значением ОШ в однофакторном анализе ($ОШ > 1,0$) и статистически значимые. Для категориальных переменных (>2 категорий), референтным признаком был первый в градации. Методом включения для переменных было избрано пошаговое включение. Результаты анализа были представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Результаты многофакторного анализа предикторов неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией

Показатели		B	ОШ (Exp B)	Станд. ошибка (Exp B)	95 % ДИ (Exp B)	P
Образовательный ценз пациента	—	–0,35	0,627	0,228	0,399–0,855	0,207
Двусторонняя локализация туберкулезного процесса	X ₁	–0,16	1,570	0,112	1,458–1,682	0,003
Поражение 2-х и более долей легких	X ₂	–0,25	1,214	0,120	1,094–1,334	0,002
Наличие распада легочной ткани	X ₃	0,54	2,400	0,820	1,580–3,220	0,001
МБТ (+)	—	0,12	0,520	0,300	0,220–0,820	0,062
МЛУ МБТ	X ₄	0,32	1,560	0,105	1,455–1,665	0,003
Парентеральный путь заражение ВИЧ-инфекцией	—	0,24	0,812	0,472	0,340–1,284	0,142
Выявление ВИЧ-инфекции после установления диагноза туберкулеза	X ₅	0,28	1,622	0,540	1,082–2,162	0,042
Наличие клинических признаков иммунодефицита	X ₆	–0,15	1,830	0,412	1,418–2,242	0,014
Наличие иммунологических признаков ВЭБ-инфекции	X ₇	2,23	2,320	0,340	1,980–2,660	0,007
Величина вирусной нагрузки >100 000 копий/мл	X ₈	–2,36	3,160	0,240	2,920–3,400	0,003
Отсутствие АРВТ	X ₉	3,97	5,450	0,420	5,030–5,870	0,004
Преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза	X ₁₀	4,20	7,840	0,431	7,409–8,271	0,001
Константа B ₀	—	–14,27	1,23	—	—	0,0001

Константа (B₀) – константа, рассчитываемая при стандартной процедуре логистической регрессии, является безразмерной величиной, для нее не предусмотрено вычисление доверительного интервала. Уравнение регрессии,

коэффициенты которого представлены в таблице 21, позволяет рассчитать вероятность (P) развития неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией по формуле:

$$P = 1 / 1 + e^{-y},$$

где $y = -14,27X - 0,16X_1 - 0,25X_2 + 0,54X_3 + 0,32X_4 + 0,28X_5 - 0,15X_6 + 2,23X_7 - 2,36X_8 + 3,97X_9 + 4,20X_{10} + 0,12$.

Параметры регрессионной модели:

- $\chi^2 = 112,45$, $p < 0,001$;

- Критерий Хосмера – Лемешова: $\chi^2 = 6,25$, $p = 0,345$;

Чувствительность – 76,0 %, специфичность – 82,4 %.

Как показывают полученные результаты, процедурой бинарной логистической регрессии подтверждена прогностическая значимость у 10 из 13 факторов, отобранных при расчете отношения шансов: двусторонняя локализация туберкулезного процесса, поражение 2-х и более долей легких, наличие распада легочной ткани, МЛУ МБТ, выявление ВИЧ-инфекции после установления диагноза туберкулеза, наличие клинических признаков иммунодефицита, наличие иммунологических признаков активности ВЭБ-инфекции, величина вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл, отсутствие АРВТ, преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза. Регрессионная модель обладает необходимыми параметрами значимости и может быть использована для разработки алгоритмов ведения пациентов с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, для оценки вероятности неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения.

Поскольку в представленном виде полученная модель сложна для применения в клинической практике, нами была предпринята попытка разработки способа прогнозирования исхода стационарного этапа лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Для этого нами была создана «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией», в которой каждому из включенных в нее предикторов

соответствовало определенное количество баллов. Сумма баллов, рассчитанная при оценке показателей каждого пациента, в зависимости от наличия или отсутствия у него факторов риска, соответствовала определенной степени вероятности развития неблагоприятного исхода стационарного лечения. В основу разработки шкалы положена методика, описанная в статье Д. А. Чичеватова «Модель шкалы прогнозирования бинарных переменных в медицинских исследованиях» [193]. При создании шкалы мы использовали методики категориальной и бинарной логистической регрессии.

Процесс разработки шкалы оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения состоял из нескольких этапов. На 1-м этапе осуществляли отбор предикторов с учетом результатов многофакторного анализа (таблица 21): в модель вошли факторы, имеющие величину ОШ (ExpB) более 1,0 и статистическую связь с зависимой переменной (исход стационарного этапа лечения) с уровнем значимости менее 0,05. В результате был сформирован список предикторов для создания шкалы, представленный в таблице 23.

На 2-м этапе осуществляли непосредственное создание шкальной модели с помощью метода категориальной регрессии, при котором происходит оценка взаимосвязи, зависимой и независимых переменных (в нашем случае, категориальных), «шкалирование», то есть присвоение категориям числовых значений, и в результате, кроме стандартизированных коэффициентов регрессии получают и коэффициенты важности переменных. Для создания модели мы использовали модуль CATREG v. 3.0 пакета программ SPSS v. 20.0. Полученные результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Результаты категориального регрессионного анализа

Предикторы	Стандартизованные коэффициенты		F	p	Вес (коэф. важности)
	β	Бутстреп-оценка (1 000) стандартной ошибки			
Двусторонняя локализация туберкулезного процесса	–0,16	0,168	3,482	0,003	0,051
Поражение 2 и более долей легких	–0,25	0,045	6,320	0,006	0,054
Распад легочной ткани	0,54	0,543	8,700	0,04	0,103
МЛУ МБТ	0,32	0,327	1,150	0,0007	0,102
Выявление ВИЧ-инфекции после установления диагноза туберкулеза	0,28	0,315	7,800	0,004	0,121
Наличие клинических признаков иммунодефицита	–0,15	0,178	4,121	0,002	0,054
Наличие иммунологических признаков активности ВЭБ-инфекции	2,23	0,401	10,16	0,001	0,104
Величина вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл	–2,36	0,542	12,200	0,005	0,150
Отсутствие АРВТ	3,97	0,356	15,224	0,007	0,184
Преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза	4,20	0,052	21,150	0,006	0,203

Зависимая переменная – исход стационарного этапа лечения. Параметры регрессии: $R^2 = 0,842$, $F = 89,123$, $p < 0,0001$. Как видно из таблицы 23, величины коэффициентов важности пропорциональны коэффициентам регрессии, а значит – они пропорциональны степени вклада каждого предиктора в объяснение значения зависимой переменной и могут служить основанием для значений прогностической шкалы.

На 3-м этапе нами, для каждого из 10 предикторов был подсчитан его балл: значение соответствующего коэффициента важности было умножено на 100 и,

далее, округлено до целых. В результате была получена следующая шкала (таблица 23).

Таблица 23 – Шкала суммарной бальной оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Предикторы	Значение	Баллы
1. Двусторонняя локализация туберкулезного процесса	Есть	+5
2. Поражение 2 и более долей легких	Есть	+5
3. Распад легочной ткани	Есть	+10
4. МЛУ МБТ	Да	+10
5. Выявление ВИЧ-инфекции после установления диагноза туберкулеза	Да	+12
6. Наличие клинических признаков иммунодефицита	Да	+5
7. Наличие иммунологических признаков активности ВЭБ-инфекции	Да	+10
8. Величина вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл	Да	+15
9. Отсутствие АРВТ	Да	+18
10. Преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза	Да	+20

При оценке риска стационарного этапа лечения каждому пациенту рассчитывали его суммарный балл, в зависимости от наличия у него данных предикторов с соответствующим значением, который является числовым показателем вероятности неблагоприятного исхода стационарного лечения.

На следующем, 4-м этапе, нами была определена вероятность прогноза (степени риска) и оценка полученной шкальной модели. Для определения соответствия значений суммарного балла (интервалов) определенному уровню вероятности неблагоприятного исхода рассчитывали суммарный балл для каждого пациента выборки. Затем провели регрессионный анализ, в котором зависимая переменная (исход) оставалась прежней, а предиктором был суммарный балл пациента. Параметры регрессии:

- коэффициент регрессии (β) = 0,028 (SE = 0,012), $p < 0,0027$;
- $\chi^2 = 115,5$, $p < 0,001$;

- Критерий Хосмера – Лемешова: $\chi^2 = 12,6$, $p = 0,118$;
- % корректно предсказанных: общий – 84,3 (321/381), в основной группе (группа 1) – 92,2 (228 из 242 человек), в группе сравнения (группа 2) – 51,7 (72/139).

Уравнение регрессии:

$$y = 0,028x - 2,564,$$

где x – абсолютное значение суммарного балла.

Вероятность прогноза рассчитывали по формуле:

$$P = 1 / 1 + e^y.$$

Для использования в практике была предложена интервальная оценка набранного суммарного балла и степени риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения (таблица 24). Верхние и нижние границы интервальной оценки вероятности неблагоприятного исхода основа были обусловлены минимальными и максимальными значениями суммарного балла пациентов, дающего возможность получить вероятность прогноза 84 % и выше.

Таблица 24 – Оценка степени риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения по балльной прогностической шкале

Суммарный балл по шкале риска	Вероятность развития неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения	
	числовая оценка	уровень риска
< 25	0,0–0,25	низкий
25–50	0,25–0,50	средний
> 50–75	0,50–0,75	высокий
> 75	0,75–1,0	очень высокий

Для использования в практике нами предложен печатный вариант шкалы. Примеры конкретного использования.

Пример 1. Больной К., 1979 года рождения (история болезни № 132). Профессия – водитель, постоянного места работы не имеет. Не женат. Курит в

течение 19 лет по 1 пачке сигарет в день, злоупотребляет алкоголем. Изменения в легких впервые выявлены в январе 2016 года при обращении к врачу с жалобами на кашель, слабость, повышение температуры тела. Предыдущее флюорографическое обследование проходил 3 года назад. Дообследован, при прямой микроскопии мазка мокроты были выявлены кислотоустойчивые микобактерии. При рентгенологическом обследовании (обзорная рентгенограмма, МСКТ) выявлено наличие диссеминации (тотально, по всем полям обоих легких), тонкостенной полости распада размером 1,5 см в диаметре в S₂ справа. Пациент направлен на госпитализацию с диагнозом: Диссеминированный туберкулез легких в фазе распада, КУМ(+). При обследовании методом ИФА в сыворотке крови обнаружены антитела к ВИЧ. Ранее пациент на учете в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями не состоял. При иммунологическом обследовании выявлено снижение содержания CD4⁺ до 18 % (150 кл/мкл), вирусная нагрузка составила 180 000 копий/мл. Осмотрен инфекционистом, диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний (IVA), рекомендована АРВТ, от которой пациент отказался. В мокроте обнаружена ДНК МБТ, устойчивых к рифампицину. Начато лечение по режиму химиотерапии IV стандартный. С мая 2014 года переведен на режим химиотерапии IV индивидуализированный (пиразинамид, амикацин, левофлоксацин, протионамид, циклосерин и ПАСК), в связи с выявленной множественной лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину. За время пребывания в стационаре дважды отмечали самовольный уход, отсутствовал по 3–7 дней, был выписан для продолжения лечения в амбулаторных условиях. В процессе лечения развился лекарственный гепатит.

Риск неблагоприятного исхода по шкале суммарной бальной оценки (см. таблицу 23), составил для данного случая 95 баллов. Таким образом, вероятность неблагоприятного исхода (см. таблицу 24) у данного пациента очень высокая, $p = 0,95$. Повторно госпитализирован 18.05.2016 в КУЗОО «КПТД № 4» г. Омска, в связи с резким ухудшением состояния, 19.05.2016 г. был установлен

диагноз генерализованного туберкулеза с поражением легких и ЦНС. 14.06.2016 г. пациент умер.

Пример 2. Больной Н., 1967 года рождения (история болезни № 158). Ранее туберкулезом не болел, на учете у фтизиатра не состоял. Контакт с больным туберкулезом не установлен. В декабре 2015 г. перенес операцию аппендектомии. При обследовании в стационаре выявлены антитела к ВИЧ. Пациент осмотрен инфекционистом, после выписки из стационара взят на учет в ЦПБСИЗ, дообследован, установлен диагноз: ВИЧ-инфекция, III стадия. Изменения в лёгких выявлены в мае 2016 года при очередном профилактическом осмотре. Госпитализирован в стационар с диагнозом: Инфильтративный туберкулез нижней доли правого легкого, в фазе распада и обсеменения (S_6 слева), МБТ (+). В анализе мокроты обнаружена ДНК МБТ, чувствительных ко всем ПТП. Получал лечение по схеме I режима химиотерапии (изониазид, пиразинамид, этамбутол, рифампицин). После выявления туберкулеза и поступления в противотуберкулезный стационар повторно осмотрен инфекционистом, диагноз : ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний (IVA), ВЭБ-инфекция. Назначена АРВТ (комбивир, эфавиренз). В связи с развитием нежелательных побочных реакций (тошнота, головокружение) была проведена коррекция схемы лечения (изониазид заменен на феназид). По шкале суммарной балльной оценки пациент имел несколько факторов риска неблагоприятного исхода: двусторонняя локализация туберкулезного процесса, наличие распада легочной ткани, наличие развернутой клинической картины ВЭБ-инфекции, сумма баллов = 27 (см. таблицу 23). Риск неблагоприятного исхода (см. таблицу 24) у пациента был средний ($p = 0,27$), пациенту был назначен курс дезинтоксикационной терапии, кавинтон, мексидол. Общий курс химиотерапии составил 10 месяцев, в мае 2017 года переведен в III группу диспансерного учета.

Таким образом, предикторами неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, являлись:

- особенности течения туберкулезного процесса: двусторонняя локализация, распространенный процесс с поражением 2 и более долей легких,

наличие распада легочной ткани, МЛУ МБТ;

- особенности течения ВИЧ-инфекции: выявление ВИЧ-инфекции после установления диагноза туберкулеза, наличие клинических признаков иммунодефицита, развернутой клинической картины ВЭБ-инфекции, величина вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл;

- организационные (преимущественно, связанные с низкой приверженностью пациента к выполнению врачебных рекомендаций): отсутствие АРВТ и преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза.

Логит-регрессионная модель обладает необходимыми параметрами значимости и может быть использована для разработки алгоритмов ведения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, для оценки вероятности неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения. Разработанная на основе логит-регрессионной модели «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией» проста в применении, может быть использована в любые сроки основного курса химиотерапии, как для оценки риска неблагоприятного исхода, так и для контроля эффективности проводимого лечения.

ГЛАВА 4 РАЗРАБОТКА МЕРОПРИЯТИЙ ПО ОПТИМИЗАЦИИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КО-ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ В ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОМ СТАЦИОНАРЕ

4.1 Применение препарата дезоксирибонуклеата натрия с железом комплекс в комплексном лечении пациентов с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция

Лечение больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией остается сложной задачей, что обусловлено рядом причин, в том числе развитием резистентности возбудителей обеих инфекций к препаратам, их побочными действиями, высокой стоимостью лечения, необходимостью одномоментного применения большого количества препаратов [11; 14; 30; 41; 223; 229].

При лечении ВИЧ-инфекции перспективными представляются попытки использования препаратов, которые могли бы применяться как самостоятельные, так и в сочетании с уже известными противовирусными средствами и способствовали стабилизации состояния иммунной системы в период до начала АРВТ. С учетом того, что одним из предикторов неблагоприятного исхода туберкулеза при его сочетании с ВИЧ-инфекцией являлось отсутствие АРВТ, мы посчитали целесообразным включить в состав комплексной терапии туберкулеза у больных туберкулез/ВИЧ данный препарат вне зависимости от начала АРВТ.

Дезоксирибонуклеата натрия с железом комплекс (ферровир) – противовирусный препарат с сильным иммуномодулирующим действием природного происхождения. Представляет собой очищенную стандартизованную комплексную соль дезоксирибонуклеата натрия с железом. Проявляет противовирусное действие в отношении РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Препарат активизирует противовирусный, противогрибковый и противомикробный иммунитет. Распределяется в органы и ткани с участием эндолимфатического пути транспорта; обладает высокой тропностью к органам кроветворной системы; принимает активное участие в клеточном метаболизме,

встраиваясь в клеточные структуры. В процессе ежедневного курсового применения обладает свойством кумулироваться в органах и тканях. При курсовом применении ферровира в составе комплексной терапии ВИЧ-инфекции отмечается повышение уровня CD4⁺-лимфоцитов в крови (сохраняется в течение 1–1,5 мес. после окончания курса лечения). Одновременно снижается вирусная нагрузка в организме, выражающаяся в снижении концентрации РНК ВИЧ в сравнении с исходным уровнем [139].

Нами была поставлена задача изучить эффективность применения препарата ферровир в комплексном лечении у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: 1А группу составили 86 больных, 2А – группу сравнения – 186 больных. Первоначально в 1А группу были включены 110 пациентов, 24 пациента выбыли из исследования в связи с отказом продолжать прием препарата из-за развития побочных реакций. Побочное действие ферровира зарегистрировано у 21,8 больных % (24 человека): 1 пациент предъявлял жалобы на тошноту после инъекции препарата, 23 (20,9 %) – отметили выраженную болезненность в месте введения препарата. Отказались от продолжения приема препарата 24 (21,8 %) пациента. Сроки развития побочного действия и, соответственно, отказа от приема препарата представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Сроки развития побочного действия ферровира

День приема препарата	Количество принятых доз препарата	Количество больных абс. (%)
1-й день	1	3 (3,5)
2-й день	2	1 (1,2)
3-й день	3	2 (2,3)
4-й день	4	3 (3,5)
5-й день	5	4 (4,7)
6-й день	6	2 (2,3)
7-й день	7	4 (4,7)

Продолжение таблицы 25

День приема препарата	Количество принятых доз препарата	Количество больных абс. (%)
8-й день	8	2 (2,3)
9-й день	9	1 (1,2)
10-й день	10	1 (1,2)
11-й день	11	1 (1,2)

Как видно из данных, представленных в таблице 25, наибольшее число отказов от приема препарата (по 4 случая) были зарегистрированы на 5-й и 7-й дни курса.

Дальнейший анализ социально-демографических, клинических и др. характеристик пациентов, а также результатов лечения представлен с учетом показателей 86 больных, завершивших курс приема препарата в полном объеме. В 1А группе мужчин было 69 (80,2 %), женщин – 17 (19,8 %), во 2А группе, соответственно – 141 (75,8 %) и 45 (24,2 %) ($p = 0,418$). Средний возраст больных 1А группы составил $(37,04 \pm 0,77)$ лет (95 % ДИ 35,5–38,6); 2А группы – $(32,2 \pm 1,5)$ года (95 % ДИ 25,2–39,6) ($U = 0,986$; $p = 0,361$). Демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, абс. (%)

Признаки	1А группа n = 86, абс. (%)	2А группа n = 186,абс. (%)	χ^2	p
Пол				
Мужской	69 (80,2)	141 (75,8)	0,650	0,418
Женский	17 (19,8)	45 (24,2)		
Возраст				
18–19 лет	0	4 (2,2)	—	—
20–29 лет	13 (15,1)	60 (32,3)	8,80	0,003
30–39 лет	50 (58,1)	92 (49,5)	1,77	0,182
40–49 лет	18 (20,9)	25 (13,4)	2,48	0,115

Продолжение таблицы 26

Признаки	1А группа n = 86, абс. (%)	2А группа n = 186, абс. (%)	χ^2	p
50–59 лет	4 (4,7)	3 (1,6)	2,06	0,152*
60 и более лет	1 (1,2)	2 (1,2)	0,001	0,682*
Примечание: * – ТТФ для 2×2 ; из анализа исключены нулевые частоты.				

Согласно данным, отраженным в таблице 27, в 1А группе более половины больных (58,1 %) составляли лица в возрасте 30–39 лет, в возрасте 40–49 лет – 20,9 %, 20–29 лет – 15,1 %, лица старше 50 лет – встречались в единичных случаях. Во 2А группе в 2 раза больше был удельный вес пациентов в возрасте 20–29 лет ($p = 0,003$).

Структура клинических форм туберкулеза у пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Структура клинических форм туберкулеза у пациентов, включенных в исследование, абс. (%)

Формы туберкулеза	1А группа n = 86 абс. (%)	2А группа n = 186 абс. (%)	χ^2	p
Инфильтративный	45 (52,3)	88 (47,3)	0,59	0,441
Очаговый	4 (4,7)	12 (6,5)	0,34	0,557
Диссеминированный	18 (20,9)	32 (17,2)	0,10	0,755
Милиарный	1 (1,2)	6 (3,2)	0,38	0,539**
Кавернозный	1 (1,2)	0	—	—
Казеозная пневмония	1 (1,2)	8 (4,3)	1,02	0,156**
Фиброзно-кавернозный	4 (4,7)	3 (1,6)	1,12	0,145**
Цирротический	3 (3,5)	0	—	—
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	4 (4,7)	9 (4,8)	0,06	0,606**
Туберкулезный плеврит	1 (1,2)	14 (7,5)	3,50	0,062**
Генерализованный туберкулез	4 (4,7)	14 (7,5)	0,39	0,272**
Примечание. * – χ^2 с поправкой Йейтса, ** – ТТФ для 2×2 , из анализа исключены нулевые частоты.				

Как видно из таблицы 27, в клинической структуре туберкулеза у пациентов 1А группы более половины случаев (52,3 %) пришлось на долю инфильтративного туберкулеза легких, удельный вес диссеминированных процессов составил 20,9 %, остальные формы туберкулеза встречались в единичных случаях. Во 2А группе инфильтративный туберкулез легких был выявлен у 47,3 % ($p = 0,441$), диссеминированный – у 17,2 % ($p = 0,755$), несколько чаще отмечена казеозная пневмония, милиарный туберкулез, изолированный экссудативный плеврит, но выявленные различия не были статистически значимыми.

Характеристика туберкулезного процесса отражена в таблице 28.

Таблица 28 – Характеристика туберкулезного процесса у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1А группа n = 86 абс. (%)	2А группа n = 186 абс. (%)	χ^2	p
Распространенность процесса				
Ограниченный (1–2 сегмента)	42 (48,8)	79 (42,5)	0,96	0,326
Распространенный (более 2 сегментов)	44 (51,2)	107 (57,5)		
Распад легочной ткани				
Есть	37 (43,0)	78 (41,9)	0,03	0,866
Нет	49 (57,0)	108 (58,1)		
Бактериовыделение				
МБТ (+) всего	71 (82,6)	108 (58,1)	5,81	0,016
ЛУ МБТ всего	30 (34,9)	51 (27,4)	1,57	0,210
Монорезистентность	2 (2,3)	0	—	—
Полирезистентность	3 (3,5)	15 (8,1)	1,32*	0,122**
МЛУ МБТ	23 (26,7)	30 (16,1)	4,22	0,039
ШЛУ МБТ	2 (2,3)	6 (3,2)	0,01*	0,509**
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса, ** – ТТФ для 2×2 ; из анализа исключены нулевые частоты.				

У пациентов 1А группы распространенные процессы с поражением более 2 сегментов легкого встречались на 2,4 % чаще, чем ограниченные, в группе сравнения – на 15 % чаще ($p = 0,326$). Распад легочной ткани был зарегистрирован у 43,0 % больных, в группе сравнения – у 41,9 % ($p = 0,866$). Бактериовыделение выявлено у 73,3 % пациентов 1А группы и у 58,1 % – в группе сравнения ($p = 0,016$). Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза отмечена у 34,9 % больных 1А группы и у 27,4 % – во 2А группе ($p = 0,210$). В 1А группе монорезистентность зарегистрирована у 2,3 % пациентов (в группе сравнения таковые отсутствовали), полирезистентность – у 3,5 %, МЛУ – у 26,7 %, ШЛУ – у 2,3 %. Во 2А группе полирезистентность МБТ выявлена – у 8,1 % ($p = 0,122$), МЛУ – у 16,1 % ($p = 0,039$), ШЛУ – у 3,2 % ($p = 0,509$).

Способ выявления и сроки прохождения профилактических флюорографических осмотров у пациентов в группах сравнения отражены в таблице 29.

Таблица 29 – Способ выявления и сроки прохождения профилактических осмотров у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1А группа n = 86 абс. (%)	2А группа n = 186 абс. (%)	χ^2	p
Способ выявления туберкулеза				
ПФЛГО	14 (16,3)	52 (27,9)	4,36	0,037
При обращении	72 (83,7)	134 (72,0)		
Сроки прохождения ПФЛГО				
Нет данных	15 (17,4)	48 (25,8)	2,31	0,128
Ежегодно	29 (33,7)	91 (48,9)	5,51	0,019
До 3 лет	22 (25,6)	44 (23,7)	0,12	0,731
Более 3 лет	19 (22,1)	3 (1,6)	30,48*	< 0,0001**
Более 10 лет	1 (1,2)	0	—	—
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса, ** – ТТФ для 2×2 , из анализа исключены нулевые частоты.				

В 1А группе у 16,3 % пациентов туберкулез выявлен при профилактическом флюорографическом обследовании (ПФЛГО), у 83,7 % – при обращении к врачу. Во 2А группе таковые составляли, соответственно, 27,9 % и 72,0 % ($p = 0,037$). При анализе сроков прохождения флюорографического осмотра установлено, что в 1А группе ежегодно проходили обследование 33,7 % больных, 25,6 % проходили осмотр менее 3 лет назад, 22,1 % – более 3 лет и 1 пациент – более 10 лет. Во 2А группе – ежегодно проходили обследование 48,9 % больных ($p = 0,019$), менее 3 лет назад – 23,7 % ($p = 0,731$), более 3 лет – 3 пациента ($p < 0,0001$).

В 1А группе контакт с больными туберкулезом установлен у 26 (30,2 %) пациентов, в группе сравнения – у 132 (70,9 %) ($\chi^2 = 40,08$; $p < 0,0001$). Семейный контакт выявлен у 4 (4,7 %) лиц в 1А группе и у 20 (10,8 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 2,02$; $p = 0,073$), бытовой – у 9 (10,5 %) и у 52 (27,9 %) ($\chi^2 = 9,36$; $p = 0,002$), в ИТУ – у 13 (15,1 %) и у 60 (32,3 %) ($\chi^2 = 8,80$; $p = 0,003$), соответственно. Разные по продолжительности сроки тюремного заключения отмечали 46 (53,5 %) пациентов в 1А группе и 60 (32,3 %) – во 2А группе ($\chi^2 = 11,14$; $p = 0,0008$).

Социальные характеристики больных в группах сравнения представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Социальные характеристики больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1А группа n = 86 абс. (%)	2А группа n = 186 абс. (%)	χ^2	p
Образование				
Нет данных	0	18 (9,7)	—	—
Начальное	4 (4,7)	6 (3,2)	0,07*	0,381**
Неполное среднее	19 (22,1)	42 (22,6)	0,01	0,929
Среднее	39 (45,3)	41 (22,0)	15,39	0,0001
Средне-специальное	24 (27,9)	72 (38,7)	3,01	0,083
Неполное высшее	0	4 (2,2)	—	—
Высшее	0	3 (1,6)	—	—

Продолжение таблицы 30

Признак	1А группа n = 86 абс. (%)	2А группа n = 186 абс. (%)	χ^2	p
Трудоустройство				
Наличие постоянного места работы	6 (6,9)	22 (11,8)	1,02*	0,312*
Инвалидность	3 (3,5)	6 (3,2)	0,06*	0,582**
Пенсионер	1 (1,2)	8 (4,3)	0,96*	0,164**
Безработный	76 (88,4)	150 (80,6)	2,50	0,114
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса, ** – ТТФ для 2х2, из анализа исключены нулевые частоты.				

Согласно данным, представленным в таблице 30, 45,3 % больных в 1А группе имели среднее образование, 27,9 % – средне-специальное, у 22,1 % среднее образование было неполным, 4,7 % – окончили начальную школу. В группе сравнения лиц, имеющих среднее образование, было на 23,3 % меньше ($p = 0,0001$), но на 10,8 % больше – имеющих средне-специальное, пациенты с неполным и полным высшим образованием встречались только в группе сравнения.

Постоянное место работы имели только 6,9 % пациентов 1А группы и 11,8 % – в группе сравнения ($p = 0,312$). Группа инвалидности определена 3,5 % больных в 1А группе и 3,2 % – во 2А группе ($p = 0,582$), пенсионерами являлись 1 и 8 пациентов, статус безработного имели 88,4 % и 80,6 %, соответственно ($p = 0,114$).

Семейное положение, материально-бытовые условия пациентов в группах сравнения представлены в таблице 31.

В 1А группе 31,4 % больных состояли в зарегистрированном браке, в группе сравнения таковых было 26,3 % ($p = 0,114$). Не состояли в браке 51,2 % и 65,6 % пациентов ($p = 0,023$), в разводе были 16,3 % и 5,4 % ($p = 0,003$), вдовцами (вдовами) были 1 и 5 пациентов, соответственно ($p = 0,384$). Детей имели 39,5 % лиц в 1А и 30,6 % – во 2А группе ($p = 0,149$). Материально-бытовые условия были

удовлетворительными у 80,2 % пациентов 1А группы и у 80,6 % – в группе сравнения (0,936). Не имели жилья 9,3 % больных в 1А группе и 10,2 % – в группе сравнения ($p = 0,907$). Благоустроенным жилье было у 61,6 % пациентов 1А группы и у 71,5 % – во 2А группе ($p = 0,103$), неблагоустроенным – у 25,6 % и у 18,3 % ($p = 0,166$), в общежитии проживали 3,5 % и 10,8 %, соответственно ($p = 0,045$).

Таблица 31 – Семейное положение, материально-бытовые условия пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1А группа n = 86 абс. (%)	2А группа n = 186 абс. (%)	χ^2	p
Семейное положение, наличие детей				
Состоит в зарегистрированном браке	27 (31,4)	49 (26,3)	2,50	0,114
Холост/не замужем	44 (51,2)	122 (65,6)	5,15	0,023
Разведен (а)	14 (16,3)	10 (5,4)	8,69	0,003
Вдовец (а)	1 (1,2)	5 (2,7)	0,12*	0,384**
Наличие детей	34 (39,5)	57 (30,6)	2,09	0,149
Материально-бытовые условия				
Удовлетворительные	69 (80,2)	150 (80,6)	0,01	0,936
Неудовлетворительные	17 (19,8)	36 (19,4)		
Характеристика жилья				
Нет	8 (9,3)	19 (10,2)	0,01*	0,907*
Благоустроенное	53 (61,6)	133 (71,5)	2,65	0,103
Неблагоустроенное	22 (25,6)	34 (18,3)	1,92	0,166
Общежитие	3 (3,5)	20 (10,8)	4,01*	0,045**
Место жительства				
Город	57 (66,3)	132 (70,9)	0,61	0,435
Село	21 (24,4)	35 (18,8)	1,13	0,288
БОМЖ	8 (9,3)	19 (10,2)	0,05*	0,987*
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса, ** – ТТФ для 2×2 .				

Жителями города были 66,3 % больных 1А группы и 70,9 % – в группе

сравнения ($p = 0,435$), в селе проживали 24,4 % и 18,8 % ($p = 0,288$), лицами БОМЖ – 9,3 % и 10,2 % ($p = 0,987$).

Употребление психоактивных веществ зафиксировано у 77 (89,5 %) пациентов 1 А группы и у 170 (91,4 %) – во 2 А группе ($\chi^2 = 0,24$; $p = 0,621$). Курение табака отмечали 74 (86,0 %) и 153 (82,3 %) больных ($\chi^2 = 0,61$; $p = 0,434$), злоупотребление алкоголем – 34 (39,5 %) и 77 (41,4 %) ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,771$), активными потребителями наркотиков были 56 (65,1 %) и 62 (33,3 %) ($\chi^2 = 24,19$; $p < 0,0001$), соответственно.

Клинические проявления заболевания отражены в таблице 32.

Таблица 32 – Клинические проявления туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1А группа n = 86 абс. (%)	2А группа n = 186 абс. (%)	χ^2	p
Бронхолегочный синдром				
Есть	83 (96,5)	151 (81,2)	11,50	0,0007
Нет	3 (3,5)	35 (18,8)		
Интоксикационный синдром				
Лихорадка есть	58 (67,4)	126 (67,7)	0,001	0,961
Лихорадки нет	28 (32,6)	60 (32,3)		
Типы лихорадки и другие симптомы интоксикации				
Субфебрильная	37 (43,0)	81 (43,5)	0,01	0,935
Фебрильная	21 (24,4)	47 (25,3)	0,02	0,880
Другие проявления интоксикационного синдрома	73 (84,9)	160 (86,0)	0,06	0,803
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса, ** – ТТФ для 2×2 .				

Большинство пациентов 1А группы (96,5 %) предъявляли жалобы на кашель сухой или с выделением мокроты, одышку при физической нагрузке или в покое, в группе сравнения таковых было 81,2 % ($p = 0,0007$). В той или иной степени, проявления интоксикационного синдрома отмечены у всех пациентов 1А группы:

жалобы на повышение температуры тела отмечали 67,4 % больных, причем у 43,0 % лихорадка была субфебрильной, у 24,4 % – фебрильной. Во 2А группе жалобы на повышение температуры тела отмечали 67,7 % больных ($p = 0,961$), причем у 43,5 % лихорадка была субфебрильной ($p = 0,935$), у 25,3 % – фебрильной ($p = 0,880$). Другие проявления синдрома интоксикации (слабость, потливость, снижение массы тела) отмечали 84,9 % больных в 1А группе и 86,0 % – в группе сравнения ($p = 0,803$).

Аденопатия периферических лимфоузлов выявлена у 13 (15,1 %) больных в 1А группе и у 16 (8,6 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 2,62$; $p = 0,106$).

Осложнения туберкулезного процесса наблюдали у 20 (23,3 %) пациентов в 1А группе и у 60 (32,3 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 0,40$; $p = 0,525$). Так, дыхательная недостаточность установлена у 9 (10,5 %) больных в 1А группе и у 21 (11,3) % – во 2А группе ($\chi^2 = 0,001$; $p = 0,995$), плеврит – у 9 (10,5 %) и у 50 (26,9 %) ($\chi^2 = 8,39$; $p = 0,004$), кровохарканье – у 2 и у 6 ($\chi^2 = 0,001$; $p = 0,982$), пневмоторакс – у 3 и у 5 ($\chi^2 = 0,001$; $p = 0,982$), асцит, кахексия, отек мозга отмечены у 1 пациента в 1А группе и у 5 – в группе сравнения ($\chi^2 = 0,12$; $p = 0,384$). Внелегочные локализации туберкулеза выявлены у 10 (11,6 %) больных в 1 А группе и у 36 (19,4 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 2,50$; $p = 0,114$). Туберкулез ЦНС и мозговых оболочек установлен у 6 (6,9 %) пациентов 1А группы и у 24 (12,9 %) – во 2А группе ($\chi^2 = 1,54$; $p = 0,214$), туберкулез кишечника, гортани, почек и мочевыводящих путей, позвоночника – по 1 случаю в 1А группе, во 2А группе, соответственно – 2, 3, 2 случая ($\chi^2 = 0,31$; $p = 0,682$).

Стадии ВИЧ-инфекции у пациентов в группах сравнения представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Стадии ВИЧ-инфекции у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Стадии ВИЧ-инфекции	1А группа n = 86 абс. (%)	2А группа n = 186 абс. (%)	χ^2	p
ПА	0	7 (3,8)	—	—
ПБ	0	17 (9,1)	—	—
ПВ	7 (8,1)	7 (3,8)	1,50*	0,221*
III	6 (6,9)	41 (22,0)	8,31*	0,004*
IVA	39 (45,3)	76 (40,9)	0,49	0,486
IV Б	34 (39,5)	38 (20,4)	11,03	0,0009
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса, из анализа исключены нулевые частоты.				

У большинства пациентов (45,3 %) в 1А группе была установлена IVA стадия ВИЧ-инфекции, у 39,5 % – IVБ стадия, у 8,1 % – ПВ, и у 6,9 % – III стадия. Во 2 А группе – IVA стадия ВИЧ-инфекции была зарегистрирована у 40,9 % пациентов ($p = 0,486$), IV Б стадия – у 20,4 % ($p = 0,0009$), ПВ – у 3,8 % ($p = 0,221$), III – у 22,0 % ($p = 0,004$), ПА и ПБ стадии были выявлены только у пациентов в группе сравнения.

Вторичные заболевания (за исключением туберкулеза) выявлены у 19 (22,1 %) больных в 1А группе и у 43 (23,1 %) – во 2А группе ($\chi^2 = 0,04$; $p = 0,851$). Так, кандидоз полости рта наблюдали у 13 (15,1 %) лиц в 1А группе и у 29 (15,6 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,919$), распространенный кандидоз – у 2 (2,3 %) и у 5 (2,7 %) ($\chi^2 = 0,06$; $p = 0,611$), микоз стоп – у 6 (6,9 %) и у 14 (7,5 %) ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,929$), розовый лишай – у 1 и у 2 больных ($\chi^2 = 0,31$; $p = 0,682$), опоясывающий герпес – у 2 и у 4, соответственно ($\chi^2 = 0,12$; $p = 0,616$).

На учете в ЦПБСИЗ состояли 69 (80,2 %) больных в 1А группе и у 148 (79,6 %) – во 2А группе ($\chi^2 = 0,02$; $p = 0,899$). Высокоактивную антиретровирусную терапию получали 35 (40,7 %) пациентов 1А группы и 84 (45,2 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 0,48$; $p = 0,490$).

Частота встречаемости соматических и инфекционных заболеваний у пациентов в группах сравнения представлена в таблице 34.

Таблица 34 – Частота встречаемости соматических и инфекционных заболеваний у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1А группа, n = 86 абс. (%)	2А группа, n = 186 абс. (%)	χ^2	p
Сопутствующая патология всего				
Есть	64 (74,4)	140 (75,3)	0,02	0,880
Нет	22 (25,6)	46 (24,7)		
Виды соматической и инфекционной патологии				
Вирусный гепатит В	6 (6,9)	35 (18,8)	5,55	0,018
Вирусный гепатит С	51 (61,6)	154 (82,8)	17,48	< 0,0001
Анемия	12 (13,9)	24 (12,9)	0,06	0,812
ХОБЛ	7 (8,1)	16 (8,6)	0,02*	0,898*
Синусит	1 (1,2)	4 (2,2)	0,32*	0,573**
Миопия	4 (4,7)	9 (4,8)	0,001*	0,946**
Нейросенсорная тугоухость	2 (2,3)	4 (2,2)	0,01*	0,929**
Миокардиопатия	6 (6,9)	14 (7,5)	0,01*	0,546**
Хронический бронхит	5 (5,8)	12 (6,5)	0,001*	0,536**
Хронический гастродуоденит	1 (1,2)	13 (6,9)	2,98*	0,033
Хронический панкреатит	3 (3,5)	8 (4,3)	0,001*	0,521**
Цирроз печени	2 (2,3)	6 (3,2)	0,001*	0,510**
Энцефалопатия	2 (2,3)	5 (2,7)	0,06*	0,611**
Хронический фарингит	1 (1,2)	5 (2,7)	0,12*	0,384**
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	2 (2,3)	3 (1,6)	0,01*	0,506**
Сахарный диабет	1 (1,2)	3 (1,6)	0,06*	0,623**
Хронический пиелонефрит	1 (1,2)	5 (2,7)	0,12*	0,384**
Полиневропатия нижних конечностей	1 (1,2)	2 (1,2)	0,31*	0,682**
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса, ** – ТТФ для 2 × 2.				

Как видно из таблицы 34, сопутствующие заболевания у пациентов в группах сравнения встречались с почти одинаковой частотой – в 74,4 % и 73,5 % случаев ($p = 0,880$). Статистически значимые различия установлены по частоте

выявления вирусных гепатитов В ($p = 0,018$) и С ($p < 0,0001$), хронического гастродуоденита ($p = 0,033$).

Лечение пациентов в группах сравнения проводили в соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания», «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» [173; 174; 175].

Характеристика курса химиотерапии туберкулеза у пациентов в группах сравнения представлена в таблице 35.

Таблица 35 – Характеристика курса химиотерапии туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1А группа, n = 86 абс. (%)	2А группа, n = 186 абс. (%)	χ^2	p
Режим химиотерапии				
I режим	37 (43,0)	75 (40,3)	0,18	0,634
II режим	3 (3,5)	15 (5,4)	1,32*	0,123**
III режим	16 (18,6)	48 (25,8)	1,70	0,193
IV режим	17 (19,8)	28 (15,1)	0,95	0,331
Индивидуализированный	14 (16,3)	20 (10,8)	1,64	0,200
Изменения режима химиотерапии				
Есть	13 (15,1)	51 (27,4)	4,95	0,026
Нет	73 (84,9)	135 (72,6)		
Отрыв от лечения				
Есть	12 (13,9)	57 (30,6)	8,65	0,003
Нет	74 (86,1)	129 (69,4)		
1 случай отрыва от лечения	6 (6,9)	20 (10,8)	0,58*	0,445*
2 случая отрыва от лечения	2 (2,3)	12 (6,5)	1,29*	0,125**
3 случая отрыва от лечения	1 (1,2)	12 (6,5)	2,55*	0,046**
Более 3 случаев отрыва от лечения	3 (3,5)	13 (6,9)	0,75*	0,196**
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса, ** – ТТФ для 2×2 .				

Как следует из данных, представленных в таблице 35, статистически значимых различий величин удельного веса того или иного режима химиотерапии в группах сравнения не отмечено. Однако в группе пациентов, не получавших ферровир, на 12,3 % чаще наблюдались изменение режима химиотерапии ($p = 0,026$) и на 16,7 % чаще – отрывы от лечения ($p = 0,003$), что объяснялось как более высокой частотой лекарственной устойчивости МБТ, выявленной у пациентов в этой группе, так и меньшей приверженностью к выполнению рекомендаций врача, которую демонстрировали пациенты.

Частота и характер нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у пациентов в группах сравнения представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Частота и характер нежелательных побочных реакций противотуберкулезных препаратов у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1 А группа n = 86 абс. (%)	2 А группа n = 186 абс. (%)	χ^2	p
Всего НПР ПТП	16 (18,6)	50 (26,9)	2,19	0,139
Лекарственные поражения печени	12 (13,9)	38 (20,4)	1,64	0,199
Аллергические	2 (2,3)	5 (2,7)	0,06*	0,611**
Нефротоксические	2 (2,3)	7 (3,8)	0,06*	0,418**
Нейротоксические	1 (1,2)	3 (1,6)	0,06*	0,623**
Неврит слухового нерва	2 (2,3)	6 (3,2)	0,001*	0,509**
Кардиотоксические	3 (3,5)	6 (3,2)	0,06*	0,582**
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса, ** – ТТФ для 2×2 .				

Как видно из таблицы 36, статистически значимых различий в частоте и характере побочных реакций противотуберкулезной терапии у пациентов в группах сравнения выявлено не было. Побочные реакции, обусловленные действием противотуберкулезных препаратов, развились у 18,6 % больных в 1А группе и у 26,9 % – во 2А группе ($p = 0,139$). Как у пациентов, получивших курс

ферровира, так и в группе сравнения в структуре нежелательных реакций преобладали лекарственные поражения печени, которые у пациентов 2А группы встречались на 6,5 % чаще ($p = 0,199$). Остальные виды реакций (таблица 38) регистрировали с почти одинаковой частотой.

Продолжительность курса ферровира у пациентов 1А группы составила 14 дней (Me 14,0; 95 % ДИ 11,7–13,3 дня).

Динамика изменений на рентгенограммах органов грудной клетки у пациентов в группах сравнения представлена в таблице 37.

Таблица 37 – Динамика изменений на рентгенограммах органов грудной клетки у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1А группа n = 86; абс. (%)		2А группа n = 186; абс. (%)	
	конец 2 мес ХТ (начало курса ферровира)	конец 4 мес ХТ	конец 2 мес ХТ	конец 4 мес ХТ
Отсутствует	70 (81,4)	62 (72,1)	158 (84,9)	148 (79,6)
Положительная	11 (12,8)	22 (25,6)*	16 (8,6)	8 (4,3)*
Отрицательная	5 (5,8)	3 (3,5)	12 (6,5)	30 (16,1)*
Примечание: ХТ – химиотерапия; * – $p < 0,05$: критерий χ^2 ; χ^2 с поправкой Йейтса при $n < 10$, ТТФ для 2×2 при $n < 5$.				

К моменту начала курса ферровира положительная динамика на рентгенограммах ОГК отмечена у 11 (12,8 %) больных в основной группе и у 16 (8,6 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 1,15$; $p = 0,194$), к концу 4 месяца курса ХТ туберкулеза в ОГ положительная рентгенологическая динамика отмечена у 22 (25,6 %) пациентов, в группе сравнения – у 8 (4,3 %) ($\chi^2 = 27,14$; $p < 0,0001$).

Частота и сроки закрытия полостей распада у пациентов в группах сравнения представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Закрытие полостей распада у пациентов в группах сравнения

Сроки закрытия полостей распада (мес.)	Основная группа n = 37 абс. (%)	Группа сравнения n = 78 абс. (%)	χ^2	p
До 3,5 мес.	2 (5,4)	9 (11,5)	1,09	0,296*
3,5–6 мес.	3 (8,1)	3 (3,8)	0,26	0,293*
6 мес. и более	5 (13,5)	4 (6,1)	1,42	0,118*
Всего	10 (27,0)	16 (20,5)	0,61	0,435
Примечание: * – $p < 0,0001$: критерий χ^2 : χ^2 с поправкой Йейтса при $n < 10$, ТТФ для 2×2 при $n < 5$.				

Статистически значимых различий в частоте и сроках закрытия полостей распада не выявлено. У больных в группах сравнения рубцевание полостей распада более чем в 2 раза чаще наблюдали в сроки до 3,5 месяцев ($p = 0,296$). В основной группе – в 3,5–6 месяцев ($p = 0,293$) и более ($p = 0,118$) от момента завершения курса приема препарата ферровир.

В целом, за период наблюдения, в основной группе конверсия мазка мокроты отмечена у 51 (71,8 %) бактериовыделителей, в группе сравнения – у 42 (38,9 %) ($\chi^2 = 18,62$; $p = 0,0001$).

Динамика изменений в гемограмме у пациентов в группах сравнения отражена в таблице 39.

Положительная динамика изменений гемограммы (тенденция к нормализации гемоглобина, лейкоцитарной формулы) по окончании курса ферровира в основной группе выявлена у 55 (63,9 %) больных, через 1 месяц после завершения курса – у 42 (48,8 %). В те же сроки у больных в группе сравнения положительная динамика показателей общего анализа крови отмечена у 56 (30,1 %) ($\chi^2 = 27,89$; $p < 0,0001$) и 25 (13,4 %) ($\chi^2 = 39,69$; $p < 0,0001$).

Таблица 39 – Динамика изменений в гемограмме у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1А группа n = 86; абс. (%)		2А группа n = 186; абс. (%)	
	2,5 мес. ХТ (окончание курса ферровира)	3,5 мес. ХТ (1 мес. после окончания курса ферровира)	2,5 мес. ХТ	3,5 мес. ХТ
Отсутствует	18 (20,9)	40 (46,5)	103 (55,4)	109 (58,6)
Положительная	55 (63,9) *	42 (48,8)*	56 (30,1)*	25 (13,4)*
Отрицательная	12 (13,9)	5 (5,8)*	27 (14,5)	52 (27,9)*
Примечание: ХТ – химиотерапия; * – $p < 0,0001$: критерий $\chi^2 : \chi^2$ с поправкой Йейтса при $n < 10$, ТТФ для 2×2 при $n < 5$.				

Динамика изменений в биохимическом анализе крови представлена в таблице 40.

Как следует из данных, представленных в таблице 40, положительная динамика (тенденция к нормализации) показателей биохимического анализа крови по окончании курса ферровира выявлена у 50,0 % пациентов в 1А группе и у 34,4 % – в те же сроки (2,5 месяца химиотерапии туберкулеза) – в группе сравнения ($p = 0,014$). Отрицательная динамика показателей биохимического анализа крови более чем в 2 раза чаще (19,4 % против 9,3 %) отмечена у пациентов, не получавших ферровир ($p = 0,022$).

Увеличение содержания общего белка по завершении курса ферровира наблюдали у 51,2 % больных 1А группы, в группе сравнения в те же сроки таковое отмечено на 20,6 % реже ($p = 0,001$). Отрицательная динамика – уменьшение содержания общего белка, уменьшение альбумин-глобулинового коэффициента через 2,5 месяца от начала основного курса лечения туберкулеза на 18,8 % чаще регистрировали в группе больных, не получавших ферровир.

Таблица 40 – Динамика изменений показателей биохимического анализа крови

Признак	1А группа n = 86; абс. (%)	2А группа n = 186; абс. (%)	p (χ^2)
	2,5 мес. ХТ (окончание курса ферровира)	2,5 мес. ХТ	
Наличие динамических изменений биохимического анализа крови			
Отсутствует	35 (40,7)	86 (46,2)	0,392(0,73)
Положительная	43 (50,0) *	64 (34,4) *	0,014(5,99)
Отрицательная	8 (9,3) *	36 (19,4) *	0,022(5,2)
Динамика изменений содержания общего белка и белковых фракций			
Отсутствует	35 (40,7)	79 (42,5)	0,782(0,08)
Положительная	44 (51,2) *	57 (30,6) *	0,001(10,6)
Отрицательная	7 (8,1)	50 (26,9)	0,0007(11,37)

Динамика изменений показателей иммунограммы у пациентов в группах сравнения отражена в таблице 41.

Таблица 41 – Динамика изменений показателей иммунограммы у больных в группах сравнения в разные сроки лечения

Показатели	1А группа, n = 86		2А группа, n = 186		p
	Me	IQI	Me	IQI	
1CD ₃ + %	84,0	80,0–85,0	86,1	78,5–86,3	0,064
1CD ₃ + кл/мкл	1 492,0	1 333,0–1 750,0	1 520,3	1 321,5–1 810,2	0,07
2CD ₃ + %	83,0	69,0–88,0	82,6	68,3–87,8	0,121
2CD ₃ + кл/мкл	1 382,0	1 055,0–1 567,0	1 356,8	1 299,8–1 489,9	0,082
1CD ₄ + %	16,0	14,0–20,0	17,6	14,2–19,7	0,142
1CD ₄ + кл/мкл	244,0	237,0–365,0	287,6*	152,5–474,0	0,061
2CD ₄ + %	18,0	11,0–20,0	16,2^	15,0–18,6	0,042
2CD ₄ + кл/мкл	262,0	181,0–347,0	108,0*	98,2–212,0	0,032
1CD ₈ + %	64,0	61,0–68,0	67,3	60,8–67,6	0,151
1CD ₈ + кл/мкл	1 173,0	1 032,0–1356,0	1 191,5	1,015–1312,8	0,06
2CD ₈ + %	66,0	61,0–72,0	67,2	60,1–71,8	0,320

Продолжение таблицы 41

Показатели	1А группа, n = 86		2А группа, n = 186		p
	Me	IQI	Me	IQI	
2CD ₈ ⁺ кл/мкл	1 240,5	929,0–1 288,0	1,212,8	936,2–1278,9	0,081
1ИРИ	0,12	0,1–0,75	0,4*	0,24–0,7	0,058
2ИРИ	0,2	0,1–0,83	0,18*^	0,1–0,56	0,056
1РНК ВИЧ, копий	536 591,0*	146 153,0– 2 194 277,0	149 635,0*	6 344,5– 2 061 998,0	0,042
2РНК ВИЧ, копий	304 808,0*	102 111,0– 414 743,0	468 965,8*^	112 635,4– 678 386,5	0,028
Примечание: Me – медиана, IQI – интерквартильный интервал; 1N – величина показателя до начала лечения, 2N – величина показателя через 3 месяца от начала лечения; * – p < 0,05, критерий Манна – Уитни; ^ – p < 0,05, критерий Вилкоксона.					

Как видно из данных, представленных в таблице 41, у пациентов 1А группы по окончании курса ферровира отмечено некоторое (на 7,4 % от исходных значений) увеличение количества CD4⁺ клеток в 1 мкл (U = 1 542,2; p = 0,034). В группе сравнения в те же сроки содержание CD4⁺ клеток уменьшилось на 62,4 % от исходного уровня (U = 1832,4; p = 0,023). Также у пациентов, получавших ферровир, отмечен рост величины ИРИ (на 66,7 %), тогда как в группе сравнения этот показатель уменьшился более, чем в 2 раза (U = 2 142,0; p = 0,012). После завершения курса ферровира у пациентов 1А группы зарегистрировано уменьшение вирусной нагрузки на 43,2 % (U = 1 849,8; p = 0,015), тогда как в группе сравнения, в те же сроки, произошло увеличение показателя почти в 3 раза (U = 2 012,3; p = 0,042).

Летальный исход отмечен у 14 (16,3 %) больных из числа получивших полный курс ферровира. У всех умерших установлена 4Б-В стадия ВИЧ-инфекции, 12 из них – не получали АРВТ. В группе сравнения летальный исход до завершения основного курса химиотерапии у 54 (29,0 %) пациентов, 46 – из числа умерших не получали АРВТ ($\chi^2 = 4,44$; p = 0,035).

Таким образом, применение ферровира у пациентов с ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом способствует улучшению общего состояния пациента,

повышению уровня гемоглобина, нормализации обменных процессов (увеличению содержания общего белка), уменьшению вирусной нагрузки, снижению числа летальных исходов, что дает возможность рекомендовать назначение курса препарата у пациентов, имеющих средний или высокий риск неблагоприятного исхода, особенно – в период до начала антиретровирусной терапии.

4.2 Выявление личностных особенностей пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Обоснование приемов работы с данной категорией пациентов с целью формирования приверженности к лечению

Одной из причин, препятствующих повышению эффективности лечения туберкулеза у пациентов с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция, является отсутствие приверженности к выполнению врачебных рекомендаций [32; 63; 73; 137], обусловленной рядом социальных и психологических особенностей пациентов [19; 142; 151; 216; 230; 232]. Для определения возможных путей повышения приверженности пациентов к лечению нами было проведено сравнительное изучение личностных особенностей пациентов с помощью стандартизированной тестовой методики – многофакторного личностного опросника Р. Кеттелла [144; 149].

Методологической основой опросника является выделение черт личности с помощью факторного анализа. К каждой черте подобраны вопросы, ответы на которые показывали, в какой степени та или иная черта выражена у данного человека. Опросник позволяет оценить 12 существенных характеристик личностной сферы [144; 149].

К участию в исследовании были допущены интеллектуально сохранные пациенты с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. В 1В группу были включены 55 пациентов с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция: 30 мужчин и 25 женщин, средний возраст ($33,5 \pm 2,7$) лет; 2В группу – 60 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких: 40 мужчин и

20 женщин, средний возраст ($32,6 \pm 3,5$) года ($t = 0,869$; $p = 0,391$). У всех пациентов 1-й группы диагностирована 4Б стадия ВИЧ-инфекции; инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ), генерализация процесса являлась критерием исключения. Небольшая численность выборок была обусловлена, с одной стороны, объемом многофакторного личностного опросника Р. Кэттелла, с другой – добровольностью участия в исследовании и личностными особенностями пациентов с туберкулезом легких и с сочетанием туберкулез/ВИЧ (нахождение в стрессе, в виду постановки диагноза туберкулез у первых, и низкая работоспособность, вследствие быстрой утомляемости ввиду тяжести состояния у вторых). Все включенные в исследование получали противотуберкулезную терапию в соответствии с принятыми стандартами, пациенты с туберкулез/ВИЧ – и антиретровирусную терапию. Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Количественные данные представлены в виде Me – медиана и интерквартильного интервала (25 % – 75 % квантили). Для сравнения показателей в двух независимых группах использовался критерий Манна – Уитни (U). Статистическая значимость результатов представлена точными значениями p, результаты считались значимыми при $p < 0,05$. Результаты тестирования пациентов в группах сравнения отражены в таблице 42.

Таблица 42 – Значение показателей по отдельным шкалам опросника Кеттелла у больных в группах сравнения

Шкалы	1В группа n = 55			2В группа n = 60			U	P
	25 %	Me	75 %	25 %	Me	75 %		
Надежность ответов	6,0	8,5	9,0	6,0	8,5	9,0	664,0	0,697
Замкнутость-открытость в общении	6,0	7,0	8,0	6,0	7,0	9,0	666,0	0,714
Сдержанность-активность в контактах с людьми	6,0	8,0	9,0	6,0	7,0	9,0	692,0	0,931
Конформность-неконформность	5,0	6,0	8,0	3,0	6,0	7,0	513,0	0,044

Продолжение таблицы 42

Шкалы	1В группа n = 55			2В группа n = 60			U	P
	25 %	Me	75 %	25 %	Me	75 %		
Доверчивость-подозрительность по отношению к другим людям в общении	5,0	6,0	7,0	5,0	6,0	7,0	625,0	0,418
Бледность-богатство эмоциональных реакций человека	2,0	4,0	5,0	4,0	5,0	6,0	464,0	0,011
Низкая/высокая эмоциональная чувствительность	5,0	6,0	6,0	4,0	6,0	7,0	612,0	0,339
Уверенность-неуверенность в себе	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	9,0	459,0	0,009
Расслабленность-напряженность	4,0	5,0	7,0	5,0	6,0	9,0	448,0	0,006
Неуравновешенность	4,0	5,0	7,0	4,0	6,0	6,0	691,0	0,922
Низкая-высокая дисциплинированность	6,0	8,0	9,0	7,0	8,0	10,0	526,0	0,060
Низкий-высокий самоконтроль	5,0	7,0	9,0	7,0	7,5	9,0	652,0	0,604
Низкий-высокий логический интеллект	4,0	5,0	8,0	7,0	8,0	9,0	458,0	0,009

При обработке данных установлено, что результаты являлись достоверными, показатели надежности (характеристика устойчивости результатов к действию различных помех – состоянию испытуемых, их отношению к тестированию) в целом высокие. Точная адекватная оценка испытуемыми свойств и отношений доказывается высокими баллами по шкале «Надежность ответов». Ряд пациентов продемонстрировали желание произвести лучшее впечатление на исследователя, завысив результаты, поэтому их показатели по ряду шкал были откорректированы в соответствии с алгоритмом обработки данной методики.

При оценке коммуникативных свойств личности было выяснено, что результаты по шкале «Замкнутость – открытость в общении» в среднем у всех исследуемых категорий характеризуются как низкие. Это довольно замкнутые и

не очень общительные люди, мало интересующиеся жизнью окружающих людей, не любят коллективные мероприятия, хорошо работают в одиночестве. Значимых различий в сравниваемых группах не выявлено ($p = 0,714$). Уровень «Сдержанности – активности» в контактах с людьми в среднем соответствует принятым в социуме. Показатели во всех подгруппах примерно одинаковы, значимых различий нет ($p = 0,931$). В общении с людьми большинство пациентов с заболеванием туберкулез проявляют обычную для большинства манеру конформного поведения и, в зависимости от ситуации, могут вести себя конформно и неконформно. У больных с сочетанием ВИЧ/туберкулез несколько пониженные оценки конформности, чем у пациентов второй группы ($U = 513,0$, $p = 0,044$). По шкале «Доверчивость – подозрительность» результаты пациентов с ИТЛ также, как и больных с сочетанием ВИЧ/туберкулез, в целом относятся к средним показателям – они не являются чрезмерно доверчивыми или подозрительными. Статистически значимых различий между пациентами в группах исследования нет ($p = 0,418$). При изучении эмоциональных свойств личности установлено, что больные с ИТЛ имеют средние оценки «Бедность – богатство эмоциональных реакций человека». Это означает, что количество эмоциональных реакций обычное для большинства людей и характер эмоционального реагирования, не отличается от принятого в ближайшем социальном окружении. А вот результаты больных с ко-инфекцией очень низкие ($Me = 4,0$): они эмоционально бедны, реагируют лишь на очень сильные эмоциональные стимулы, в обычных ситуациях спокойны, неэмоциональны. Таким образом, результаты пациентов с ИТЛ являются статистически более значимыми, чем у пациентов с туберкулез/ВИЧ ($U = 464,0$, $p = 0,011$). Сравнивая результаты с нормативными, необходимо отметить низкие оценки по шкале «Эмоциональная чувствительность» у больных с изолированным туберкулезом. Это характеризует данную категорию как исключительно мужественных, суровых, практичных и реалистичных людей, очень «толстокожих», многого не замечающих, не обращающих внимание и на свое состояние здоровья. При этом результаты больных с туберкулез/ВИЧ являются достаточно однородными.

Статистически значимых различий между пациентами с туберкулез/ВИЧ и ИТЛ не выявлено ($U = 612,0$, $p = 0,339$). Пациенты с ассоциированной инфекцией туберкулез/ВИЧ в среднем имеют низкие показатели «Уверенность – неуверенность в себе», что характеризует их как уверенных, спокойных, нечувствительных к социальному одобрению, они веселые, жизнерадостные и бесстрашные даже в сложных жизненных ситуациях ($Me = 6,0$). В отличие от них, большинство результатов пациентов с ИТЛ относятся к среднему уровню величины признака ($Me = 8,0$). В целом пациенты с ко-инфекцией являются менее самоуверенными, по сравнению с пациентами с ИТЛ ($U = 459,0$, $p = 0,009$) (таблица 41). При оценке волевой сферы установлено, что у пациентов с ИТЛ результаты «Расслабленность – напряженность» в целом соответствуют средним значениям ($Me = 6,0$), то есть эмоциональная напряженность выражена в средней степени, как у большинства людей. В отличие от них, у пациентов с туберкулез/ВИЧ результаты относятся к низкому оценочному уровню: это довольно спокойные, расслабленные, вялые и апатичные люди, безразличные к делу, не стремящиеся к достижениям и переменам ($Me = 5,0$). Различия между пациентами в группах сравнения являются статистически значимыми ($U = 448,0$, $p = 0,006$) (таблица 41). По шкале «Неуравновешенность – контроль эмоциональных реакций» больные с заболеванием туберкулез/ВИЧ в среднем имеют низкие оценки (с туберкулезом $Me = 6,0$, с туберкулез/ВИЧ $Me = 5,0$). Это эмоционально невыдержанные, импульсивные, недостаточно хорошо управляющие своими чувствами люди, которые не всегда могут держать себя в руках и быть достаточно спокойными в общении с людьми и ответственными в доведении дела до конца, так как переменчивы в настроениях и неустойчивы в интересах. Пациенты совершенно не умеют контролировать и управлять своими чувствами, в одном настроении принимают одни, в другом – другие решения по одинаковым вопросам, капризны, непредсказуемы, внутренне чувствуют себя усталыми и неспособными справиться с жизненными трудностями. Различий между пациентами с различным диагнозом нет ($U = 691,0$, $p = 0,922$). Показатели дисциплинированности у пациентов с ИТЛ в среднем соответствуют результатам

обычных людей: это в меру дисциплинированные и ответственные люди, которые выполняют правила и обязанности не хуже, но и не лучше большинства людей ($Me = 8,0$). В то же время, у пациентов с ассоциированной инфекцией туберкулез/ВИЧ средние показатели относятся к низким оценкам: это недостаточно дисциплинированные и ответственные люди, непостоянные, легко бросают начатое дело, не стараются особенно выполнять общественные требования и культурные нормы, небрежно относятся к моральным ценностям, в отдельных случаях ради личной выгоды способны на нечестные поступки. Однако, выявленные различия нельзя экстраполировать на генеральную совокупность, так как нет статистически значимых различий между пациентами с различным диагнозом ($U = 526,0$, $p = 0,060$) (таблица 42). Уровень самоконтроля, сила воли у больных туберкулезом соответствует среднему уровню, свойственному большинству людей ($Me = 7,5$), что характеризует их как людей с достаточно высоким самоконтролем и силой воли, хорошо понимающих правила и социальные требования, заботящихся о своей общественной репутации. Причем, эта же категория пациентов является наиболее однородной по результатам. А наиболее разнообразны по показателю самоконтроля больные с ВИЧ/туберкулез. Значимых различий между группами по данной характеристике нет ($U = 652,0$, $p = 0,604$) (таблица 41). По результатам исследования интеллектуальной сферы, опрошенные пациенты 1-й группы имеют средние оценки по шкале «Низкий – высокий логический интеллект», однако пациенты с сочетанием туберкулез/ВИЧ имеют низкие значения ($Me = 5,0$). Это говорит о недостаточно развитом логическом мышлении, умственных способностях ниже среднего, слабых познавательных интересах, медленной обучаемости. В целом, результаты пациентов ИТЛ статистически значимо выше, чем у пациентов с туберкулез/ВИЧ ($U = 458,0$, $p = 0,009$).

Таким образом, у пациентов с впервые выявленным ИТЛ имело место выраженное стрессовое состояние на информацию о наличии у них туберкулеза, при этом большинство пациентов с ко-инфекцией уже адаптировались к характеру своего заболевания и, вследствие проблемности статуса больного

ВИЧ-инфекцией, научились скрывать свои мысли и чувства, проявляют меньше эмоций. Характер заболевания при ВИЧ-инфекции заставляет их заботиться о будущем, планировать свои дела и поступки, подготавливать предохранительные меры на случай возможных неудач, в чем им может помочь понимание причин поведения других людей. Поэтому в лечебной практике необходимо, с одной стороны, учитывать скрытность пациентов при сборе анамнеза и назначениях, с другой – стремиться расположить к себе данную категорию с тем, чтобы они больше доверяли и шли на контакт с медицинским персоналом. Этого можно добиться, объясняя на доступном для них уровне план лечебных назначений, причины их физического и психического состояния в благожелательной форме. У больных туберкулез/ВИЧ наблюдается самоуверенность, нечувствительность к социальному одобрению, бесстрашие – в большей степени – бравада и «гусарство» (заболевание в настоящий момент неизлечимо). На самом деле их самооценка низкая: они считают себя неспособными добиться успеха в различных видах деятельности. Возможно, данное обстоятельство связано с их зависимостью от состояния здоровья, в то время как пациенты с впервые выявленным туберкулезом в начале лечения не ставят свою жизнь в зависимость от медикаментозного лечения (состояние здоровья определяет активность и реализацию планов). Поэтому медицинскому персоналу, возможно, иногда манипулировать их бравадой для достижения лечебных целей, но «взывание к совести» или другим социальным нормам не эффективно. Необходимо контролировать выполнение медикаментозных назначений пациентами с ассоциированной инфекцией туберкулез/ВИЧ, вследствие их низкой дисциплинированности, безответственности и небрежности в выполнении социальных норм.

В сравнении с пациентами с инфильтративным туберкулезом легких, пациенты с ассоциированной инфекцией обладают менее развитым логическим мышлением и умственными способностями, слабым познавательным интересом, медленной обучаемостью, поэтому общение необходимо выстраивать на доступном уровне, вследствие низкого познавательного интереса не надеяться на

стендовую информацию, буклеты и др., а проводить устные разъяснительные беседы. У пациентов с ВИЧ-туберкулез практически отсутствовали признаки нахождения в стрессовой ситуации, что налицо у пациентов с ИТЛ (высокая тревожность, эмоциональная возбудимость, ощущение чувства страха и вины). Это абсолютно не значит, что пациенты с ассоциированной инфекцией не находятся в стрессовой ситуации, просто по большей части в силу тяжести заболевания стресс проявляется у них как депрессивное состояние. Одна из задач медицинского персонала состоит в том, чтобы стартовый стресс у пациентов с ИТЛ не перешел в депрессию. Способы реализации данной задачи могут быть различны, один из них – установление доверительных отношений между пациентом и медицинским персоналом с помощью разъяснительных бесед, убеждений, с мотивированием пациентов на полное выздоровление. Пациенту необходимо видеть свои перспективы, он должен понимать, что заболевание – это только определенный период в его жизни, а не вся его жизнь. В связи с этим, для предупреждения дальнейшего возможного изменения свойств личности больным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, необходимо обеспечить постоянный патронаж госпитального психолога с обязательным тестированием для определения личностных особенностей пациента и квалифицированной оценкой его результатов – при поступлении в стационар и в дальнейшем, на протяжении всего пребывания пациента на больничной койке – проведение регулярных сеансов индивидуальной и групповой (малыми группами, с учетом личностных особенностей и образовательного ценза пациента) психотерапии, направленных на повышение приверженности пациентов к выполнению врачебных рекомендаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительные положительные изменения эпидемической ситуации по туберкулезу в России, характеризующиеся снижением величины заболеваемости, распространенности и смертности [29; 85; 92; 112; 265] во многих регионах страны (в частности, в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах) [97], обстановка продолжает оставаться напряженной в связи с ростом числа случаев туберкулеза с множественной и широкой устойчивостью возбудителя [69; 95; 113; 228; 229] и увеличением пораженности населения ВИЧ-инфекцией [95; 96]. Развитие эпидемического процесса по туберкулезу, ВИЧ-инфекции и сочетанной патологии в Омской области имеет свои особенности, обусловленные географическими, социально-экономическими, демографическими и другими условиями каждого региона [35; 66; 118].

В 2014 г. Омская область впервые названа в числе регионов с высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией. В 2016 году величина показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией составила 110,7 случаев на 100 000 населения (СФО 135,8 на 100 000 населения). Показатель распространенности ВИЧ-инфекции составил 754,6 на 100 000 населения (СФО 1218,6 на 100 000 населения). В Омской области на 01.01.2017 г. всего зарегистрировано 14 915 случаев ВИЧ-инфекции. По результатам эпидемиологических исследований основным путем передачи инфекции был половой, который составил 50,0 %, число случаев заражения ВИЧ половым путем за период с 2013 по 2016 гг. увеличилось на 21,1 % [35; 118; 149].

Как и в Российской Федерации в целом [10], в Омской области растет число случаев смерти больных ВИЧ-инфекцией. В 2016 году в Омской области число случаев смерти у больных ВИЧ-инфекцией, в сравнении с показателями 2011 г., увеличилось в 3 раза и составило 304 случая [35; 149].

На фоне положительной динамики основных эпидемических показателей по туберкулезу показатель заболеваемости сочетанной патологией растет. В 2015 году в Омской области зарегистрировано 573, а в 2016 – 300 новых случаев сочетанной

патологии ВИЧ-инфекция и туберкулез (2012 год – 117 случаев). Среди впервые выявленных больных туберкулезом доля сочетанных с ВИЧ-инфекцией случаев возросла с 4,9 % в 2012 году до 18,8 % в 2015 году и 22,5 в 2016 году [35; 149].

Рост заболеваемости туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией существенно осложняет эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Омской области. В структуре сроков выявления ВИЧ-инфекции и туберкулеза доминирует одновременное выявление впервые туберкулеза и ВИЧ-инфекции (48,6 %) и выявление туберкулеза у ранее ВИЧ-инфицированных (48,4 %) при сокращении в 4 раза выявления ВИЧ-инфекции в контингенте больных туберкулезом (3 %); клинические проявления туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, характеризуются преобладанием диссеминаций и дальнейшей быстрой генерализацией с летальным исходом; абсолютное число умерших больных с сочетанной патологией увеличилось в 2 раза по сравнению с 2014 годом; низкая приверженность лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, диспансерному наблюдению из-за сопутствующей наркозависимости увеличивает число случаев диагностики туберкулеза либо в терминальной стадии ВИЧ-инфекции, либо посмертно [35; 149].

Современные особенности туберкулеза, изменение закономерностей развития эпидемического процесса, обусловленные распространением ВИЧ-инфекции и, соответственно, сочетанной патологии, повышают целесообразность дальнейших исследований в направлении поиска новых путей повышения эффективности лечения и диспансерного наблюдения за данной категорией пациентов, особенно в регионах с интенсивным распространением инфекции, каким является и Омская область.

С целью повышения эффективности лечения больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции на основе разработки и внедрения дифференцированных подходов к тактике ведения с учетом предикторов неблагоприятных исходов было проведено настоящее исследование.

План исследования предполагал последовательное решение четырех основных задач. На первом этапе было проведено открытое ретроспективное

сравнительное исследование с целью изучения основных клинико-эпидемиологических особенностей сочетанной патологии туберкулез и ВИЧ-инфекция, в ходе которого анализировали результаты общеклинических, рентгенологических, бактериологических, иммунологических методов, и осуществляли отбор факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения. В исследование был включен 381 случай сочетанной патологии туберкулез и ВИЧ-инфекция. Все случаи стационарного лечения, в зависимости от их исхода, были разделены на 2 группы: первую (основную) составили 242 случая с неблагоприятным исходом курса стационарного лечения, вторую (группу сравнения) – 139 случаев с благоприятным исходом.

Критериями неблагоприятного исхода являлись: отсутствие динамики в результате проведенного лечения: сохраняющееся бактериовыделение для случаев с бактериовыделением, отсутствие клинико-рентгенологической динамики для случаев без бактериовыделения, отсутствие клинического эффекта при внелегочных локализациях туберкулеза, летальный исход, прогрессирование процесса на фоне лечения. Критериями благоприятного исхода являлись: прекращение бактериовыделения, положительная клинико-рентгенологическая динамика для случаев без бактериовыделения, положительная клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика при внелегочных процессах.

Несмотря на то, что ряд авторов считают мужской пол и возраст старше 50–60 лет факторами, связанными с неблагоприятным исходом заболевания у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом [211; 220; 237; 264], нами не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами пациентов по возрастно-половому составу, наличию контакта с больными туберкулезом в анамнезе и частоте встречаемости сопутствующей патологии.

В группе пациентов с неблагоприятным исходом более половины – 51,6 % не имели специального образования (начальное, общее среднее, незаконченное среднее, незаконченное высшее). В группе с благоприятными исходами удельный

вес пациентов, не имеющих специального образования, составил 39,6 % ($\chi^2 = 5,17$; $p = 0,023$). Специальность имели 117 пациентов из основной группы (48,4 %) и 84 пациента (60,4 %) из группы сравнения ($\chi^2 = 5,17$; $p = 0,023$). Наличие специальности и постоянной работы, по мнению отдельных авторов, зачастую, определяет исход заболевания [269; 275; 278]. Доля инвалидов в группе с неблагоприятными исходами в 2 раза превышала удельный вес аналогичной категории пациентов в группе с благоприятными исходами.

При анализе характера жилищных условий было установлено, что более половины пациентов в группах проживали в благоустроенных квартирах: в основной группе – 58,3 %, в группе сравнения – 71,2 % ($p = 0,012$). В группе с неблагоприятными исходами неблагоустроенное жилье встречалось почти в 2 раза чаще – у 25,2 % пациентов против 14,4 % в группе сравнения ($p = 0,013$).

Употребление наркотических веществ в прошлом (ремиссия, подтвержденная врачом-наркологом) зафиксировано у 30,6 % и 42,4 % пациентов, активная зависимость определена, соответственно, у 38,0 % и 29,5 % пациентов ($p = 0,09$). Таким образом, наркотическая зависимость может быть предиктором неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом [279; 293; 295].

Таким образом, вышеперечисленные признаки, а именно: отсутствие законченного специального образования ($\phi = 0,135$; $p = 0,008$), наличие инвалидности по туберкулезу ($\phi = 0,105$; $p = 0,041$), неблагоустроенное жилье ($\phi = 0,127$; $p = 0,013$), наличие наркотической зависимости ($\phi = 0,047$; $p = 0,038$) можно рассматривать как факторы, связанные с неблагоприятными исходами стационарного этапа лечения у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом [299; 300].

При анализе клинических особенностей течения сочетанной патологии в группах сравнения выявлено, что в группе с неблагоприятными исходами стационарного лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции чаще встречался туберкулез легких ($p = 0,081$), а в группе с благоприятными исходами – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов ($p = 0,050$).

Из основных характеристик туберкулезного процесса факторами, связанными с неблагоприятными исходами стационарного этапа лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, являлись: распространенность процесса с поражением, занимающим более 2 долей легкого ($\phi = 0,317$; $p < 0,0001$), двустороннее поражение ($\phi = 0,211$; $p < 0,0001$) [300], наличие распада легочной ткани ($\phi = 0,316$; $p < 0,0001$), бактериовыделения ($\phi = 0,323$; $p < 0,0001$), множественная лекарственная устойчивость возбудителя ($\phi = 0,267$; $p < 0,0001$) [289; 290; 292; 302], хроническое течение процесса с формированием фиброзно-кавернозного туберкулеза ($\phi = 0,192$; $p < 0,0001$), казеозная пневмония ($\phi = 0,069$; $p = 0,001$).

Из числа характеристик ВИЧ-инфекции были выявлены следующие факторы, связанные с неблагоприятным исходом стационарного лечения: парентеральный путь заражения ВИЧ-инфекцией ($\phi = 0,130$; $p = 0,02$), выявление ВИЧ-инфекции у лиц, ранее состоявших на учете по поводу туберкулеза ($\phi = 0,242$; $p < 0,0001$), наличие клинических признаков иммунодефицита на момент начала терапии туберкулеза ($\phi = 0,135$; $p = 0,012$), дефицит массы тела ($\phi = 0,218$; $p < 0,0001$), повышение уровня ЦИК по Хашковой ($\phi = 0,179$; $p = 0,032$), наличие иммунологических признаков активности ВЭБ-инфекции ($\phi = 0,131$; $p = 0,018$), снижение иммунорегуляторного индекса крови на момент начала терапии менее 0,2 ($\phi = 0,091$; $p = 0,012$), величина вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл ($\phi = 0,042$; $p = 0,003$), что согласуется с публикациями отдельных авторов [248; 257; 258; 259].

Отсутствие АРВТ являлось фактором, связанным с неблагоприятными исходами стационарного этапа лечения туберкулеза у пациентов с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция ($\phi = 0,102$, $p = 0,042$). Сходные данные представлены рядом авторов [222; 223; 239; 301; 305; 312].

Анализ особенностей химиотерапии туберкулеза в группах сравнения показал, что факторами, связанными с неблагоприятными исходами стационарного этапа лечения, были : изменение режима химиотерапии ($\phi = 0,145$; $p = 0,007$), назначение индивидуальной схемы ($\phi = 0,204$; $p < 0,0001$),

преждевременное прерывание курса лечения ($\phi = 0,424$; $p < 0,0001$) [245].

В целом, были проанализированы 120 социальных, эпидемиологических, клинических, медико-биологических фактора, из которых факторами, связанными с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции по результатам проведенного анализа являлись 18: *социальные факторы* – пребывание в местах лишения свободы, образовательный ценз пациента, употребление психоактивных веществ; среди *характеристик туберкулезного процесса*: наличие процесса в легочной ткани, двустороннее поражение легких, протяженность поражения более двух долей легкого, наличие бактериовыделения, множественная лекарственная устойчивость, наличие обсеменения и деструктивных изменений в легочной ткани. Из числа *характеристик ВИЧ-инфекции* статистически значимая связь с неблагоприятным исходом выявлена у следующих факторов: путь заражения ВИЧ-инфекцией и срок выявления ВИЧ-инфекции у пациента, в зависимости от давности заболевания туберкулезом, а также – величина вирусной нагрузки (количество РНК-копий ВИЧ), наличие клинических признаков иммунодефицита, бронхолегочного и интоксикационного синдромов на момент начала терапии туберкулеза. Кроме того, с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения были непосредственно связаны *организационные факторы*, характеризующие низкую приверженность пациента к выполнению врачебных рекомендаций – отсутствие (в большинстве случаев – отказ) антиретровирусной терапии и преждевременное прекращение пациентом курса химиотерапии туберкулеза.

На *втором этапе* исследования, для решения первой задачи, с учетом результатов, полученных на предыдущем этапе, были выделены предикторы неблагоприятных исходов стационарного этапа лечения туберкулеза в сочетании ВИЧ-инфекцией. Из выбранных для анализа 15 факторов статистически значимо увеличивали риск развития неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения 13. Эти факторы были отобраны для многофакторного анализа риска развития неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных

ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом: двусторонняя локализация туберкулезного процесса, поражение 2-х и более долей легких, наличие распада легочной ткани, бактериовыделения, с МЛУ МБТ, парентеральный путь заражения ВИЧ-инфекцией, выявление ВИЧ-инфекции после установления диагноза туберкулеза, наличие у пациента клинических признаков иммунодефицита, иммунологических признаков активности ВЭБ-инфекции, величина вирусной нагрузки более 100 000 РНК копий/мл, отсутствие АРВТ, преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза, образовательный ценз пациента.

Из переменных были выбраны те, что характеризовались более высоким значением ОШ в однофакторном анализе ($ОШ > 1,0$) и статистически значимые. Процедурой бинарной логистической регрессии подтверждена прогностическая значимость у 10 из 13 факторов, отобранных при расчете отношения шансов: предикторами неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных, являлись:

- особенности течения туберкулезного процесса: двусторонняя локализация, распространенный процесс с поражением 2 и более долей легких, наличие распада легочной ткани, МЛУ МБТ;
- особенности течения ВИЧ-инфекции: выявление ВИЧ-инфекции после установления диагноза туберкулеза, наличие клинических признаков иммунодефицита, наличие иммунологических признаков активности ВЭБ-инфекции, величина вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл;
- организационные (преимущественно, связанные с низкой приверженностью пациента к выполнению врачебных рекомендаций): отсутствие АРВТ и преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза.

На *третьем этапе* (решение 2-й задачи) была разработана бинарная логистическая модель прогнозирования исхода стационарного этапа лечения и на ее основе создана «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией». Логит-регрессионная модель обладает необходимыми параметрами значимости и

может быть использована для разработки алгоритмов ведения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, для оценки вероятности неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения. С целью разработки способа прогнозирования исхода стационарного этапа лечения туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией нами была создана «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией», в которой каждому из включенных в нее предикторов соответствовало определенное количество баллов. В основу разработки шкалы положена методика, описанная в статье Д. А. Чичеватова «Модель шкалы прогнозирования бинарных переменных в медицинских исследованиях». При создании шкалы мы использовали методики категориальной и бинарной логистической регрессии. Разработанная на основе логит-регрессионной модели «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией» проста в применении, показала достаточно высокую степень валидности и может быть использована в любые сроки основного курса химиотерапии как для оценки риска неблагоприятного исхода, так и для контроля эффективности проводимого лечения.

На *четвертом этапе* (решение 3-й задачи) проведено открытое проспективное когортное исследование с целью оценки эффективности использования препарата ферровир в составе комплексной терапии. Выбор препарата был обусловлен заявленным фармакологическим действием вещества (дезоксирибонуклеат натрия) и имеющимися публикациями ряда авторов, свидетельствующими об успешном применении его у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекции [11; 86; 134].

Для анализа эффективности применения препарата с противовирусным действием ферровир в исследование были включены 272 пациента, разделенные на 2 группы: 1А группу составили 86 больных с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, получавших курс ферровира в течение 14 дней (по 5 мл (60 мг) препарата 2 раза в день, внутримышечно). Во 2А

группу были включены 186 пациентов с впервые выявленным туберкулезом, которым ферровир не назначали. Как показали результаты анализа, в группе пациентов, получавших ферровир в более ранние сроки наблюдалось рассасывание инфильтрации на контрольных рентгенограммах (на 21,3 % к концу 4 месяца химиотерапии туберкулеза; $p < 0,0001$), чаще отмечена положительная динамика показателей гемограммы (увеличение содержания гемоглобина – на 33,8 %; $p < 0,0001$), тенденция к нормализации величины общего белка и увеличение альбумин-глобулинового коэффициента (на 30,6 %; $p = 0,014$), на 7,4 % чаще – увеличение содержания CD4 + лимфоцитов ($p = 0,034$), уменьшение вирусной нагрузки на 43,2 % ($p = 0,015$), на 12,7 % реже регистрировали летальный исход ($p = 0,035$). Поскольку известно, что уровень CD4+-лимфоцитов [284], величина вирусной нагрузки и острая анемия с прогрессирующим течением являются неблагоприятными прогностическими признаками, связанными с летальным исходом [215; 221; 277; 282; 286], полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения ферровира в комплексном лечении больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

В настоящее время известно, что социальное и психологическое благополучие пациентов является одним из основных факторов, обеспечивающих приверженность больных к выполнению рекомендаций врача и успешность лечения туберкулеза как в случае его сочетания с ВИЧ-инфекцией, так и без такового [283]. Для решения 4 задачи и определения возможных путей повышения приверженности пациентов к лечению было проведено сравнительное изучение личностных особенностей пациентов с помощью стандартизированной тестовой методики – многофакторного личностного опросника Р. Кеттелла. В исследование было включено 115 больных, которые были разделены на 2 группы: 1В группу составили 55 больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (30 мужчин, 25 женщин; средний возраст $(33,5 \pm 2,7)$ года), 2В группу – 60 пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (40 мужчин, 20 женщин; средний возраст $(32,6 \pm 3,5)$ года). Полученные результаты показали, что у пациентов с впервые выявленным ИТЛ, имело место

выраженное стрессовое состояние на информацию о наличии у них туберкулеза, при этом большинство пациентов с ко-инфекцией уже адаптировались к характеру своего заболевания и вследствие проблемности статуса «ВИЧ +» научились скрывать свои мысли и чувства, проявляют меньше эмоций. Характер заболевания при ВИЧ-инфекции заставляет их заботиться о будущем, планировать свои дела и поступки, подготавливать предохранительные меры на случай возможных неудач, в чем им может помочь понимание причин поведения других людей. Поэтому в лечебной практике необходимо, с одной стороны, учитывать скрытность пациентов при сборе анамнеза и назначениях, с другой – стремиться расположить к себе данную категорию с тем, чтобы они больше доверяли и шли на контакт с медицинским персоналом. Этого можно добиться, объясняя на доступном для них уровне план лечебных назначений, причины их физического и психического состояния в благожелательной форме. У больных ВИЧ/туберкулез наблюдается самоуверенность, нечувствительность к социальному одобрению, бесстрашие – в большей степени – бравада. Эти пациенты имеют низкую самооценку, считают себя неспособными добиться успеха в различных видах деятельности. Возможно, данное обстоятельство связано с их зависимостью от состояния здоровья, в то время как пациенты с впервые выявленным туберкулезом в начале лечения не ставят свою жизнь в зависимость от медикаментозного лечения (состояние здоровья определяет активность и реализацию планов). Поэтому медицинскому персоналу возможно иногда манипулировать их бравадой для достижения лечебных целей, но «взывание к совести» или другим социальным нормам не эффективно. Необходимо контролировать выполнение медикаментозных назначений пациентами с ассоциированной инфекцией ВИЧ/туберкулез вследствие их низкой дисциплинированности, безответственности и небрежности в выполнении социальных норм.

В сравнении с пациентами с инфильтративным туберкулезом легких, пациенты с ассоциированной инфекцией обладают менее развитым логическим мышлением и умственными способностями, слабым познавательным интересом,

медленной обучаемостью, поэтому общение необходимо выстраивать на доступном уровне, вследствие низкого познавательного интереса не надеяться на стендовую информацию, буклеты и др., а проводить устные разъяснительные беседы. У пациентов с ВИЧ-туберкулез практически отсутствовали признаки стрессовой ситуации, тогда как у пациентов с ИТЛ выявлены высокая тревожность, эмоциональная возбудимость, ощущение чувства страха и вины. Это показывает, что у пациентов с ассоциированной инфекцией реакция на стресс проявляется как депрессивное состояние. Одна из задач медицинского персонала – предупредить переход стартового стресса в депрессию. Способы реализации данной задачи могут быть различны – один из них установление доверительных отношений между пациентом и медицинским персоналом, с помощью разъяснительных бесед, убеждений, с мотивированием пациентов на полное выздоровление. В связи с этим, для профилактики дальнейшего возможного изменения свойств личности больным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией необходимо обеспечить постоянный патронаж госпитального психолога с обязательным тестированием для определения личностных особенностей пациента и квалифицированной оценкой его результатов – при поступлении в стационар и в дальнейшем, на протяжении всего пребывания пациента на больничной койке – проведение регулярных сеансов индивидуальной и групповой (малыми группами, с учетом личностных особенностей и образовательного ценза пациента) психотерапии, направленных на повышение приверженности пациентов к выполнению врачебных рекомендаций.

ВЫВОДЫ

1. Значимыми предикторами неблагоприятных исходов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стационарном этапе были: двусторонняя локализация процесса ($p = 0,003$), распространенный процесс с поражением 2 и более долей легких ($p = 0,006$), наличие распада легочной ткани ($p = 0,04$), наличие множественной лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза ($p = 0,0007$), выявление ВИЧ-инфекции после установления диагноза туберкулеза ($p = 0,004$), наличие клинических признаков иммунодефицита ($p = 0,002$), иммунологических признаков активности ВЭБ-инфекции ($p = 0,001$), величина вирусной нагрузки более 100 000 РНК копий/мл ($p = 0,005$), отсутствие антиретровирусной терапии ($p = 0,007$) и преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза ($p = 0,006$).

2. Бальная «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией», разработанная на основе логит-регрессионной модели, проста в применении, может быть использована в любые сроки основного курса химиотерапии как для оценки риска неблагоприятного исхода, так и для контроля эффективности проводимого лечения.

3. Включение препарата дезоксирибонуклеат натрия с железом в комплексное лечение больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией способствует рассасыванию инфильтрации в легочной ткани в более ранние сроки ($p < 0,0001$), увеличению содержания гемоглобина – на 33,8 % ($p < 0,0001$), коррекции метаболических нарушений (тенденция к нормализации величины общего белка и увеличение альбумин-глобулинового коэффициента на 30,6 % ($p = 0,014$); положительной динамике показателей иммунограммы (увеличение содержания CD4+ клеток (на 7,4 %; $p = 0,034$), уменьшению вирусной нагрузки на (43,2 %; $p = 0,015$), снижению риска развития летального исхода на 12,7 % ($p = 0,035$).

4. Выявлены различия в характере, склонностях и интересах у пациентов с

инфильтративным туберкулезом легких и пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией: конформность (изменение в поведении или мнении под влиянием реального или воображаемого влияния других людей) – неконформность ($p = 0,044$), бледность-богатство эмоциональных реакций ($p = 0,011$), уверенность-неуверенность в себе ($p = 0,009$), расслабленность-напряженность ($p = 0,006$), что является основанием для использования особых приемов общения с пациентами туберкулез\ВИЧ и привлечения психолога с целью повышения приверженности больных к выполнению врачебных рекомендаций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для раннего прогнозирования исхода стационарного этапа лечения больным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией после поступления в противотуберкулезный стационар и оценки результатов обследования, а также в сроки 2 и 5 месяцев от начала основного курса химиотерапии следует рассчитать вероятность развития неблагоприятного исхода заболевания, используя «Шкалу оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией».

2. При среднем и высоком риске развития неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения, особенно – в случае задержки назначения антиретровирусной терапии, рекомендуется включить в план лечения курс ферровира – по 5 мл (60 мг) 2 раза в день, внутримышечно, в течение 14 дней.

3. При планировании мероприятий по повышению приверженности больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией к выполнению врачебных рекомендаций медицинскому персоналу целесообразно провести тестирование пациента при поступлении в стационар по методике Р. Кеттелла. Результаты данного тестирования могут способствовать лучшему пониманию особенностей характера пациента, обеспечению эффективного контакта медицинских работников с больными для повышения приверженности к лечению.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРВТ	антиретровирусная терапия
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ФГБОУ ВО ОмГМУ	федеральное государственное бюджетное
Минздрава России	образовательное учреждение высшего образования
	Омский государственный медицинский университет
	Министерства здравоохранения Российской Федерации
ИРИ	иммунорегуляторный индекс
ИТЛ	инфильтративный туберкулез легких
ИТУ	исправительно-трудовое учреждение
КУЗОО КПТД № 4	Казенное учреждение здравоохранения Омской
	области «Клинический противотуберкулезный
	диспансер № 4»
ЛУ	лекарственная устойчивость
МБТ	микобактерии туберкулеза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
ПТП	противотуберкулезные препараты
ПФЛГО	профилактическое флюорографическое обследование
РФ	Российская Федерация
СВИС	синдром восстановления иммунной системы
СФО	Сибирский федеральный округ
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТТФ	точный тест Фишера
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЦНС	центральная нервная система
ЦВКК	центральная врачебная контрольная комиссия
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы

χ^2	критерий хи-квадрат Пирсона
p	уровень значимости
F	ранговый дисперсионный критерий
r_s	коэффициент ранговой корреляции Спирмена
U	критерий Манна – Уитни

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальный туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных в ургентной хирургии / В. А. Белобородов [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – Т. 144, № 5. – С. 11–14.
2. Авдентова, В. Б. Когортный анализ окончательных результатов лечения больных туберкулезом легких / В. Б. Авдентова, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 1–2. – С. 16.
3. Аксенова, К. И. Проблема профилактики туберкулеза у взрослых / К. И. Аксенова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 2. – С. 3–11.
4. Актуальные вопросы лечения больных туберкулезом в современных условиях и факторы, влияющие на эффективность химиотерапии / Ю. Ю. Киселева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 9. – С. 16–21.
5. Алексеева, Л. П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Алексеева Л. П. – Москва, 2008. – 27 с.
6. Анализ инвалидности вследствие ВИЧ-инфекции и туберкулеза в Волгоградской области в 2009–2011 гг. / Л. С. Быхалов [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2014. – № 2. – С. 23–26.
7. Анализ летальных исходов пациентов противотуберкулезного диспансера с выделением случаев сочетания «ВИЧ-туберкулез» / Л. В. Пузырева [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 169–172.
8. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008–2010 гг. по материалам клинической инфекционной больницы им. С. П. Боткина / А. Г. Рахманова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 3. – С. 522–526.
9. Анализ распространения лекарственной устойчивости среди пациентов с сочетанной инфекцией туберкулез и ВИЧ / Ю. Д. Родионова [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 1. – С. 24–25.

10. Анализ смертности от туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / О. П. Фролова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 7. – С. 32–36.
11. Анализ факторов, оказывающих влияние на эффективность лечения у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией / А. В. Мордык [и др.] // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: материалы Всероссийской науч.-практ. конф. – СПб., 2011. – С. 409–410.
12. Астровко, А. П. Анализ структуры множественной лекарственно устойчивых форм туберкулеза и эффективности лечения у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией / А. П. Астровко, Е. М. Скрягина, Г. Л. Гуревич // Рецепт. – 2017. – № 1. – С. 38–46.
13. Бойко, А. В. Синдром восстановления иммунного ответа у больных с ко-инфекцией туберкулез/ ВИЧ/ СПИД / А. В. Бойко // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2014. – № 5 (7). – С. 5–7.
14. Борисова, О. В. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов (обзор литературы) / О. В. Борисова // Вестник молодого ученого. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 12–17.
15. Бородулина, Е. А. Причины смерти больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом / Е. А. Бородулина, Т. Н. Маткина, Е. С. Вдоушкина // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 44–45.
16. Брюханова, Н. С. Диагностика и коррекция пограничных психических расстройств у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких / Н. С. Брюханова, А. В. Мордык // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88, № 4. – С. 71–72.
17. Быков, С. А. Эффективность и нежелательные явления различных схем антиретровирусной терапии у больных с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез в Ростовской области / С. А. Быков, А. И. Быкова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2014. – № 3. – С. 79–80.
18. Быхалов, Л. С. Характер патоморфологических изменений в почках умерших при коинфекции – ВИЧ-инфекция/туберкулез / Л. С. Быхалов // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 26–27.

19. Быхалов, Л. С. Коинфекция ВИЧ/туберкулез – биопсихосоциальная модель изучения патоморфологии инфекционных и социально-зависимых заболеваний / Л. С. Быхалов // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 9. – С. 94.
20. Викторова, И. Б. Коинфекция (ВИЧ-инфекция/туберкулез) у беременных женщин / И. Б. Викторова, А. В. Нестеренко, В. Н. Зимина // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 8–18.
21. ВИЧ-ассоциированный : особенности морфологической картины у пациентов, не получающих противовирусную терапию. Причины смерти / А. В. Привалихина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 258.
22. ВИЧ-инфекция в Республике Башкортостан : информационный бюллетень за 2012 г. / Р. Г. Яппаров [и др.]. – Уфа, 2013. – 38 с.
23. ВИЧ-инфекция среди умерших, больных туберкулезом / Н. С. Чернышова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 73.
24. Влияние отдельных демографических и географических факторов на оказание противотуберкулезной помощи в регионах Сибири и Дальнего Востока / В. А. Краснов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 10–15.
25. ВОЗ выдвигает цель по ликвидации туберкулеза более чем в 30 странах. [Электронный ресурс]. – 2014. – Режим доступа : [http : //www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/tb-elimination/ru](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/tb-elimination/ru). – дата обращения : 15.05.2017
26. Габорец, Т. Л. ВИЧ-ассоциированный туберкулез у беременных как фактор влияния на передачу ВИЧ от матери к плоду / Т. Л. Габорец // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – № 2 (44). – С. 262–270.
27. Генерализованный туберкулез с поражением позвоночника у больных ВИЧ-инфекцией / А. Л. Юдин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 12. – С. 68–71.
28. Генерализованный туберкулез – маркер ВИЧ-инфекции / Т. В. Карасева [и др.] // Университетская медицина Урала. – 2016. – Т. 2, № 2 (5).

– С. 24–26.

29. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2011 году». [Электронный ресурс]. – 2012. – Режим доступа : [http : //base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?base=EXP;dst=0;n=542019;req=doc/](http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?base=EXP;dst=0;n=542019;req=doc/). – дата обращения : 12.05.2017

30. Гурова, Я. В. Проблема фармакологической непереносимости противотуберкулезной терапии / Я. В. Гурова, А. В. Мордык, Л. В. Пузырева // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 1. – С. 52–58.

31. Гурова, Я. В. Роль фармакогенетических исследований в совершенствовании подходов к терапии туберкулеза / Я. В. Гурова, А. В. Мордык, Л. В. Пузырева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 3. – С. 32–37.

32. Деларю, В. В. Комплаентность больных туберкулезом лиц (по данным компаративного анализа) [Электронный ресурс] / В. В. Деларю, С. А. Юдин, А. С. Борзенко // Медицинская психология в России : электрон. научн. журн. – 2013. – № 4 (21). – Режим доступа : [http : //medpsy.ru/mprj/archiv_global/2013_4_21/nomer/nomer12.php](http://medpsy.ru/mprj/archiv_global/2013_4_21/nomer/nomer12.php). – дата обращения : 12.05.2017.

33. Динамика заболеваемости и факторы риска развития ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Омской области / О. А. Пасечник [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2015. – Т. 59, № 2. – С. 29–32.

34. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2014 год. – М., – 2015.–С. 39–45

35. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения Омской области по итогам деятельности за 2016 год. – Министерство здравоохранения Омской области, 2017. – 118 с.

36. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации/ Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей,

используемых в Российской Федерации и в мире / Е. М. Белиловский [и др.]. – М., 2013. – С. 27–30.

37. Зайцева, Е. В. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в мегаполисе / Е. В. Зайцева, Н. Ю. Лебедева, А. К. Лавров // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 64.

38. Залескис, Р. Принципы контроля ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в европейском регионе Всемирной организации здравоохранения / Р. Залескис // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 69–70.

39. Зимирова, А. Н. Вклад коморбидности больных туберкулезом органов дыхания в качество лечебного процесса / А. Н. Зимирова, И. С. Забулдаева // Бюллетень Медицинских интернет конференций. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 412.

40. Зими́на, В. Н. Спектр первичной лекарственной устойчивости микобактерий у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией / В. Н. Зими́на, Ф. А. Батыров, А. В. Кравченко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №8. – С. 31–35.

41. 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. – Т. 10, № 3. – С. 6–13.

42. Исход туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией при комплексном лечении с активацией защитных систем организма / О. Н. Браженко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 49–50.

43. Клинико-морфологические проявления туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / Н. Ю. Семенова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 51–55.

44. Козяев, М. А. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в структуре летальности в пенитенциарных учреждениях / М. А. Козяев, А. П. Надеев // Медицинский альянс. – 2015. – № 1. – С. 169.

45. Коинфекция ВИЧ / туберкулез : некоторые особенности течения / О. А. Голубовская [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – № 1 (12). – С. 79–88.

46. Комбинированная противотуберкулезная и антиретровирусная терапия у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией : эффективность и переносимость / В. Н. Зими́на [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 2. – С. 37–43.

47. Комплексность как одна из проблем лекарственной терапии на примере лечения туберкулеза и туберкулеза/ВИЧ / Г. Л. Гуревич [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2014. – № 3 (10). – С. 86–94.

48. Контроль эффективности лечения больных туберкулезом в Российской Федерации Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире / Е. М. Богородская [и др.]. – М., 2013. – С. 122–127.

49. Корецкая, Н. М. Динамика первичной лекарственной резистентности микобактерий при инфильтративном туберкулезе легких / Н. М. Корецкая, А. А. Чушкина. А. Н. Наркевич // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 1. – С. 66–69.

50. Корецкая, Н. М. Выявление и характеристика туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией / Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 52–53.

51. Корецкая, Н. М. Гендерные особенности впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких / Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич, А. Н. Наркевич // Пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 77–80.

52. Корецкая, Н. М. Впервые выявленный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией / Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич // Медицинский альянс. – 2015. – № 1. – С. 171–172.

53. Корецкая, Н. М. Выявление туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, № 51. – С. 166.

54. Корецкая, Н. М. Первый опыт применения иммуномодулятора «Феррорвир» в комплексном лечении больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в пенитенциарных учреждениях : в 7 ч. Ч. 7 / Н. М. Корецкая,

В. Ф. Элярт, А. В. Суржик // Научные исследования и разработки в эпоху глобализации : сборник статей научно-практической конференции. – Пермь : АЭТЕРНА, 2016. – С. 116–118.

55. Корреляция морфологических признаков туберкулеза и состояния иммунного статуса при ВИЧ-инфекции / Ю. Р. Зюзя [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2014. – №11. – С. 48–53.

56. Краснов, В. А. Проблема сочетанной инфекции (ВИЧ-инфекция и туберкулез) в Сибирском федеральном округе / В. А. Краснов, С. Л. Нарышкина // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом : материалы Всероссийской науч.-практ. конф. – СПб., 2011. – С. 379–381.

57. Кузьмина, Н. В. Туберкулез у пациентов, умерших от ВИЧ-инфекции в условиях Северного региона / Н. В. Кузьмина, Н. В. Нелидова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2016. – № 3 (29). – С. 62–64.

58. Кульчавеня, Е. В. Внелегочный туберкулез и ВИЧ-инфекция / Е. В. Кульчавеня, И. И. Жукова // Consilium medicum. – 2016. – Т. 18, № 12. – С. 123–126.

59. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза / А. В. Мордык [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 9. – С. 47–53.

60. Лечение туберкулеза : опыт прошлого, современное состояние и перспективы / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 5. – С. 31–38.

61. Лекарственная устойчивость микобактерий у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях Санкт-Петербурга / К. Б. Владимиров [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 110–117.

62. Майорова, М. О. Особенности отношения к болезни пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией / М. О. Майорова, Т. В. Пьянзова, О. Н. Конончук // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 12. – С. 23–26.

63. Маркелов, Ю. М. особенности распространения и летальность больных с сочетанной инфекцией ВИЧ + ТБ в Карелии / Ю. М. Маркелов,

Е. В. Пахомова, И. И. Рожкова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 65–73.

64. Матвеева, Н. Ю. Проблемы приверженности к лечению в клинике туберкулеза / Н. Ю. Матвеева // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 75.

65. Матиевская, Н. В. Воспалительный синдром восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов : факторы риска. Клинические проявления, исходы. Профилактика / Н. В. Матиевская // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. – 2012. – Вып.7. – С. 44–51.

66. Медико-социальные последствия слияния эпидемий туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Сибирском Регионе / О. А. Пасечник [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 168.

67. Миляев, А. А. Ретростернальная лимфотропная химиотерапия больных ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез / А. А. Миляев, А. В. Асеев // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 4. – С. 65–66.

68. Михайлова, Ю. В. Эпидемиологическая ситуация по психическим и поведенческим расстройствам, связанным с употреблением психоактивных веществ, в Российской Федерации / Ю. В. Михайлова, О. Б. Нечаева, А. Ю. Абрамов // Социальные аспекты здоровья населения [Электронный научный журнал]. – 2012. – № 4 (26). – Режим доступа : <http://vestnik.mednet.ru/content/view/421/30/lang,ru/>. – дата обращения : 12.10.2016.

69. Михайлова, Л. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире / Л. А. Михайлова [и др.] – М., 2013. – С. 172–178.

70. Михайлова, Н. Р. Проблема приверженности к лечению у больных сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез, приводящая к летальному исходу / Н. Р. Михайлова // IV съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов. – ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия

Министерства здравоохранения РФ», 2016. – С. 95–96.

71. Михайлова, Н. Р. Сочетанная инфекция ВИЧ и туберкулез в г. Оренбурге / Н. Р. Михайлова, А. В. Логинов, О. А. Соколова // Современные условия взаимодействия науки и техники: Сборник статей международной научно–практической конференции. – 2017. – С. 142–144.

72. Михайловский, А. М. Морфология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (по Данным патологоанатомического исследования) / А. М. Михайловский, Л. Н. Лепеха, В. В. Ерохин // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 65–70.

73. Михайловский, А. М. Патоморфология туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (по данным аутопсий) / А. М. Михайловский // Материалы III Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных с ВИЧ-инфекцией». – Москва, 2009. – С. 68–69.

74. Михасев, М. Н. Организация медицинской помощи пациентам с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (обзор литературы) / М. Н. Михасев// Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 2 (40). – С. 11–18.

75. Мишин, В. Ю. Эффективность химиотерапии и стойкость клинического излечения у впервые выявленных больных деструктивным туберкулёзом легких с позиций доказательной медицины / В. Ю. Мишин, А. С. Кононец // Пульмонология. – 2012. – № 5. – С. 41–49.

76. Мишина, А. В. Гендерные и клинические особенности больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете в противотуберкулезном диспансере /А. В. Мишина, А. Е. Дитятков, В. Ю. Мишин // Медицинский альянс. – 2015 – № 3. – С. 36–43.

77. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра [Электронный ресурс]. – 1999. – Режим доступа : [http : //mkb–10.com/](http://mkb-10.com/). – [дата обращения : 28.09.2016].

78. Модификации стандартных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом : распространение, причины назначения,

исходы / Е. М. Богородская [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 4. – С. 9–17.

79. Мордык, А. В. Динамика заболеваемости контактных лиц в очагах туберкулезной инфекции на территории города Омска с 2006 по 2012 года / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, Г. Е. Гапоненко // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2013. – № 23 (23). – С. 62–64.

80. Мордык, А. В. Основные факторы, определяющие заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах инфекции / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 1. – С. 9–13.

81. Мордык, А. В. Оценка качества противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулеза Омской области / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, Л. П. Аксютин // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 52–55.

82. Мордык, А. В. Факторы, определяющие исход впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких у социально сохраненных пациентов / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, Т. Л. Батищева // Земский врач. – 2015. – № 2 (26). – С. 31–35.

83. Мордык, А. В. Влияние эндогенной интоксикации и нарушений реактивности организма, определенных по расчетам индексов крови, на исход впервые выявленного инфильтративного туберкулеза / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, Т. Л. Батищева // Врач-аспирант. – 2014. – Т. 65, № 4.3. – С. 395–400.

84. Мордык, А. В. Выявление социальных, эпидемиологических, клинических предикторов неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза у впервые выявленных больных / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, Т. Л. Батищева // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 46–51.

85. Мордык, А. В. Современные международные и национальные концепции борьбы с туберкулезом / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, Л. П. Аксютин // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2013. –

№ 22 (22). – С. 92–97.

86. Мордык, А. В. Применение иммунорепаранта в комплексном лечении деструктивного инфильтративного туберкулеза / А. В. Мордык, О. Г. Иванова, Л. А. Нагибина, С. В. Ситникова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 10. – С. 69–74.

87. Мурашкина, Г. С. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах // Г. С. Мурашкина, Т. В. Алексеева, Н. М. Новикова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 61.

88. Наркомания, ВИЧ, туберкулез : особенности мультиморбидности в современных условиях / Е. А. Бородулина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 18–21.

89. Наркомания как фактор влияния на течение и исход туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / И. Л. Цыганков [и др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 4. – С. 52–55.

90. Нарышкина, С. Л. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией в Сибирском Федеральном округе в 2012–2012 гг. / С. Л. Нарышкина, О. В. Ревякина, Т. В. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 50–54.

91. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых / А. И. Мазус [и др.]. – Москва, 2014. – 75 с.

92. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 6(приложение). – 72 с.

93. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких – 2017. – № 13. – С. 13–19.

94. Нечаева, О. Б. Эпидемиологическая ситуация по психическим и поведенческим расстройствам, связанным с употреблением психоактивных веществ, в Российской Федерации / О. Б. Нечаева, Ю. В. Михайлова,

А. Ю. Абрамов // Социальные аспекты здоровья населения [Электронный научный журнал]. – 2012. – № 4 (26). – Режим доступа : [http : //vestnik.mednet.ru/content/view/421/30/lang,ru/](http://vestnik.mednet.ru/content/view/421/30/lang,ru/). – дата обращения : 12.10.2016.

95. Нечаева, О. Б. Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации / О. Б. Нечаева, Е. И. Скачкова, Д. А. Кучерявая // Туберкулез и болезни легких – 2013. – № 12. – С. 40–49.

96. Нечаева, О. Б. Мониторинг туберкулеза и ВИЧ–инфекции в Российской Федерации / О. Б. Нечаева // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена – 2017. – № 30/2017. – Т 3. – С. 23–33.

97. Нечаева, О. Б. Туберкулез в Российской Федерации : заболеваемость и смертность / О. Б. Нечаева // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. – 2013. – № 4. – С. 7–12.

98. Нечаева, О. Б. Влияние хирургических методов лечения на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации / О. Б. Нечаева, Н. В. Эйсмонт, К. А. Муравьев // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 4. – С. 27–34.

99. Низамов, Р. М. Анализ смертности ВИЧ-инфицированных пациентов в туберкулезном стационаре / Р. М. Низамов, И. О. Чернышов, Р. Р. Давыдова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 73.

100. Никифорова, Ю. А. Социальные факторы риска заболевания туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией / Ю. А. Никифорова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 74.

101. Никифорова, Ю. А. Клинико-эпидемиологические проявления туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией в условиях двух сочетанных эпидемий : автореф. дис. ... канд. мед наук : 14.02.02 / Никифорова Юлия Александровна. – Иркутск, 2013. – 22 с.

102. Никифорова, Я. В. Особенности течения туберкулеза у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции / Я. В. Никифорова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2014. – Т. 4. – № 5. – С. 809.

103. Новицкая, О. Н. Факторы, влияющие на летальность больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом центральной нервной системы / О. Н. Новицкая, Т. П. Филиппова, О. В. Каня // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – 2 (78). – С. 209–211.

104. Новые возможности нехирургического лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / О. В. Ловачева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 4. – С. 12–18.

105. Носик, Д. Н. Ферровир. Опыт применения в экспериментальной и врачебной практике / Д. Н. Носик, Э. Н. Каплина. – М. : «Научная книга», 2007. – 79 с.

106. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации : приказ от 21.03.2003, № 109 Минздрава РФ [Электронный ресурс] // Консультант Плюс : справ.-правовая система. – Режим доступа : [http : //www.consultant.ru/](http://www.consultant.ru/)

107. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах / О. В. Ревякина [и др.]. – Новосибирск, 2014. – 87 с.

108. Особенности клинического течения и лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза / В. М. Коломиец [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 1. – С. 142–147.

109. Особенности лечения ко-инфекции : Туберкулез и ВИЧ / А. П. Астровко [и др.] // Рецепт. – 2014. – № 6 (98). – С. 97–107.

110. Особенности спектра лекарственной устойчивости микобактерий у впервые выявленных больных [Электронный ресурс] / О. А. Пасечник [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – Режим доступа : [http : //www.science-education.ru/ru/article/view?id=15676](http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15676). – дата обращения : 12.10.2016.

111. Особенности специфического гуморального иммунного ответа у больных туберкулезом легких в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции / А. П. Цибулькин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 10. –

С. 14–18.

112. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 4. – С. 3–8.

113. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2015–2016 гг. Статистические материалы / С. А. Стерликов [и др.]. – М., 2017. – 54 с.

114. Отчет об экспериментальном исследовании эффективности дерината и ферровира в комплексной терапии генерализованного туберкулеза. ФГУ СПб НИИФП Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – Санкт-Петербург, 2008. – 21с.

115. Охтяркина, В. В. Стационарный этап лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией / В. В. Охтяркина, М. В. Лехляйдер, Н. Л. Пастухова // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н. А. Семашко. – 2013. – № 2. – С. 209–213.

116. Пантелеев, А. М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.16, 14.01.09 / Пантелеев Александр Михайлович. – СПб., 2012. – 45 с.

117. Паролина, Л. Е. Отдельные аспекты выявления сочетанной патологии ВИЧ и туберкулез в Приволжском Федеральном округе / Л. Е. Паролина, Т. И. Морозова, А. Н. Данилов // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 9. – С. 53–54.

118. 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. – Т. 14, № 5 (84). – С. 31–35.

119. Перельман, М. И. Стандарт и персональная медицина в диагностике и лечении больных / М. И. Перельман, И. В. Богородская // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 1. – С. 3–9.

120. Поздно выявленный туберкулез среди больных, инфицированных и не

инфицированных ВИЧ в Ленинградской области и причины их смерти / З. М. Загдын [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 70–77.

121. Покровский, В. И. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции / В. И. Покровский, В. В. Покровский, О. Г. Юрин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 1. – С. 7–10.

122. Покровский, В. В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство / под ред. В. В. Покровского. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.

123. 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. – № 6. – С. 3–8.

124. Полиорганный туберкулез с поражением органов дыхания и центральной нервной системы, сочетанный с ВИЧ-инфекцией / И. В. Рыманова [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 4. – С. 75–76.

125. Польская, Н. А. Взаимосвязь эмоционального интеллекта и толерантности к неопределенности в группе ВИЧ-инфицированных осужденных / Н. А. Польская // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия : Философия. Психология. Педагогика. – 2013. – Т. 13, № 4-1. – С. 75–79.

126. Попова, А. А. Клинико-патогенетическое значение динамики иммунологических показателей у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом : автореф. дис. ... канд. мед наук : 14.01.09 / Попова Анна Анатольевна. – М. – 2010. – 22 с.

127. Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» на 2013–2020 годы» [Электронный ресурс] – Режим доступа : <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70544070/#ixzz4RStp4UkP>-дата обращения : 15.05.2017

128. Правила постановки диагноза ВИЧ-инфекции. Методическое письмо. Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора

ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний Т. 4. – М. : Триада, 2007. – С. 4–23.

129. Практика оказания помощи лицам БОМЖ с сочетанной инфекцией туберкулез и ВИЧ-инфекция в г. Новосибирске / В. А. Изупов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 57–58.

130. Предикторы неблагоприятного течения и исходов инфильтративного туберкулеза легких / О. Г. Иванова [и др.] // Медицинский альянс. – 2014. – № 3. – С. 19–24.

131. Препараты янтарной кислоты в комплексном лечении больных туберкулезом / А. В. Мордык [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 6. – С. 61–65.

132. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией / Л. И. Слогодкая [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 1 – С. 60–63.

133. Применение препарата ферровир в лечении инфекционной патологии / Ю. А. Фомин [и др.]. // TERRA MEDICA NOVA. – 2006. – № 4. – С. 5–9.

134. Причины неблагоприятных исходов у больных ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ. Часть 1 / Н. Г. Захарова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – № 3. – С. 48–55.

135. Профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / В. Н. Зимина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 3–8.

136. Пузырева, Л. В. Гигиенические аспекты профилактики туберкулеза в очагах туберкулезной инфекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.02.01 / Пузырёва Лариса Владимировна. – Омск, 2012. – 21 с.

137. Пьянзова, Т. В. Мероприятия по повышению приверженности лечению больных туберкулезом в Российской Федерации / Т. В. Пьянзова, Н. Н. Вежнина // Медицина в Кузбассе. – 2014. – Т. 13. – № 3. – С. 51–54.

138. Пьянзова, Т. В. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции / Т. В. Пьянзова, О. Н. Конончук, М. В. Примкулова // Туберкулез и

болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 9. – С. 58–59.

139. Регистр лекарственных средств России : РЛС Энциклопедия лекарств. Вып. 25. – М : ВЕДАНТА, 2017. – 1288 с.

140. Регрессионный анализ в медико-биологических исследованиях : методические рекомендации / С. А. Мун [и др.]. – Кемерово : Изд-во КемГМА, 2012. – 115 с.

141. Риски и их оценка в медико-биологических исследованиях : методические рекомендации / С. А. Максимов [и др.]. – Кемерово : Изд-во КемГМА, 2010. – 28 с.

142. Роль личности пациента в процессе выявления и лечения туберкулеза органов дыхания / А. В. Мордык [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 4. – С. 148–151.

143. Роль ускоренных культуральных методов диагностики микобактерий туберкулеза в верификации ВИЧ-ассоциированного туберкулеза / Ю. В. Корнеев [и др.] // Медицинский альянс. – 2014. – № 2. – С. 52–57.

144. Рукавишников, А. А. Факторный личностный опросник Р. Кеттелла : методическое руководство / А. А. Рукавишников, М. В. Соколова. – СПб. : Иматон, 2006. – 96 с.

145. Самойлова, А. Г. Эффективность стандартных режимов химиотерапии туберкулёза в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя / А. Г. Самойлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 23–29.

146. Скворцова, Е. С. Инфильтративный туберкулез легких, язвенная болезнь и ВИЧ-инфекция (коморбидность и мультиморбидность заболеваний) / Е. С. Скворцова, Е. А. Бородулина, А. М. Осадчук // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 12. – С. 62–66.

147. Скрининг на туберкулез ВИЧ-позитивных, бывших и отбывающих наказание заключенных и лиц без определенного места жительства в многоцентровом когортном исследовании в регионах Северо-Запада России / З. М. Загдын [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 76–84.

148. Скрынник, Н. А. Роль мигрантов в формировании эпидемической

ситуации в мегаполисе / Н. А. Скрынник, Н. Ю. Исаева // Сборник тезисов 3 Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. – СПб. – 2014. – С. 47–48.

149. Словарь-справочник по психодиагностике / под ред. Л. Бурлачук – СПб., 2008. – 243 с.

150. Состояние здоровья населения и деятельность системы здравоохранения Омской области в 2016 году. Государственный доклад. – Министерство Здравоохранения Омской области. – Омск, 2017. – С. 56–82.

151. Состояние контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации, межсекторальное и межведомственное взаимодействие при организации противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией / О. П. Фролова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 26–31.

152. Социальная характеристика больных с наличием коинфекции (туберкулез и ВИЧ-инфекция) / А. А. Поляков [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 112–113.

153. Социально-демографическая характеристика больных туберкулезом легких и внелегочных локализаций / А. В. Осадчий [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 46–48.

154. Сравнительные аспекты течения впервые выявленного туберкулеза, изолированного и при его сочетании с ХОБЛ, у пациентов старше 50 лет / Н. В. Багишева [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 3. – С. 73–77.

155. Сравнительный анализ причин смертности у ВИЧ-инфицированных больных / О. В. Азовцева [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – № 4. – С. 86–91.

156. Стерликов, С. А. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2011–2012 гг. / С. А. Стерликов, И. М. Сон, О. Б. Нечаева. – М., 2013. – 47 с.

157. Сысоев, П. Г. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Удмуртской Республике / П. Г. Сысоев, В. Н. Макшанова, В. В. Никифорова // Современные научные исследования и инновации. – 2017. – № 4 (72). – С. 772–775.

158. Туберкулез и ВИЧ-инфекция в Томской области / Л. Н. Буйнова [и др.] // Энергетика: эффективность, надежность, безопасность : материалы трудов XXI всероссийской технической конференции. В 2 т, Т. 2. – Томск, 2015. – С. 306–307.

159. Туберкулез и ВИЧ-инфекция в Ульяновской области / Б. М. Асанов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 9. – С. 9–10.

160. Туберкулез и ХОБЛ : проблемы коморбидности / Н. В. Багишева [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9, № 4 (36). – С. 329–331.

161. Туберкулез как причина смерти осужденных с ВИЧ-инфекцией в исправительных учреждениях города Оренбурга / Н. Р. Михайлова [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2013. – № 12 (161). – С. 150–153.

162. Туберкулез легких, язвенная болезнь и ВИЧ-инфекция / Е. А. Бородулина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 8. – С. 57–61.

163. Туберкулез органов дыхания у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Астраханской области / Н. А. Степанова [и др.] // Природно-очаговые инфекции в современной практике врача : сборник научных трудов. – Астрахань, 2016. – С. 105–109.

164. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией как национальная проблема / О. П. Фролова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 9–12.

165. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией : эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации, выявление и профилактика в современных условиях / О. П. Фролова [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2013. – № 4. – С. 44–48.

166. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных / И. А. Хорошилова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 52. – С. 84.

167. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в Красноярском крае / Д. А. Быстрицкий [и др.] // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания : Тезисы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – 2016. – С. 66–69.

168. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих наркотики, в

практике врача фтизиатра / Е. А. Бородулина [и др.] // Медицинский альманах. – 2014. – № 2 (32). – С. 68–71.

169. Тюлькова, Т. Е. Объективный подход к формулировке основного патологоанатомического диагноза на основании гистоморфологических признаков умерших пациентов при ко-инфекции (ВИЧ/туберкулез) / Т. Е. Тюлькова, А. С. Корначев, И. Д. Медвинский // Медицинский альянс. – 2016. – № 3. – С. 35–41.

170. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / О. В. Филинук [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 20–26.

171. Факторы риска прогрессирования и критерии оценки течения ВИЧ/СПИД-ассоциированного туберкулеза легких / А. С. Шальмин [и др.] // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2014. – № 2 (17). – С. 25–30.

172. Факторы, препятствующие улучшению ситуации по туберкулезу в субъектах Сибирского Федерального округа / В. А. Краснов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 8–14.

173. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – Москва, 2016. – 42 с.

174. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – Москва, 2014. – 43 с.

175. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой устойчивостью возбудителя. – 3-е изд. – Москва, 2015. – 68 с.

176. Филиппова, Т. П. Клинические проявления и диагностика туберкулеза центральной нервной системы на фоне ВИЧ-инфекции / Т. П. Филиппов, О. Н. Новицкая, Ю. Н. Быков // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 4–7.

177. Филиппова, Т. П. Современные аспекты развития ВИЧ-ассоциированного туберкулеза / Т. П. Филиппова, О. Н. Новицкая, Ю. Н. Быков //

Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 8. – С. 5–8.

178. Фролова, О. П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией как национальная проблема / О. П. Фролова, В. А. Полесский, О. А. Новоселова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 9–12.

179. Фролова, О. П. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации / О. П. Фролова, Е. М. Белиловский, О. А. Новоселова // Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2013. – 152 с.

180. Фролова, О. П. Анализ смертности от туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / О. П. Фролова, И. В. Щукина, Е. Г. Фролов // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 7. – С. 32–36.

181. Хазова, Е. Ю. Анализ факторов, определяющих смертность больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / Е. Ю. Хазова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 76.

182. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. Учебник / А. А. Халафян. – 3-е изд. – М. : ООО "Бином-Пресс", 2007. – 512 с.

183. Ханин, А. Л. Формирование лекарственной устойчивости микобактерий во время курса противотуберкулезной химиотерапии. Реалии отечественной фтизиатрии и медицинские аспекты предотвращения эпидемии лекарственно-устойчивого туберкулеза / А. Л. Ханин, С. А. Долгих, И. Б. Викторова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, вып. 1. – С. 50–55.

184. Хенеган, К. Доказательная медицина : справочник / К. Хенеган, Д. Беденоч. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 144 с.

185. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая инфекционная патология / А. В. Мордык [и др.] // Лечащий врач. – 2014. – № 10. – С. 14.

186. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез как взаимоотягощающие заболевания / Н. В. Багишева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 21–22.

187. Цинзерлинг, В. А. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические аспекты / В. А. Цинзерлинг, В. В. Свистунов // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 6. – С. 56–60.

188. Цыбикова, Э. Б. Анализ смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в субъектах Российской Федерации с использованием матрицы / Э. Б. Цыбикова, А. В. Владимиров // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 12. – С. 37–43.

189. Цыбикова, Э. Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России в начале XXI века (2004–2013 годы) / Э. Б. Цыбикова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2015. – Т. 43, № 3. – С. 14.

190. Цыбикова, Э. Б. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в разных возрастно-половых группах населения в России в начале XXI века / Э. Б. Цыбикова, А. В. Владимиров // Здравоохранение Российской Федерации. – 2015. – Т. 59, № 5. – С. 4–9.

191. Цыбикова, Э. Б. Химиопрофилактика туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией в субъектах Российской Федерации с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции / Э. Б. Цыбикова, Н. А. Зубова // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 2. – С. 16–25.

192. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом / Д. А. Иванова, [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 12. – С. 13–22.

193. Чичеватов, Д. А. Модель шкалы прогнозирования бинарных переменных в медицинских исследованиях / Д. А. Чичеватов // Вестник Санкт-Петербургского Университета. Сер. 11, 2007. – Вып. 4. – С. 110–117.

194. Чубарян, В. Т. Деринат при туберкулезе. Анализ опыта применения. / В. Т. Чубарян, Е. И. Митченко, К. С. Мильчаков // Вестник ВОЛГМУ. – 2016. – Выпуск 1 (57). – С. 17–21.

195. Чувствительность кожной пробы с аллергеном туберкулезным у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией / Л. В. Поддубная [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 11. – С. 16–21.

196. Шилова, М. В. Туберкулез в России в 2012–2013 годах / М. В. Шилова.

– М. : СПбНИИВС, 2014. – 224 с.

197. Эверитт, Б. С. Большой словарь по статистике / Б. С. Эверитт ; пер. с англ. под ред. И. И. Елисеева. – М. : Проспект, 2012. – 736 с.

198. Эпидемиологические, медико-социальные и психологические аспекты ко-инфекции ВИЧ/туберкулез в Волгоградской области по материалам социологического исследования / Л. С. Быхалов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – С. 500–505.

199. Эффективность мероприятий по выявлению туберкулеза органов дыхания в Омской области / О. Г. Иванова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 4. – С. 102–104.

200. Эффективность стандартных режимов химиотерапии при туберкулезе легких с бактериовыделением / С. В. Смердин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – Москва, 2012. – № 2. – С. 24–32.

201. Эффективность стандартных режимов химиотерапии туберкулеза в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя / А. Г. Самойлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – Москва, 2012. – № 8. – С. 23–29.

202. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией / В. Н. Зимина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 3. – С. 15–21.

203. Яковлев, А. А. Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию / А. А. Яковлев, В. Б. Мусатов, М. А. Савченко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – № 1. – С. 84–89.

204. A clinical scoring system to prioritise investigation for tuberculosis among adults attending HIV clinics in South Africa / Y. Hanifa [et al] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. 11–20.

205. A comparative study of CD4+ positive lymphocyte count and the ESR of HIV sero-positive patients at University of Port Harcourt Teaching Hospital / O. A. Ejele [et al.] // Pmjumu Pioneer Med. J. Umuahia. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 13–21.

206. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of the use of

prednisolone as an adjunct to treatment in HIV-1 associated pleural tuberculosis / A. M. Elliott [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2004. – № 190 (5). – P. 869–878.

207. A rapid and low-cost microscopic observation drug susceptibility assay for detecting TB and MDR-TB among individuals infected by HIV in South India / S. Solomon [et al.] // *Indian J. Med. Microbiol.* – 2013. – 31. – P. 130–137.

208. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant mycobacterium tuberculosis and a proposed gyrase numbering system / F. Maruri [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2012. – № 67. – P. 819–831.

209. Acquired resistance to second-line drugs among persons with tuberculosis in the United States / J. V. Ershova [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2012. – № 55 (12). – P. 1600–1607.

210. Acquisition, transmission and amplification of drug-resistant tuberculosis / B. Muller [et al.] // *Antituberculosis chemotherapy : (Progress in Respiratory Research)* / Ed. by P. R. Donald, P. D. van Helden. – Basel : Karger, 2011. – ch. 11. – P. 96–104.

211. Age, Dehydration, Respiratory Failure, Orientation Disturbance and Blood Pressure Score Predicts In-hospital Mortality in HIV-negative Non-multidrug-resistant Smear-positive Pulmonary Tuberculosis in Japan / K. Nagai [et al.] // *Sci Rep.* – 2016. – № 6. – P. 216–230.

212. AIDS by the numbers 2015 [Electronic resource]. – 2015. – Available from : [http : //www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_ru.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_ru.pdf) (accessed : 04.05.2017)

213. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in HIV-infected patients in metropolitan Mumbai, India [Electronic resource] / P. Isaakidis [et al.] // *PLoS One.* 2014. – № 9 (10). – URL : [http : //journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0110461](http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0110461) (accessed : 12.10.2016).

214. Aminoglycoside cross-resistance in mycobacterium tuberculosis due to mutations in the 5'-untranslated region of *whiB7* / A. Z. Reeves [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 1857–1865.

215. Anemia, blood transfusion requirements and mortality risk in human

immunodeficiency virus-infected adults requiring acute medical admission to hospital in South Africa / A. D. Kerkhoff [et al.] // *Open Forum Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 2. – P. 173.

216. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults : 2016 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel / H. F. Gunthard [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 316. – P. 191–210.

217. Association of outcomes with comprehension, adherence and behavioral characteristics of tuberculosis patients using fixed-dose combination therapy in Contagem, Minas Gerais, Brazil / A. M. Viegas [et al.] // *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.* – 2017. – Vol. 59. – P. 28.

218. Bailey, S. L. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis in Africa and the effect of HIV / S. L. Bailey, H. Ayles // *Trop. Med. Int. Health.* – 2017. – Vol. 22 – P. 261–268.

219. CASCADE collaboration in Euro Coord : risk of tuberculosis following HIV seroconversion in high-income countries / S. Lodi [et al.] // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68, № 3. – P. 207–213.

220. Causes and determinants of mortality in HIV-infected adults with tuberculosis : an analysis from the CAMELIA ANRS 1295-CIPRA KH001 randomized trial / O. Marcy [et al.] // *Clin. Infect.Dis.* – 2014. – Vol. 59. – P. 435–445.

221. CD4 : CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients / W. Lu [et al.] // *J. Int. AIDS Soc.* – 2015. – Vol. 18. – P. 20052.

222. Clinical outcomes among HIV/tuberculosis–coinfected patients developing immune reconstitution inflammatory syndrome after HAART initiation in South India / N. Kumarasamy [et al.] // *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care.* – 2013. – № 12. – P. 28–31.

223. Clinical profile & predictors of poor outcome of adult HIV-tuberculosis patients in a tertiary care centre in north India / S. K. Sharma [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2014. – Vol. 139, № 1. – P. 154–160.

224. Comparison of treatment outcomes of new smear positive pulmonary tuberculosis patients by HIV and antiretroviral status in a TB/HIV clinic, Malawi / H. Tweya [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. e56248.

225. Comparison between the BACTEC MGIT 960 system and the agar proportion method for susceptibility testing of multidrug resistant tuberculosis strains in a high burden setting of South Africa [Electronic resource] / H. M. Said [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2012. – № 12. – URL : [http : //www.biomedcentral.com/1471–2334/12/369](http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/369)(accessed : 12.10.2016).

226. Diabetes mellitus is associated with cavities, smear grade, and multidrug resistant tuberculosis in Georgia / M. J. Magee [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19. – P. 37–54.

227. Drug resistance and Mycobacterium tuberculosis strain diversity in TB/HIV co-infected patients in Ho Chi Minh city, Vietnam / T. Q. Mai [et al] // J. Glob. Antimicrob. Resist. – 2017. – Vol. 10. – P. 154–160.

228. Diagnosis of tuberculosis and drug resistance : what can new tools bring us? / F. Drobniewski [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung.Dis. – 2012. – № 7. – P. 60–70.

229. Dymova, M. A. Characterization of extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates circulating in Siberia / M. A. Dymova // BMC Infectious Diseases. – 2014. – № 14. – P. 478.

230. Early Mortality during Initial Treatment of Tuberculosis in Patients Co-Infected with HIV at the Yaoundé Central Hospital, Cameroon : An 8-Year Retrospective Cohort Study (2006–2013) / J. J. R. Bigna [et al.] // PloS One. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. e.0132394.

231. Effects of a randomized comprehensive psychosocial intervention based on cognitive behavioral therapy theory and motivational interviewing techniques for community rehabilitation of patients with opioid use disorders in Shanghai, China / N. Zhong [et al.] // J. Addict.Med. – 2015. – № 9. – P. 322–330.

232. Ejeta, E. Tuberculosis treatment outcomes among tuberculosis/human immunodeficiency co-infected cases treated under directly observed treatment of short course in western Ethiopia / E. Ejeta, T. Birhanu, T. Wolde // J. AIDS HIV Res. – 2014. – Vol. 6, № 8. – P. 164–171.

233. Emotional distress in Angolian patients with several types of tuberculosis / P. B. Xavier [et al.] // African Health Sciences. – 2015. – Vol. 15, issue 2. – P. 378–379.

234. Epidemiological Characteristics and Clinical Outcome of HIV-Related Tuberculosis in a Population of TB Patients in South-western Nigeria / O. A. Olowe [et al.] // European Journal of Microbiology & Immunology. – 2017. – Vol. 7, № 2. – P. 127–132.

235. European Centre for Disease Prevention and Control / WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. – Stockholm : European Centre for Disease Prevention and Control, 2014. – 203 p.

236. Evaluation of indirect drug susceptibility testing using the MODS assay for the detection of XDR-TB in China / Z. K Huang [et al.] // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2014. – № 18 (4). – P. 461–465.

237. Gender differences, routes of transmission, socio-demographic characteristics and prevalence of HIV related infections of adults and children in an HIV cohort from a rural district of India / G. Alvarez-Uria [et al.] // Infectious Disease Reports. – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 19–21.

238. Global Tuberculosis Report 2016 / World Health Organization. – Geneva, 2016. – 118 p.

239. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents developed by the panel on clinical practices for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human services (DHHS) April 9, 2015 [Electronic resource] – Available from [http : www.AIDSinfo.nih.gov/guidelines](http://www.AIDSinfo.nih.gov/guidelines)(accessed 04.05.2017).

240. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV–infected adults in Europe (Version 7.02; June 2014). European AIDS Clinical Society [Electronic resource]. – режим доступа : [http : //www.europeanidsclinicalociety.org](http://www.europeanidsclinicalociety.org)(accessed 04.05.2017).

241. Intensified tuberculosis case among HIV-infected persons using a WHO symptoms screen and Xpert® MTB/RIF / M. W. Adelman [et al] // Inf. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2015. – № 19 (10). – P. 1197–1203.

242. Isoniazid Prophylactic Therapy for the Prevention of Tuberculosis in HIV Infected Adults : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials /

H. T. Ayele [et al.] // Plos One. – 2015. – № 10 (11). – P. 142–160.

243. Factors Associated with Death during Tuberculosis Treatment of Patients Co-Infected with HIV at the Yaoundé Central Hospital, Cameroon : An 8-Year Hospital-Based Retrospective Cohort Study (2006–2013) / A. A. Agbor [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. e115211.

244. Factors Associated with Mortality of TB/HIV Co-Infected Patients in Ethiopia / A. M. Teklu [et al.] // Ethiopian Journal of Health Sciences. – 2017. – Vol. 27, (Suppl 1). – P. 29–38.

245. Factors, associated with TB/HIV coinfection : evidence from notification data in the state of Amazonas, Brazil, 2001-2-12 / E. D. S. Magno [et al.]. – Cad Saude Publica. – 2017. – № 33 (5). – P. e. 001a315.

246. Factors associated with TB/HIV co-infection among drug sensitive tuberculosis patients managed in a secondary health facility in Lagos, Nigeria / O. A. Adejumo [et al.] // African Journal of Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 11, № 2. – P. 75–82.

247. Factors Associated with Treatment Success among Pulmonary Tuberculosis and HIV Co-Infected Patients in Oyo State, South West-Nigeria / O. Oladimeji [et al.] // Nig. Health J. – 2013. – Vol. 13. – P. 75–84.

248. Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian national surveillance system : a cross sectional study / T. N. do Prado [et al.] // BMC Infect.Dis. – 2014. – Vol. 14. – P. 415.

249. HIV and tuberculosis –science and implementation to turn the tide and reduce deaths [Electronic resource] / A. D. Harries [et al.] // Journal of the International AIDS Society. – 2012. – V.15 (2). – URL : [http : //www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/17396](http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/17396) (accessed : 12.10.2016).

250. HIV-associated mortality in the era of antiretroviral therapy scale-up – Nairobi, Kenya, 2015 / P. W. Young [et al] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. e0181837.

251. Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in African patients / J. Murray [et al.] // Am. J. Respir.

Crit. CareMed. – 1999. – V. 159, № 3. – P. 733–740.

252. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 117–171.

253. German ClinSurv HIV study group. Tuberculosis among people living with HIV/AIDS in the German ClinSurv HIV cohort : long-term incidence and risk factors / B. Karo [et al.] // *BMC Infect.Dis.* – 2014. – Vol. 14. – P. 148.

254. Giri P.A. Prevalence of pulmonary tuberculosis among HIV positive patients attending antiretroviral therapy clinic / P. A. Giri, J. D. Deshpande, D. B. Phalke // *North Am. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 5, № 6. – P. 367–370.

255. Gray, J. M. Tuberculosis and HIV coinfection / J. M. Gray, D. L. Cohn // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 032–043.

256. HIV-*Mycobacterium tuberculosis* co-infection : a “danger-couple model” of disease pathogenesis / E. M. Shankar [et al.] // *Pathog. Dis.* – 2014. – Vol. 70. – P. 110–118.

257. HIV viral load as an independent risk factor for tuberculosis in South Africa : collaborative analysis of cohort studies / L. Fenner [et al.] // *Journal of the International AIDS Society*. – 2017. – Vol. 20, № 1. – P. 213–227.

258. Impact of HIV infection on treatment outcome of tuberculosis in Europe / B. Karo [et al.] // *AIDS*. – 2016. – Vol. 30, № 7. – P. 1089–1098.

259. Impact of HIV status on treatment outcome of tuberculosis patients registered at Arsi Negele Health Center, Southern Ethiopia : a six-year retrospective study / G. Gebremariam [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 4. – P. e0153239.

260. Immunological recovery in tuberculosis/HIV co-infected patients on antiretroviral therapy : implication for tuberculosis preventive therapy / B. Karo [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 17. – P. 517.

261. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients / N. F. Walker [et al.] // *HIV AIDS (Auckl)*. – 2015. – № 7. – P. 49–64.

262. Increased risk of dysglycaemia in South Africans with HIV; especially those

on protease inhibitors / N. S. Levitt [et al.] // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* – 2016. – Vol. 119. – P. 41–47.

263. Independent predictors of tuberculosis mortality in a high HIV prevalence setting : a retrospective cohort study / D. J. Pepper [et al.] // *AIDS Research and Therapy.* – 2015. – Vol. 12. – P. 35–46.

264. Ismail, I. Determinants of unsuccessful tuberculosis treatment in Malaysian HIV-infected patients / I. Ismail, A. Bulgiba // *Prev. Med.* – 2013. – Vol. 57. – P. 27–30.

265. Lethal combination of mycobacterium tuberculosis Beijing genotype and human CD209-336 G allele in Russian population / O. Ogarcov [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution.* – 2012. – № 4. – C. 732–736.

266. Mabunda, T. E. Mortality with tuberculosis/HIV co-infection among patients on TB treatment in the Limpopo province, South Africa / T. E. Mabunda, N. J. Ramalivhana, Y. M. Dambisya // *Afr. Health Sci.* – 2014. – Vol. 14, № 4. – P. 849–854.

267. Mahtab, S. Influence of HIV and other risk factors on tuberculosis / S. Mahtab, D. Coetzee // *S. Afr. Med. J.* – 2017. – Vol. 107, №5. – P. 428–434.

268. Meintjes, G. Management of drug-resistant TB in patients with HIV co-infection / G. Meintjes // *J. Int. AIDS Soc.* – 2014. – Vol. 17, № 4, Suppl. 3. – P. 195–208.

269. Mekonnen, D. TB/HIV co-infections and associated factors among patients on directly observed treatment short course in Northeastern Ethiopia : a 4-year retrospective study / D. Mekonnen, A. Derbie, E. Desalegn // *BMC Res. Notes.* – 2015. – № 8. – P. 666.

270. Méndez-Samperio, P. Diagnosis of Tuberculosis in HIV Co-Infected Individuals : Current Status, Challenges and Opportunities for the Future / P. Méndez-Samperio // *Scand. J. Immunol.* – 2017. – Vol. 86, № 2. – P. 76–82.

271. Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil – associated factors and causes of death / R. O. Da Silva [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2017. – Vol. 17. – P. 373.

272. Multi- and extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia : Trends,

characteristics and treatment outcomes / L. Kuksa [et al.] // Public Health Action. – 2014. – Vol. 4, Suppl 2. – P. 47–53.

273. Narendran, G. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome : Profile of an enigmatic condition / G. Narendran, S. Swaminathan // Curr. Sci. – 2013. – Vol. 105. – P. 657–665.

274. Naryshkina, S. HIV/TB co-morbidity epidemiology in Siberian Federal District 2008–2010 / S. Naryshkina, E. Pushkareva, S. Medvedev // Eur. Respir. J. – 2012. – № 40, Suppl. 56. – P. 484–489.

275. Outcomes of TB treatment in HIV co-infected TB patients in Ethiopia : a cross-sectional analytic study / A. S. Ali [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 640.

276. Pati, S. Prevalence and Patterns of Multimorbidity among Human Immunodeficiency Virus Positive People in Odisha, India : An Exploratory Study / S. Pati, S. Bhattacharya, S. Swain // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2017. – Vol. 11, № 6. – P. 10–13.

277. Predictive value of anemia for tuberculosis in HIV-infected patients in Sub-Saharan Africa : An indication for routine microbiological investigation using new rapid assays / A. D. Kerkhoff [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2014. – Vol. 66. – P. 33–40.

278. Predictors of mortality among TB-HIV Co-infected patients being treated for tuberculosis in Northwest Ethiopia : a retrospective cohort study / B. Sileshi [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 297.

279. Predictors of tuberculosis (TB) and antiretroviral (ARV) medication non-adherence in public primary care patients in South Africa : a cross sectional study / P. Naidoo [et al.] // BMC Public Health. – 2013. – Vol. 13. – P. 396.

280. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis cases among HIV-positive and HIV-negative patients eligible for re-treatment regimen in Togo using Gene Xpert MTB/RIF / A. Y. Dagnra [et al.]. – New Microbes New Infect. – 2015. – № 9. – P. 24–27.

281. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings : A systematic review and meta-analysis /

R. K. Gupta [et al.] // AIDS. – 2015. – Vol. 29. – P. 1987–2002.

282. Prognostic value of a quantitative analysis of lipoarabinomannan in urine from patients with HIV-associated tuberculosis / A. D. Kerkhoff [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – P. e103285.

283. Psychosocial wellbeing of patients with multidrug resistant tuberculosis voluntarily confined to long-term hospitalisation in Nigeria / O. Oladimeji [et al.] // BMJ Global Health. – 2016. – Vol. 1, № 3. – P. e000006.

284. Reduction in early mortality on antiretroviral therapy for adults in rural South Africa since change in CD4+ cell count eligibility criteria / R. J. Lessells [et al.] // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. – 2014. – Vol. 65, № 1. – P. 17–24.

285. Resistance profile and risk factors of drug resistant tuberculosis in the Baltic countries / O. Ignatyeva [et al.]. – Tuberculosis (Edinb). – 2015. – Vol. 95. – P. 581–588.

286. Resolution of anemia in a cohort of HIV-infected patients with a high prevalence and incidence of tuberculosis receiving antiretroviral therapy in South Africa / A. D. Kerkhoff [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14. – P. 3860.

287. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study / M. Sester [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2014. – Vol. 190, № 10. – P. 1168–1176.

288. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control : progress and new developments / M. Ravigliione [et al.] // The Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 1902–1913.

289. Seguimiento prospectivo de los resultados del tratamiento antituberculoso / M. Moreno-Gómez [et al.] // Rev. Esp. Quimioter. – 2014. – Vol. 27. – P. 244–251.

290. Shivaswamy, U. Drug resistance pattern of mycobacterial isolates in HIV and non-HIV population in South India / U. Shivaswamy, S. M. Neeiambike // Lung India. – 2016. – № 33 (1). – P. 27–31.

291. Svistunov, V. V. Mycobacterium tuberculosis genotype influence upon morphological changes / V. V. Svistunov, V. A. Zinserling // Int. J. Tub. Lung. Dis. – 2012. – Vol. 16, № 12, Suppl. 1. – P. 239.

292. Sociodemographic and clinical profile of multi drug resistant tuberculosis patients : A study at drug resistant tuberculosis centers of Kolkata / P. Mukherjee [et al.] // *OSR J. Dent. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 14. – P. 52–58.

293. Successful, T. B. treatment outcome and its associated factors among TB/HIV co-infected patients attending Gondar University Referral Hospital, Northwest Ethiopia : an institution based cross-sectional study / Y. Sinshaw [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17, №1. – P. 132.

294. TB-IRIS after initiation of antiretroviral therapy is associated with expansion of preexistent Th1 responses against Mycobacterium tuberculosis antigens / R. Vignesh [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2013. – Vol. 64. – P. 241–248.

295. TB treatment outcomes among TB-HIV co-infections in Karnataka, India : how do these compare with non-HIV tuberculosis outcomes in the province? / S. Shastri [et al.] // *BMC Public Health.* – 2013. – Vol. 13. – P. 838.

296. Teshome Kefale, A. Outcome of tuberculosis treatment and its predictors among HIV infected patients in southwest Ethiopia / A. Teshome Kefale, Y. K. Anagaw // *International Journal of General Medicine.* – 2017. – № 10. – P. 161–169.

297. The changing epidemiology of tuberculosis in a Spanish tertiary hospital (1995–2013) / A. González-García [et al.] // *Hospital. DR, ed. Medicine.* – 2017. – Vol. 96 (26). – P. e7219.

298. The immunopathogenesis of the HIV tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome / R. P. Lai [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2013. – Vol. 43. – P. 1995–2002.

299. The role of social determinants on tuberculosis/HIV co-infection mortality in southwest Ethiopia : a retrospective cohort study / H. Gesesew [et al.] // *BMC Research Notes.* – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 1.

300. 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 [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – № 9. – P. e96433.

301. Towards an ideal antiretroviral regimen for the global HIV epidemic /

B. Grinsztejn [et al.] // Journal of Virus Eradication. – 2017. – Vol. 3, № 3. – P. 111–116.

302. Treatment decisions and mortality in HIV-positive presumptive smear-negative TB in the XpertTMMTB/RIF era : a cohort study / S. M. Hermans [et al.] // BMC infect Dis. – 2017. – № 17 (1). – P. 433.

303. Treatment outcome and its attributes in TB-HIV co-infected patients registered under revised national TB control program : a retrospective cohort analysis / N. N. Ambadekar [et al.] // Public Health. – 2015. – Vol. 129. – P. 783–789.

304. Trilateral overlap of tuberculosis, diabetes and HIV-1 in a high-burden African setting : implications for TB control / T. Oni [et al.] // The European Respiratory Journal. – 2017. – Vol. 50, № 1. – P. e1700004.

305. Tuberculosis / A. Zumla [et al.] // Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368, № 8. – P. 745–755.

306. Tuberculosis and HIV are the leading causes of adult death in northwest Ethiopia : evidence from verbal autopsy data of Dabat health and demographic surveillance system, 2007–2013 / Y. Kebede [et al.] // Population Health Metrics. – 2017. – Vol. 15. – P. 27.

307. Tuberculosis and the risk of opportunistic infections and cancers in HIV-infected patients starting ART in Southern Africa / L. Fenner [et al.] // Trop. Med. Int. Health. – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 194–198.

308. Tuberculosis recurrence in a high incidence setting for HIV and tuberculosis in Brazil / G. Unis [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14. – P. 548.

309. Tuberculosis-related mortality in people living with HIV in Europe and Latin America : an international cohort study / D. N. Podlekareva [et al.] // Lancet HIV. – 2016. – № 3 (3). – P. 120–131.

310. Undiagnosed tuberculosis in patients with HIV infection who present with severe anaemia at a district hospital / M. Matonintshi [et al.] // African Journal of Primary Health Care & Family Medicine. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 1406.

311. Unsuccessful TB treatment outcomes with a focus on HIV co-infected cases : a cross-sectional retrospective record review in a high-burdened province of South

Africa / M. C. Engelbrecht [et al.] // BMC Health Services Research. – 2017. – Vol. 17. – P. 470.

312. VACH cohort study group. Incidence of tuberculosis in HIV-infected patients in Spain : the impact of treatment for LTBI / I. Martínez-Pino [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2013. – Vol. 17, № 12. – P. 1545–1551.

313. World Health Organization Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection recommendations for a public health approach. – 2016. – Available at : www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/ (accessed 04.05.2017).

314. World Health Organization // Global Tuberculosis Report 2014 : Geneva. – 2014. – Available from : http://www.who.int/tb/publications/global_report/2014 (accessed : 04.05.2017).

315. World Health Organization // Global Tuberculosis Report 2015 : Geneva. – 2015. – Available from : http://www.who.int/tb/publications/global_report/2015 (accessed : 04.05.2017).

316. World Health Organization Progress report 2016, prevent HIV, test and treat all. 2016. Available at : www.who.int/hiv/pub/progressreports/2016-progress-report/en/ (accessed 04.05.2017).

317. World Health Organization Global Tuberculosis Report 2016. Available at : www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (accessed 04.05.2017).

318. Zhdanov, V. Risk Factors for Recurrent Tuberculosis among Successfully Treated Patients in Israel, 1999–2011 / V. Zhdanov, N. Bilenko, Z. Mor // Isr. Med. Assoc. J. – 2017. – Vol. 19, № 4. – P. 237–241.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Число случаев стационарного лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции с 2001 г. по 2013 г. в КУЗОО «КПТД № 4», с полиномиальной линией тренда. С. 50
2. Рисунок 2 – Дизайн исследования, 1 часть. С. 54
3. Рисунок 3 – Дизайн исследования, 2 часть. С. 55
4. Рисунок 4 – Число случаев выявления туберкулеза у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией, из числа находящихся на стационарном лечении в КУЗОО «КПТД № 4» в 2001–2013 гг. с полиномиальной линией тренда. С. 56
5. Рисунок 5 – График средних параметров в общем анализе крови при поступлении в стационар в группах исследования: гемоглобина (А.); эритроцитов (Б.); лейкоцитов (В.); СОЭ (Г.). С. 85
6. Таблица 1 – Распределение больных туберкулезом в группах сравнения по полу и возрасту, абс. (%). С. 67
7. Таблица 2 – Характеристика пациентов по уровню образования в группах сравнения, абс. (%). С. 68
8. Таблица 3 – Характеристика пациентов по социальному положению в группах сравнения, абс. (%). С. 69
9. Таблица 4 – Характеристика условий проживания больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%). С. 70
10. Таблица 5 – Эпидемиологический анамнез у больных в группах сравнения, абс. (%). С. 70
11. Таблица 6 – Употребление психоактивных веществ у пациентов в группах сравнения, абс. (%). С. 71
12. Таблица 7 – Характеристика сопутствующих заболеваний у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%). С. 72
13. Таблица 8 – Характеристика туберкулеза у пациентов в группах сравнения при выявлении, абс. (%). С. 74

14.	Таблица 9 – Характеристика туберкулеза органов дыхания у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 75
15.	Таблица 10 – Характеристика туберкулеза легких у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 76
16.	Таблица 11 – Давность выявления туберкулеза у больных в группах сравнения, абс. (%).	С. 79
17.	Таблица 12 – Характеристика ВИЧ-инфекции у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 81
18.	Таблица 13 – Характеристика клинических признаков иммунодефицита на момент начала химиотерапии туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 82
19.	Таблица 14 – Наличие косвенных признаков иммунодефицита по результатам общеклинических лабораторных исследований на момент начала химиотерапии туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 87
20.	Таблица 15 – Оппортунистические инфекции на момент начала химиотерапии туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 88
21.	Таблица 16 – Показатели степени иммунодефицита на момент начала химиотерапии туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 90
22.	Таблица 17 – АРВТ в группах сравнения, абс. (%).	С. 93
23.	Таблица 18 – Режимы химиотерапии туберкулеза пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 95
24.	Таблица 19 – Причины выписки из стационара, абс. (%).	С. 97
25.	Таблица 20 – Результат однофакторного анализа факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией.	С. 98
26.	Таблица 21 – Результаты многофакторного анализа предикторов неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения впервые	

	туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.	С. 100
27.	Таблица 22 – Результаты категориального регрессионного анализа.	С. 103
28.	Таблица 23 – Шкала суммарной балльной оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.	С. 104
29.	Таблица 24 – Оценка степени риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения по балльной прогностической шкале.	С. 105
30.	Таблица 25 – Сроки развития побочного действия ферровира.	С. 110
31.	Таблица 26 – Демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, абс. (%).	С. 111
32.	Таблица 27 – Структура клинических форм туберкулеза у пациентов, включенных в исследование, абс. (%).	С. 112
33.	Таблица 28 – Характеристика туберкулезного процесса у больных в группах сравнения, абс. (%).	С. 113
34.	Таблица 29 – Способ выявления и сроки прохождения профилактических осмотров у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 114
35.	Таблица 30 – Социальные характеристики больных в группах сравнения, абс. (%).	С. 115
36.	Таблица 31 – Семейное положение, материально-бытовые условия пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 117
37.	Таблица 32 – Клинические проявления туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 118
38.	Таблица 33 – Стадии ВИЧ-инфекции у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 120
39.	Таблица 34 – Частота встречаемости соматических и инфекционных заболеваний у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 121
40.	Таблица 35 – Характеристика курса химиотерапии туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 122

41. Таблица 36 – Частота и характер нежелательных побочных реакций противотуберкулезных препаратов у пациентов в группах сравнения, абс. (%). С. 123
42. Таблица 37 – Динамика изменений на рентгенограммах органов грудной клетки у пациентов в группах сравнения, абс. (%). С. 124
43. Таблица 38 – Закрытие полостей распада у пациентов в группах сравнения. С. 125
44. Таблица 39 – Динамика изменений в гемограмме у пациентов в группах сравнения, абс. (%). С. 126
45. Таблица 40 – Динамика изменений показателей биохимического анализа крови. С. 127
46. Таблица 41 – Динамика изменений показателей иммунограммы у больных в группах сравнения в разные сроки лечения. С. 127
47. Таблица 42 – Значение показателей по отдельным шкалам опросника Кеттелла у больных в группах сравнения. С. 130