

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

На правах рукописи

Иванова Ольга Георгиевна

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ВАРИАНТОВ
ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ
ДЫХАНИЯ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕРАПИИ**

14.01.16 – фтизиатрия

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Анна Владимировна Мордык

доктор медицинских наук, профессор

Елена Игоревна Краснова

Омск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 ТУБЕРКУЛЕЗ КАК КОМОРБИДНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1 Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в современных условиях: особенности и тенденции развития.	16
1.2 Современные тенденции развития эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в мире и Российской Федерации.	22
1.3 Эпидемиологическая ситуация по коинфекции ВИЧ и туберкулез в мире и Российской Федерации.	26
1.4 Коинфекция ВИЧ и туберкулез на современном этапе: особенности клинического течения, диагностика, коморбидность и полиморбидность. ...	32
1.5 Эффективность лечения коинфекции ВИЧ и туберкулез на современном этапе и факторы, оказывающие влияние на успех сочетанной терапии и исход заболевания.	42
1.6 Синдром восстановления иммунной системы при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе: причины развития, патогенез, клинические проявления, особенности лечения и профилактики, влияние на исход заболевания.	52
1.7 Прогнозирование характера течения и исходов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.	62
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	68
2.1 Общая характеристика исследования.	68
2.2 Клиническая характеристика больных, включенных в исследование.	81
2.3 Методы исследования.	88
2.4 Статистические методы исследования.	106
ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.	108
3.1 Анализ социальных, эпидемиологических характеристик туберкулеза	

органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией.	108
3.2 Анализ особенностей клинического течения туберкулеза органов дыхания у пациентов в группах сравнения.	116
3.3 Анализ влияния особенностей противотуберкулезной химиотерапии на течение заболевания у пациентов в группах сравнения.	123
3.4 Эффективность лечения туберкулеза у пациентов в группах сравнения	128
ГЛАВА 4 ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ.	134
4.1 Анализ влияния социальных, эпидемиологических и медицинских факторов на течение заболевания у пациентов с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция.	134
4.2 Анализ влияния характеристик туберкулезного процесса на течение заболевания у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.	144
4.3 Анализ влияния характеристик ВИЧ-инфекции на клиническое течение туберкулеза.	150
4.4 Анализ влияния антиретровирусной терапии на клиническое течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.	171
4.5 Оценка влияния противотуберкулезной терапии на течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.	184
4.6 Моделирование вариантов течения заболевания у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.	188
ГЛАВА 5 ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ $TNF\alpha$, $IL1A$, $IL6$ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.	194
ГЛАВА 6 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.	205
ГЛАВА 7 ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.	217
ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	225

ВЫВОДЫ.	253
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	256
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	258
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	260
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	310

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Туберкулез, по-прежнему, является ведущей инфекционной болезнью, с которой связаны глубокие экономические последствия [329]. В течение последних 10 лет, в результате внедрения новых методов выявления и диагностики туберкулеза, а также совершенствования стандартов лечения заболевания в России удалось достигнуть снижения величин основных показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу [57; 58; 253]. Однако, по мнению ведущих экспертов противотуберкулезной службы, особенностями современной эпидемиологической обстановки по туберкулезу, позволяющими прогнозировать новый виток эпидемии заболевания, являются рост пораженности населения ВИЧ-инфекцией и увеличение удельного веса туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) возбудителя в контингенте противотуберкулезных диспансеров [132; 133; 211]. Согласно данным Государственной системы мониторинга, в России эффективность лечения больных с МЛУ-туберкулезом составляет 48 %, с ШЛУ – 28 % [198; 211].

Число зарегистрированных смертей больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и от ВИЧ-инфекции с проявлениями микобактериальной инфекции (В 20.0 и В 20.7) составляет почти половину числа смертей, причиной которых был туберкулез [211; 329]. Эффективность лечения больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом составляет 56 %, без ВИЧ-инфекции – 84,2 %, смертность – 23,4 % и 4,8 %, соответственно [211]. Эффективность лечения рецидивов туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и без таковой равна 47,4 % и 68,4 %; смертность, соответственно, – 22,8 % и 10,8 % [57; 58].

На данном этапе развития эпидемии ВИЧ-инфекции с сохраняющейся высокой летальностью, несмотря на применение высокоактивной антиретровирусной терапии, возникает необходимость выработки новых подходов к оказанию медицинской помощи больным с ВИЧ-инфекцией [104],

расширения лекарственного обеспечения для лечения коморбидных состояний и улучшения качества жизни пациента.

Степень разработанности темы диссертации

На сегодняшний день имеется ряд работ, в которых авторы выделяют основные факторы, связанные с неэффективностью основного курса лечения больных туберкулезом и риском развития неблагоприятного исхода заболевания. Хазова Е. Ю. (2012) показала, что факторами, связанными с неблагоприятными исходами туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на госпитальном этапе являются: социальная дефектность, употребление наркотиков, низкое качество здоровья (наличие вирусных гепатитов, ХОБЛ) [227].

Леоновой О. Н. (2019) выявлены закономерности развития тяжелых и коморбидных форм ВИЧ-инфекции на основе анализа взаимосвязей между развитием иммуносупрессии, вирусной активностью и клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции, разработан метод интегральной оценки состояния больных с коморбидными формами заболеваний, позволяющий определять алгоритмы лечения пациента с учетом предварительного диагноза и исхода болезни [104].

Олейник А. Ф. (2017) доказано, что длительное инфицирование ВИЧ (более 8 лет) до начала антиретровирусной терапии (АРВТ) является независимым фактором риска развития иммунологической неэффективности среди пациентов, начавших прием антиретровирусных препаратов с уровня CD4⁺-лимфоцитов более 200 клеток/мл; продемонстрирована зависимость между величиной индекса коморбидности пациента (Charlson) и риска развития иммунологической неэффективности АРВТ [138].

Кубрак Д. Н. (2018) осуществлен детальный анализ взаимосвязи ассоциаций бактерий с микроорганизмами других таксономических групп и частоты летальных исходов коинфекций, вызванных бактериями и их ассоциациями, у больных ВИЧ-инфекцией; разработан алгоритм оценки риска летальных исходов инфекций, вызванных бактериями и их ассоциациями у больных ВИЧ-инфекцией.

В данное исследование автор не включал больных туберкулезом [95].

В имеющихся работах, как правило, выделяются либо клинические, либо эпидемиологические, либо психологические факторы, или же комплекс клинико-лабораторных данных, оказывающих влияние на эффективность лечения, отсутствуют сведения о классификации факторов и степеней риска, рекомендации нередко носят эмпирический характер. Таким образом, проблема прогнозирования исхода заболевания у больных туберкулезом органов дыхания, в том числе, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, остается не вполне решенной.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией на основе дифференцированного подхода к тактике ведения пациентов в зависимости от степени риска неблагоприятного исхода заболевания и степени коморбидности.

Задачи исследования:

1. Провести анализ основных социально-демографических, эпидемиологических, клинических, рентгенологических характеристик и эффективности лечения туберкулеза органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией.
2. Изучить эпидемиологические, социальные, клинические, иммунологические особенности ВИЧ-инфекции и туберкулеза при их сочетании в зависимости от варианта течения коинфекции (благоприятный, неблагоприятный).
3. Проанализировать причины развития, клинические проявления, эффективность лечения воспалительного синдрома восстановления иммунной системы у больных ВИЧ-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом.
4. Оценить эффективность антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, выделить факторы, связанные с недостаточной ее эффективностью.

5. Выявить частоту встречаемости полиморфизма генов TNF α , IL1 α , IL6, их сопряженность и связь с неблагоприятным течением и эффективностью лечения у больных туберкулезом органов дыхания.

6. Выделить основные факторы, связанные с неблагоприятным течением туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией, создать модель прогнозирования неблагоприятного варианта течения заболевания у данной категории пациентов.

7. Разработать шкалу оценки риска неблагоприятного течения заболевания и алгоритм выбора тактики ведения и пути коррекции комплексной (противотуберкулезной, антиретровирусной, патогенетической) терапии больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией с разной степенью риска неблагоприятного прогноза.

8. Оценить эффективность внедрения в практическую деятельность предложенного алгоритма тактики ведения и выбора пути коррекции комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Научная новизна

Впервые доказано, что неблагоприятное течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией ассоциировано с сочетанием таких факторов, как распространенность процесса в легких, его хроническое течение, наличие туберкулеза ЦНС, лекарственной устойчивости МБТ, в том числе, множественной. Доказано, что клинические особенности ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом с неблагоприятным течением заболевания связаны с парентеральным путем заражения ВИЧ-инфекцией, выявлением ВИЧ-инфекции у лиц, ранее состоявших на учете по поводу туберкулеза, наличием 4 В стадии ВИЧ-инфекции и дополнительных (кроме туберкулеза) вторичных заболеваний, с дефицитом массы тела, с величиной вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл, с наличием активной ВЭБ-инфекции.

Впервые показано, что наличие у пациента с коинфекцией ВИЧ/ТБ

милиарного туберкулеза, туберкулеза внутригрудных лимфоузлов, осложненного лимфогенной и гематогенной диссеминацией, генерализованных форм туберкулеза, анэозинофилии, анемии и лейкопении с высокой вероятностью обусловлено неправильной тактикой ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией и развитием воспалительного синдрома восстановления иммунитета. Доказано, что эффективность лечения больных с развившимся туберкулез-ассоциированным ВСВИС (положительная клиничко-лабораторная, рентгенологическая динамика, отсутствие летальных исходов) зависит от своевременности назначения гормональной терапии и наличия у пациента оппортунистических инфекций с поражением ЦНС (ВЭБ, токсоплазмоз и др.), сочетающихся с туберкулезным менингоэнцефалитом.

Впервые установлено, что сочетание однонуклеотидных замен в промоторных участках генов: G/A генотипа rs1800587 гена IL1 α , G/G генотипа rs1800629 гена TNF- α , G/G или G/C генотипа rs1800795 гена IL6 с высокой частотой (86 %) ассоциировано с неблагоприятным течением туберкулеза органов дыхания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты позволили углубить существующие представления об особенностях клинического течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, основных причинах развития и неблагоприятного течения туберкулез-ассоциированного ВСВИС, о факторах, связанных с неблагоприятным течением и неудачей лечения коинфекции ВИЧ/туберкулез. Выделение основных предикторов неблагоприятного течения заболевания и разработанные на их основе «Шкала оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией» и алгоритм выбора тактики ведения и пути коррекции комплексной (противотуберкулезной, антиретровирусной, патогенетической) терапии позволили совершенствовать лечебно-диагностический процесс, формировать индивидуальную тактику ведения пациентов с учетом имеющихся в каждом конкретном случае эпидемиологических,

иммунологических и клинических особенностей, а также степени коморбидности. Внедрение данных разработок способствовало повышению эффективности лечения туберкулеза по критерию «прекращение бактериовыделения» на 26,2 %, по критерию «закрытие полости распада» – на 34,4 %.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование, решающее проблему повышения эффективности лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и другими заболеваниями. Объект исследования: больные туберкулезом органов дыхания, ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Предмет исследования: эпидемиологические, социальные, клинические, патогенетические, организационные факторы, оказывающие отрицательное влияние на течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Гипотеза исследования: выделение факторов, связанных с неблагоприятным течением туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, создание на основе полученных данных модели прогнозирования неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и «Шкалы оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией» позволит разработать алгоритм тактики ведения пациентов и улучшить результаты лечения и качество жизни больных данной категории путем совершенствования существующих подходов к организации лечебно-диагностических мероприятий.

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

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

Положения, выносимые на защиту:

1. Основными клиническими особенностями течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией и факторами, связанными с неблагоприятным течением туберкулеза у этой категории пациентов, являются распространенность процесса с поражением 2 и более долей легкого, наличие туберкулеза центральной нервной системы, лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, в том числе, множественной, хроническое течение процесса. Основными клиническими особенностями ВИЧ-инфекции у больных с туберкулезом являются активное потребление пациентом инъекционных наркотиков, туберкулез центральной нервной системы, наличие других (кроме туберкулеза) вторичных заболеваний, активной ВЭБ-инфекции, осложнений антиретровирусной терапии, величина индекса коморбидности более 8 баллов, отсутствие антиретровирусной терапии.

2. Факторами, способствующими развитию воспалительного синдрома восстановления иммунной системы являются назначение антиретровирусной терапии до начала химиотерапии туберкулеза или одновременно с ней, наличие у пациента милиарного туберкулеза, туберкулеза внутригрудных лимфоузлов, осложненного лимфогенной и гематогенной диссеминацией, генерализованных форм туберкулеза, анэозинофилии, анемии и лейкопении, обусловленных побочным действием антиретровирусных препаратов, а также выраженность воспалительных реакций (СОЭ выше 40 мм/ч, количество СРБ более 30 мг/мл). Эффективность лечения больных с развившимся туберкулез-ассоциированным воспалительным синдромом восстановления иммунной системы зависит от своевременности назначения гормональной терапии и отсутствия у пациента оппортунистических инфекций с поражением центральной нервной системы (вирус Эпштейна – Барр, ЦМВ, токсоплазменной этиологии и др.), сочетающимся с туберкулезным менингоэнцефалитом.

3. Сочетание однонуклеотидных замен в промотерных участках генов: G/A генотипа rs1800587 гена IL1 β , G/G генотипа rs1800629 гена TNF- α , G/G или G/C генотипа rs1800795 гена IL6) с высокой частотой (86 %) ассоциировано с

неблагоприятным течением и исходом туберкулеза органов дыхания.

4. Создана логит-регрессионная модель прогнозирования неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, на ее основе разработаны «Шкала оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией», алгоритм выбора и коррекции комплексной (противотуберкулезной, антиретровирусной, патогенетической) терапии для совершенствования лечебно-диагностического процесса с учетом имеющихся в каждом конкретном случае эпидемиологических, иммунологических и клинических особенностей течения заболевания.

5. Внедрение в практическую деятельность противотуберкулезной службы разработанной «Шкалы оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией» и алгоритма тактики ведения и выбора пути коррекции комплексной терапии больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом позволяет добиться повышения эффективности комплексного лечения данной категории больных по критерию «прекращение бактериовыделения на 26,2 %», по критерию «закрытие полости распада» – на 34,4 %.

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); 28-м Национальный Конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2018); 2-м Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2012), 3-й

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-м, 4-м, 5-м, 6-м и 7-м Конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров, (Санкт-Петербург, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018); межрегиональной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике, выявлению, диагностике и лечению туберкулеза», посвященной 95-летию фтизиатрической службы Омской области (Омск, 2018).

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании кафедр фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней, госпитальной терапии, патологической физиологии, общей гигиены, внутренних болезней и семейной медицины, общей гигиены, внутренних болезней и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России и на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Омск, Новосибирск, 2019).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Проблема туберкулеза как коморбидного заболевания», номер государственной регистрации АААА-А15-115123110097-3 и в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер» (БУЗОО КПТД), бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4» (БУЗОО КПТД № 4). Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России и на кафедре туберкулеза ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 34 научные работы, в том числе 27 статей 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 14 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 316 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 436 источниками, из которых 177 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 82 таблиц и 7 рисунков.

Личный вклад автора

Автором осуществлен сбор первичной документации, сформированы электронные базы данных, проведены статистическая обработка и анализ результатов исследования, подготовлены материалы для публикации и внедрения результатов в практику, учебный процесс, сформулированы основные положения, выводы и подготовлена диссертационная работа.

ГЛАВА 1 ТУБЕРКУЛЕЗ КАК КОМОРБИДНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в современных условиях: особенности и тенденции развития

Туберкулез, по-прежнему, остается важной национальной и международной проблемой, несмотря на достигнутое снижение величины показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию [57; 218; 235; 329]. По данным ежегодного отчета ВОЗ, к началу 2018 г. туберкулезом заболели 10,0 миллионов человек, в том числе 5,8 миллионов мужчин, 3,2 миллиона женщин и 1,0 миллион детей; 9 % новых случаев заболевания туберкулезом (на 2 % меньше, чем в 2015 г.) составили лица, больные ВИЧ-инфекцией [211; 329]. Большинство новых случаев заболевания (87 %) приходится на долю 30 стран, две трети заболевших – люди, проживающие в восьми странах: Индия (27 %), Китай (9 %), Индонезия (8 %), Филиппины (6 %), Пакистан (5 %), Нигерия (4 %), Бангладеш (4 %) и Южная Африка (3 %). Только 6 % от общего числа случаев в мире приходится на Европейский регион ВОЗ (3 %) и Регион ВОЗ для стран Америки (3 %). Темпы снижения заболеваемости туберкулезом в мире составляют приблизительно 2 % в год. В период с 2013 по 2017 гг. наиболее быстрые темпы снижения заболеваемости были зарегистрированы в Европейском регионе ВОЗ (5 % в год) и в Регионе ВОЗ для стран Африки (4 % в год). В Российской Федерации темпы снижения заболеваемости составили 5 % в год [329].

Соотношение мужчин и женщин среди заболевших было 1,8 : 1,0. Заболеваемость туберкулезом женщин репродуктивного возраста коррелировала с уровнем распространенности туберкулеза и ВИЧ-инфекции [27; 41; 57; 255; 329; 424].

За период с 2000 по 2017 год смертность от туберкулеза снизилась на 16 %: в 2017 г в мире зарегистрировано 1,3 миллиона летальных исходов, обусловленных туберкулёзом, в том числе 300 000 – у больных ВИЧ-инфекцией.

Смертность от туберкулеза ежегодно снижается на 3 %, и за период с 2000 по 2017 гг. она уменьшилась на 42 %. Наиболее быстрые темпы снижения смертности наблюдались в Европейском регионе ВОЗ (11 % в год) и Регионе ВОЗ для стран Юго-Восточной Азии (4 % в год). В число стран с высоким бременем туберкулеза, в которых темпы снижения смертности за этот период превышали 6 % в год, вошли Российская Федерация (13 %), Эфиопия (12 %), Сьерра-Леоне (10 % в год), Кения (8 %) и Вьетнам (8 %). К началу 2018 г. смертность от туберкулеза среди ВИЧ-отрицательных пациентов в мире снизилась на 29 %, по сравнению с 2000 г. (с 1,8 млн до 1,3 млн человек) и на 5 %, по сравнению с 2015 г. Число случаев смерти среди ВИЧ-положительных пациентов сократилось на 44 %, по сравнению с 2000 г. (с 534 000 до 300 000) и на 20 % по сравнению с 2015 годом [58; 329].

Острой проблемой в области общественного здравоохранения всего мира является лекарственно-устойчивый туберкулез. К началу 2018 г. туберкулезом, устойчивым к рифампицину, в разных странах мира заболело 558 000 человек, в 82 % случаев речь шла о туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [302]. Почти половина всех случаев МЛУ/РУ-ТБ в мире регистрируется в трех странах – Индии (24 %), Китае (13 %) и Российской Федерации (10 %). Доля МЛУ-ТБ составила 3,6 % от всех новых случаев и 17 % от ранее пролеченных случаев в мире. Самые высокие показатели (более 50 % среди ранее пролеченных случаев) зарегистрированы в странах бывшего Советского союза [367; 420]. В 2017 г. 8,5 % среди случаев МЛУ-ТБ приходилось на туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). Россия остается в числе стран с наиболее высоким «бременем туберкулеза», занимает 3 место в мире по количеству случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, заболеваемость туберкулезом в 2018 г составляла 44,8 случаев на 100 000 населения, смертность – 5,8 на 100 000 населения [57; 71; 303; 329].

Около 1,7 млрд человек или 23 % населения планеты поражены латентной туберкулезной инфекцией и в течение жизни подвержены риску развития активной формы заболевания [184; 292; 329]. Другими факторами,

способствующими инфицированию *M. tuberculosis* и дальнейшему развитию заболевания являются перенаселённость, курение, диабет, недостаточное питание [278; 296; 372; 394; 415] и миграция населения: среди мигрантов туберкулез выявляется в 6-20 раз чаще, чем у коренного населения [64; 189]. В мае 2014 г. была принята «Стратегия ВОЗ по ликвидации ТБ», в сентябре 2015 г. – «Цели в области устойчивого развития». Стратегия по ликвидации туберкулеза предусматривает достижение к 2030 г. следующих целей: снижение абсолютного показателя смертности от туберкулеза на 90 % и заболеваемости туберкулезом на 80 % (относительно величины показателей 2015 г.) [329; 433]. По мнению экспертов ВОЗ, контрольные показатели на 2020 и 2025 гг., рекомендуемые Стратегией по ликвидации туберкулеза, могут быть достигнуты только в том случае, если услуги по диагностике, лечению и профилактике туберкулеза будут предоставляться в рамках работы по достижению всеобщего охвата услугами здравоохранения, а также будут предприняты многосекторальные усилия по преодолению социально-экономических факторов, способствующих эпидемии туберкулеза [329; 433].

В Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения» 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 субъектах Дальневосточного, Сибирского и Уральского федеральных округах); снижение общей заболеваемости туберкулезом, рост заболеваемости туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией; снижение распространенности туберкулеза; рост распространенности множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) среди контингентов, состоящих на учете; снижение смертности от туберкулеза; недостаточный рост показателей эффективности лечения туберкулеза и клинического излечения туберкулеза [140].

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 лекарственно-резистентных штаммов возбудителя [57; 58; 132; 133; 134]. Доля пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, которые преимущественно и болеют туберкулезом, ежегодно возрастает: в 2005 г. – 2,8 %; в 2010 г. – 11,3 %; в 2015 г. – 15,9 %; в 2016 г. – 20,9 % от состоявших на учете в течение года. В абсолютных цифрах за эти годы число пациентов с поздними стадиями выросло с 6505 человек в 2005 г. до 137 463 в 2016 году, то есть в 21,1 раза. Ожидается продолжение этой тенденции, что обеспечивает рост абсолютного числа, а также доли пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ) среди лиц, заболевших туберкулезом, а также неблагоприятный прогноз эпидемической ситуации по туберкулёзу после 2020 года, в связи с возможным ростом заболеваемости туберкулезом [132; 133; 134; 247].

Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам нарастала с 6,7 % в 1999 г. до 9 % в 2016 г., но в 2017 г. впервые не отмечен рост распространенности МЛУ-ТБ – величина показателя составила 24,7 на 100 000 населения (в 2016 г. – 25,8). На конец 2016 г. доля пациентов с МЛУ МБТ среди больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением составляла 51,5 %, к концу 2017 г. – 54,0 %. В последнее время все больше говорится о возникновении новой опасной формы лекарственно устойчивого туберкулеза – туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [132; 133; 134; 314; 324].

Величина показателя заболеваемости туберкулезом с МЛУ возбудителя среди постоянного населения Российской Федерации в 2017 г. (ф. 33) неоднородна и колеблется в достаточно широком диапазоне – от 1,1 случая на 100 000 населения в г. Москва до 10,1 – в Сибирском Федеральном округе [140]. Распространенность МЛУ-ТБ среди постоянного населения (ф. 33, 2017 г) – от 10,4 на 100 000 населения – в Центральном Федеральном округе до 48,8 – в

Дальневосточном федеральном округе (среднероссийский показатель – 24,7 на 100 000 населения). 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 % [57; 132; 133; 134].

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 [140; 194; 195; 307; 309]. Важную роль в утяжелении течения туберкулеза играет измененная реактивность человеческого организма в результате неблагоприятной экологии и социально-экономических потрясений [140].

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 [48; 194; 195]. Установлена прямая взаимосвязь между интенсивностью миграционных потоков, асоциальностью больных и количеством новых случаев заболевания и рецидивов туберкулёза [189; 402]. Социальная обусловленность туберкулёза в современных условиях проявляется в значительной вариативности эпидемиологических показателей в разных регионах России, различающихся по климатическим, социально-экономическим и экологическим характеристикам [71; 79]. Наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация сложилась в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах, где показатели, характеризующие эпидемиологическую ситуацию, значительно превышают среднероссийские [93; 102; 115; 129; 145; 370].

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 1 972 682 человек населения, из числа которых 1 431 516 человек – городские жители. За 2015–2017 гг. население Омской области снизилось на 5 501 человека за счет сельского населения, базовый темп снижения составил – 0,29 %. Область включает в себя 32 муниципальных района, граничит с экономически развитыми регионами РФ – Новосибирской, Тюменской, Томской областями, а также с Республикой Казахстан [74; 141].

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 2010–2018 годах. С 2009 года отмечается устойчивая тенденция снижения уровня заболеваемости туберкулезом среди населения Омской области. Показатель заболеваемости снизился со 130,6 на 100 тыс. населения в 2009 году, до 70,5 на 100 тыс. населения в 2018 году (на 4,3 % по сравнению с 2017 г.). Прогнозируемый показатель заболеваемости туберкулезом по Омской области на 2018 г. составлял 74,0 на 100 тыс. населения. В возрастной структуре заболевших преобладали взрослые с 18 лет и старше, на долю которых пришлось 95,4 % от всех случаев впервые выявленного туберкулеза [141]. Распространенность туберкулеза (ф. 33) в 2018 г. составила 135,9 на 100 000 населения (среднегодовой темп снижения – 0,4 %, в сравнении с 2017 г. (136,4 на 100 000 населения). Величина показателя смертности от туберкулеза (ф. 8) в 2018 г. уменьшилась на 5 %, по сравнению с 2017 г. (8,2 на 100 000 населения), составив 6,0 на 100 000 населения к концу отчетного года [141].

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 [165].

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 междисциплинарного подхода при ведении больных – с другой [121; 165], развертывания замещающих стационар технологий, специализированных отделений [165], поиска новых направлений и методов патогенетической терапии [121; 165], привлечения к ведению пациентов специалистов смежных специальностей [121; 165].

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 [211; 328; 434].

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 [140; 211].

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией регистрируется во всех субъектах Российской Федерации. По состоянию на 31 декабря 2018 года кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации составило 1 326 369 человек. Количество новых случаев ВИЧ-инфекции продолжает расти, но темпы прироста заболеваемости снижаются: в 2011–2015 гг. ежегодный прирост количества новых выявленных случаев инфицирования ВИЧ составлял в среднем 10 %, в 2016 году – 4,1 %, в 2017 году – 2,2 %. За последние 10 лет в России было выявлено 63,8 % (около 780 тыс.) всех

случаев ВИЧ-инфекции. За 2018 г. зарегистрировано 101 345 новых случаев ВИЧ-инфекции, заболеваемость населения составила 69,0 на 100 000. Основной прирост новых случаев ВИЧ-инфекции дает Сибирский Федеральный округ, в котором кумулятивное число случаев заболевания – 279 760, 1 446,9 на 100 000 населения. За 2018 г. в Сибирском федеральном округе выявлено 23 519 новых случаев ВИЧ-инфекции, показатель заболеваемости составил 121,6 на 100 000 населения (почти в 2 раза выше среднероссийского) [140; 211].

К началу 2018 г. уже более трети территорий страны являлись субъектами с высокой поражённостью ВИЧ-инфекцией (более 0,5 % населения), где проживает почти половина всего населения страны – 49,5 %. Поражённость населения России ВИЧ-инфекцией составила 686,2 случая на 100 000 населения [140; 211].

Наиболее поражённым контингентом (3,3 %) являются мужчины в возрастной группе 30–44 года. В 2017 году новые случаи заболевания чаще выявляли в возрасте 30–40 лет (46,4 %) и 40–50 лет (22,6 %), доля молодёжи в возрасте 20–30 лет сократилась до 20 %. Заражение гетеросексуальным путём к началу 2018 г. составляло уже более половины случаев (53,5 %), передача ВИЧ-инфекции происходила вне пределов уязвимых групп населения и активно распространялась в общей популяции, при этом доля инфицированных ВИЧ при употреблении наркотиков снизилась до 43,6 %, наблюдалась отчётливая тенденция к росту количества заражённых при гомосексуальных контактах [140; 211].

К началу 2018 г. умерли 22,7 % больных от числа всех зарегистрированных инфицированных ВИЧ, при этом существенно выросла доля больных, умерших вследствие ВИЧ-инфекции. В 2016 году, по данным Росстата, ВИЧ-инфекция была причиной более половины от всех смертей от инфекционных болезней (52,5 %), рост смертности в связи с ВИЧ-инфекцией вызывал и общий прирост числа смертей от инфекционных заболеваний в стране. Средний возраст умерших в результате ВИЧ-инфекции составил 38 лет. В 2017 году в Российской Федерации умерло 31 898 больных ВИЧ-инфекцией (на 4,4 % больше, чем в 2016 г.). Ведущей причиной летальных исходов среди инфицированных ВИЧ

остаётся туберкулёз. Рост смертности связан с недостаточным охватом ВИЧ-инфицированных диспансерным наблюдением и лечением. Охват больных АРВТ ежегодно растёт, однако он, по-прежнему, невысок и далёк от целевых показателей 90–90–90 (в соответствии со Стратегией ЮНЭЙДС всеми государствами-членами ООН взяты обязательства к 2020 г. выявить 90 % инфицированных ВИЧ, из них 90 % взять на антиретровирусную терапию и у 90 % подавить вирусную нагрузку ВИЧ) [140; 211; 327]. На диспансерном учёте в связи с ВИЧ-инфекцией в 2017 году состояло 724 415 инфицированных ВИЧ, что составило 74,2 %. В 2017 году в России получали антиретровирусную терапию 346 132 пациентов (включая больных, находившихся в местах лишения свободы), из них в 2017 году прервали АРВТ 27 177 больных (7,9 %). Охват лечением в 2017 году в Российской Федерации составил 35,5 % от числа живших с диагнозом ВИЧ-инфекция или 47,8 % от числа состоявших на диспансерном наблюдении. Достигнутый в России охват лечением не выполняет роль профилактического мероприятия и не позволяет радикально снизить темпы распространения заболевания и рост летальности от ВИЧ-инфекции. С увеличением масштабов лечения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации растёт распространённость первичной резистентности ВИЧ. По данным ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, в 2005–2009 гг. устойчивые к применяемым АРВП штаммы ВИЧ были выявлены у 3 % пациентов, в 2010–2015 гг. – у 6 %. В 2017 году, по предварительным данным, в ряде регионов страны частота выявления первичной резистентности выросла до 9,7 % [140; 211; 339].

Учитывая рост поражённости и количества вновь выявленных случаев, увеличение роли полового пути передачи ВИЧ при гетеросексуальных контактах, рост доли больных с первичной лекарственной резистентностью, прогноз развития эпидемиологической ситуации в отношении ВИЧ-инфекции остается неблагоприятным [140; 211]. В качестве приоритетной в стране проводится работа по повышению информированности населения по вопросам профилактики заражения ВИЧ-инфекцией, выявлению лиц, инфицированных ВИЧ в возможно ранние сроки заболевания. Для этой цели была существенно усилена работа по

повышению мотивации на прохождение обследования на ВИЧ-инфекцию, повышению доступности прохождения тестирования на ВИЧ вне медицинских организаций, по пути на работу, во время отдыха и учебных занятий на производстве. Особый акцент был сделан на работу с молодежной и студенческой аудиторией, населением, работающим на крупных промышленных предприятиях [202].

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 Омской области на 01 января 2018 года зарегистрировано 16 980 ВИЧ-инфицированных, показатель поражённости – 721,9 на 100 тыс. населения (2016 г. – 746,4 на 100 тыс. населения). Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ характеризуется выраженным ростом на 8,1 % (2016 г. – темп роста 16,1 %). В 2017 году зарегистрировано 2065 случаев инфицирования ВИЧ, показатель 104,3 на 100 тыс. населения, что в 1,06 раза ниже уровня 2016 года (110,7 на 100 тыс. населения), в 1,7 раз выше уровня заболеваемости по РФ (60,35). При этом величина показателя заболеваемости была ниже среднеевропейского уровня в 1,1 раза (СМУ – 115,7 на 100–000) и в 1,2 раза – ниже заболеваемости по СФО (126,3 на 100 тыс.). Прогнозируемый показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией по Омской области на 2018 г. составлял 105,13 на 100 000. К началу 2019 г. поражённость ВИЧ-инфекцией составила 965,0; заболеваемость – 98,7 на 100 000 населения. На 01.04.2019 г. кумулятивное число больных ВИЧ-инфекцией в области составило 19 361 случай. В течение 2018 г. умерли 459 больных, среди причин смерти в 54,8 % случаев регистрировали туберкулез [51; 141; 155; 192].

В эпидемический процесс вовлечено преимущественно население в возрасте 30–39 лет – 47,7 % (2016 г. – 50,3 %), 40–49 лет – 22,3 % (2016 г. – 19 %), лица в возрасте 20–29 лет составляют – 20,9 % (2016 г. – 23,9 %). В динамике отмечается рост удельного веса старших возрастных групп в структуре

заболеваемости. В 2017 г. реализовался преимущественно половой путь передачи ВИЧ-инфекции – 58 % от установленных путей передачи. Значимость инфицирования при внутривенном введении наркотиков нестерильными инструментами снизилась с 49,5 % в 2016г. до 41 % в 2017 г. Вертикальный путь заражения установлен в 1 % случаев (18 человек) [51; 141; 155; 192].

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 Эпидемиологическая ситуация по коинфекции 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 [211]. Подобная проблема характерна не только для России [211] 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 % [211; 412; 427; 434].

Заболеваемость туберкулезом пациентов с ВИЧ-инфекцией среди постоянного населения России в 2018 году составила 8,6 случаев на 100 000 [140]; распространенность – 21,0 на 100 000 населения. На показатели заболеваемости туберкулезом лиц, инфицированных ВИЧ, существенное влияние оказывает общая эпидемическая ситуация по туберкулезу в регионе, пораженность населения туберкулезом, уровень инфицированности населения микобактериями

туберкулеза. Относительно низкая заболеваемость туберкулезом лиц, инфицированных ВИЧ, отмечается в Центральном (1 099,3 на 100 тысяч инфицированных ВИЧ) и Северо-Западном (1 085,1) федеральных округах России [96; 134; 211; 233], самые высокие показатели в Сибирском (2 749,8) и Дальневосточном (2 288,0) федеральных округах [101; 134; 211]. Самая благополучная ситуация по показателям заболеваемости туберкулезом населения, не инфицированного ВИЧ, в Центральном и Северо-Западном федеральных округах [134], самая тяжелая – в Сибирском и Дальневосточном [134]. В промышленно-развитых странах на развитие эпидемии туберкулеза в перспективе будут оказывать влияние многочисленные факторы, в том числе миграция населения из стран с высоким уровнем распространенности туберкулеза. Ожидается, что в большинстве стран Западной Европы ВИЧ-инфекция сыграет лишь небольшую роль, поскольку сегменты популяции, имеющие максимальный риск быть инфицированными ВИЧ, быстро заменяются лицами, практически не инфицированными туберкулезом. Хотя ВИЧ-инфекция может привести к росту числа случаев туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных наркоманов, маловероятно, что это увеличение серьезно повлияет на общую заболеваемость коренной популяции в этих странах. Иная ситуация отмечается в странах с низким уровнем доходов. Туберкулез и ВИЧ-инфекция – это два тесно связанных между собой состояния, поскольку профилактика первого заболевания зависит от состояния клеточного иммунитета, а второе заболевание уничтожает именно это звено иммунной системы. Следовательно, можно ожидать, что в ближайшем будущем во многих странах с низким уровнем доходов ситуация с туберкулезом может ухудшиться. На развитие эпидемического процесса по туберкулезу в России существенное влияние смогут оказать организация и уровень проведения противотуберкулезных мероприятий среди инфицированных ВИЧ: своевременность профилактических обследований на туберкулез, качество проведения химиопрофилактики туберкулеза при поздних стадиях ВИЧ-инфекции, осуществление прививок БЦЖ детям, родившимся от инфицированных ВИЧ матерей, своевременность и качество лечения

антиретровирусными и противотуберкулезными препаратами пациентов, заболевших туберкулезом [133; 134; 140].

Распространение ВИЧ-инфекции внесло радикальные изменения в эпидемиологию туберкулеза. По мнению О. П. Фроловой с соавт. (2014), именно эта инфекция стала одним из факторов нарастания эпидемии туберкулеза в мире [193; 226; 243]. В странах с высокой пораженностью населения ВИЧ-инфекцией более 40 % больных туберкулезом оказываются также и ВИЧ-инфицированными [211]. В последние годы наблюдается неуклонный рост числа больных с сочетанной патологией, туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, и в Российской Федерации [211; 253]. В России заболеваемость ВИЧ-инфекцией превышает заболеваемость туберкулезом с 2014 г., распространенность ВИЧ-инфекции стала превышать распространенность туберкулезом с 2008 г., смертность от ВИЧ-инфекции превышает смертность от туберкулеза с 2015 г. Каждый пятый (20,9 %) впервые выявленный и вставший на учет пациент с туберкулезом в 2017 г. был также инфицирован ВИЧ, на окончание 2017 г. – 18,5 % пациентов с туберкулезом имели ВИЧ-инфекцию. При этом практически все впервые выявленные пациенты с туберкулезом (95,3 %) и большая часть (85,0 %) тех, которые наблюдались в противотуберкулезной службе на окончание 2017 г., были обследованы на антитела к вирусу иммунодефицита человека [132; 211].

Среди пациентов, состоявших на диспансерном учёте по поводу туберкулёза и умерших от туберкулёза, сокращается число пациентов, которые имели ВИЧ-инфекцию: 2009 г. – 1 148 чел., 2017 г. – 236 чел. Параллельно растёт число пациентов с туберкулезом, которые были инфицированы ВИЧ и умерли от других причин: 2009 г. – 2 562 чел., 2017 г. – 8 203 чел. В структуре летальности пациентов с туберкулезом сокращается доля пациентов, причиной смерти которых был туберкулез: 2009 г. – 56,3 %; 2017 г. – 31,8 %. Среди всех умерших по разным причинам пациентов с туберкулезом, состоявшим на учете, были инфицированы ВИЧ: 2009 г. – 11,7 %; 2017 г. – 37,4 % [9; 111; 226; 239; 241].

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 [132; 134].

В субъектах Сибирского федерального округа за период 2015–2017 гг. отмечен дальнейший рост выявления ко-инфекции в округе в целом, в то же время темпы его снизились по сравнению с предыдущими годами. Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом в СФО, в структуре впервые выявленных больных увеличилась доля пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом [129; 132; 140; 145; 370]. Отсутствие стабилизации эпидемии ВИЧ-инфекции делает неблагоприятным прогноз дальнейшего распространения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. 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 [129; 132; 140; 370; 410]. Наиболее неблагоприятными по распространению ВИЧ-инфекции являются Иркутская, Кемеровская, Новосибирская области, Красноярский и Алтайский края. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции неоднородна в субъектах СФО. Рост пораженности ВИЧ-инфекцией начался на этих территориях в различные годы и отличается значительной дисперсией. С 2001 г. лидирующее положение занимает Иркутская область, достигшая к 2017 г. показателя 172,4 на 100 000 населения. В 2017 г. показатель по выявленным в отчетном году новым случаям сочетанной инфекции в СФО составил 20,2 на 100 000 населения, что в 2,4 раза превышало средний общероссийский уровень (8,4 на 100 000 населения). Отмечено, что темпы роста впервые выявленной сочетанной инфекции уменьшились по сравнению с предыдущими тремя годами, чему способствовали улучшение взаимодействия фтизиатрической и инфекционной служб, лучшая организация

профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, доступность антиретровирусной терапии, своевременность назначения которой является эффективной мерой профилактики ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Среди контингентов больных, состоящих на учете у фтизиатров в Иркутской области, каждый пятый (20,3 %) пациент имел сочетанную инфекцию, в Кемеровской области – каждый шестой-седьмой. При этом есть основание предполагать неполное выявление этого контингента: по официальным данным охват обследованиями на туберкулез среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете, растет (2007 г. – 54,6 %; 2015 г. – 81,3 %; 2016 г. – 92,3 %; 2017 г. – 92,3 %) (с 2016 г. – данные завышены, так как могут быть представлены только на состоявших на учете пациентов с В20-В24 на 31 декабря, а не на состоявших в течение года всех инфицированных ВИЧ). Лучевым методом в 2017 г. осмотрено 87,0 % инфицированных ВИЧ (2015 г. – 80,9 %; 2016 г. – 91,0 %) [129; 132; 140; 370].

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 [129; 132; 140; 214; 370]. 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 [129; 132; 140; 205; 370].

В 2015-2017 гг. существенно выросла доля инфицированных ВИЧ, которым проводилась химиопрофилактика туберкулеза: среди впервые вставших на учет пациентов с В20-В24 в 2017 г. – в 26,7 % случаев (2014 г. – 7,7 %; 2015 г. – 31,1 %; 2016 г. – 28,7 %); в контингентах пациентов, состоящих на учете на окончание года с В20-В24 – в 19,5 % случаев (2014 г. – 5,3 %; 2015 г. – 14,3 %; 2016 г. – 21,5 %). Показатели, вероятно, также завышены [171; 242].

Одним из субъектов СФО с высоким темпом роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией является Омская область [51; 74; 141; 192]. Среди впервые

выявленных больных туберкулезом доля случаев, сочетанных с ВИЧ-инфекцией, возросла с 4,9 % в 2012 году до 30,7 % в 2018 году [51; 74; 141; 192].

Рост заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных 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 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; смертность от сочетанной патологии увеличилась от 11,1 на 100 000 населения в 2016 г до 12,2 в 2018 г (тогда как смертность от туберкулеза, в целом, в регионе составляет 7,8 на 100 000); 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 [51; 74; 141; 192].

По мнению Л. С. Быхалова с соавт. (2015) 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 клинико-морфологической формой туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией у впервые признанных инвалидами является инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ – 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 [5; 23; 24; 75]. В Российской Федерации ВИЧ-инфекция и туберкулез отнесены к социально-значимым заболеваниям и заболеваниям, представляющим опасность для окружающих [67; 87; 94; 252].

По материалам Европейского регионального бюро ВОЗ заболеваемость туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией на 20 % выше распространена среди наркоманов [312; 329]. Лица, инфицированные одновременно ВИЧ и туберкулезом, подвержены наиболее высокому риску развития активного туберкулезного процесса [319; 336]. 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 [319; 329].

В связи с этим, основными задачами системы здравоохранения, способствующими решению проблемы ограничения развития эпидемии ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, являются: совершенствование мероприятий по выявлению и профилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, разработка и внедрение новых форм работы с контингентами ЦПБСИЗ для повышения приверженности пациентов выполнению врачебных рекомендаций, совершенствование существующей учетно-отчетной документации для обеспечения преемственности в деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь при инфекционных (туберкулез, гепатиты В и С) и наркологических (наркомания) заболеваниях.

1.4 Коинфекция ВИЧ и туберкулез на современном этапе: особенности клинического течения, диагностики, коморбидность и полиморбидность

В современных условиях своевременное выявление и повышение эффективности лечения больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом стали

первоочередными задачами врачей-клиницистов и организаторов здравоохранения, поскольку вовлечение в эпидемический процесс одних и тех же групп риска при условии высокой инфицированности микобактериями туберкулеза населения обусловили крайне неблагоприятное развитие сочетанной эпидемии [38; 87; 94; 150; 161]. Взаимовлияние туберкулеза и ВИЧ-инфекции связано со сходством отдельных звеньев патогенеза: как при туберкулезе, так и при ВИЧ-инфекции поражается иммунная система, клетки лимфатической системы и лимфоузлов. Различие лишь в том, что ВИЧ воздействует непосредственно на Т-хелперы, а микобактерии первоначально разрушают ткань лимфоузла [153; 161].

Снижение количества Т-хелперов на фоне развивающейся ВИЧ-инфекции изменяет взаимоотношение в системе клеточного иммунитета, имеющего основное значение при туберкулезе: нарушаются дифференциация макрофагов и формирование специфической грануляционной ткани, микобактерии начинают активно размножаться в лимфатических узлах с последующим развитием в них продуктивных реакций [92; 153]. Этим обусловлены особенности клинического течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, характеризующиеся преимущественно лимфогенным и лимфогематогенным распространением микобактерий. Изначально свойственная туберкулезной инфекции лимфотропность нарастает, развиваются экссудативные реакции и болезнь прогрессирует [92; 153].

Туберкулез также неблагоприятно влияет на течение ВИЧ-инфекции, способствуя ее прогрессированию. В эксперименте показано увеличение способности ВИЧ к репликации под действием антигенов микобактерий туберкулеза [92; 153]. Кроме того, часть цитокинов, участвующих в формировании иммунного ответа при туберкулезе (фактор некроза опухоли- α , фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов/макрофагов, интерлейкин-6) увеличивают репликацию вируса [72; 153]. В зависимости от периодов развития ВИЧ-инфекции и вида гистопатологических иммунных реакций в течении ВИЧ-ассоциированного туберкулеза выделяют три этапа [153]. Первый, ранний

этап – гранулематозный, характеризуется продуктивным воспалением при относительно сохранном клеточном иммунитете. Наиболее частая форма – локальный туберкулез легких. Второй этап – гипореактивности – умеренная иммуносупрессия 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 наблюдают распространенный туберкулез легких с изменением типичной локализации и внелегочные поражения. Третий – этап анергии характеризуется отсутствием формирования специфической гранулематозной реакции. Вместо типичного казеоза наблюдают колликвационный некроз с небольшим количеством микобактерий. Клинически это проявляется милиарным и диссеминированным туберкулезом с полиорганными поражениями [153].

По сравнению с большинством вторичных заболеваний (в том числе остальных микобактериальных инфекций, которые манифестируют на поздних стадиях ВИЧ-инфекции), туберкулез может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции, при любом количестве CD4-лимфоцитов [20]. Известно, что у больных ВИЧ-инфекцией туберкулез развивается чаще, чем ВИЧ-инфекция у больных туберкулезом [20; 35; 61; 77; 153]. При этом у 26,3 % больных туберкулез и ВИЧ-инфекция были 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 [20; 35; 61; 77; 153].

По мнению Азовцевой О. В. (2018) тяжесть клинических проявлений туберкулезного процесса у ВИЧ-инфицированных зависит от количества CD4-лимфоцитов. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции при отсутствии выраженного иммунодефицита туберкулез протекает без особенностей и эффективность его лечения существенно не отличается от таковой у не инфицированных ВИЧ лиц [3; 63]. Так, легочная форма туберкулеза развивалась при количестве CD4-лимфоцитов $203,7 \pm 33,2$ кл/мкл, ТБ имел типичную клиническую картину и не отличался от клинической и рентгенологической

картины у ВИЧ-негативных больных. В стадии заболевания, протекающей в форме острой инфекции, у лиц, ранее болевших туберкулезом, может происходить его обострение, но диагностика и лечение туберкулеза в этот период не вызывают особых сложностей по сравнению с таковым у неинфицированных ВИЧ [3]. Внелегочные и генерализованные формы туберкулеза наблюдались в стадии выраженного иммунодефицита, при количестве CD4+-лимфоцитов $50,5 \pm 15,7$ кл/мкл: чаще выявляли поражение лимфатических узлов, печени, селезенки и ЦНС [197]. 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. На втором этапе присоединяется гематогенная генерализация, развивается острый милиарный туберкулез с доминирующей картиной менингоэнцефалита. У больных со снижением CD4+-лимфоцитов ниже 100 кл/мкл чаще всего острый генерализованный туберкулез развивается первично, минуя лимфогенную стадию, быстро приводя к летальному исходу [3].

К. А. Аитовым с соавт. (2016), O. Olowe et al. (2017) установлено, что генерализованный туберкулез являлся причиной смерти у 65 % больных ВИЧ-инфекцией в терминальной стадии [4; 310]. При этом у 70 % умерших диагностировали туберкулез центральной нервной системы (ЦНС), мозговых оболочек и вещества головного мозга в сочетании с туберкулезом легких и/или других органов; у 30 % – полиорганное поражение туберкулезным процессом внутренних органов (легких, печени, селезенки, внутригрудных и внутрибрюшных лимфоузлов, почек, кишечника) без поражения ЦНС. Средний уровень содержания CD4+-лимфоцитов у пациентов этих двух групп составил $(0,036 \pm 0,005) \times 10^9/\text{л}$. В. А. Цинзерлинг и В. В. Свистунов (2014) выяснили, что туберкулез явился ведущей причиной смерти при ВИЧ-инфекции в 51,6 % случаев. Клинико-морфологические проявления туберкулеза были разнообразны, преимущественно наблюдали генерализованные формы, с рядом особенностей: быстрое прогрессирование патологического процесса; 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. В 61 % случаев при окраске материала по Цилю-Нельсону не удалось выделить кислотоустойчивые микобактерии, что, по мнению авторов, было связано с трудностями морфологического исследования при выраженных альтеративных изменениях. В 70 % случаев из патологического материала были выделены штаммы, относящиеся к генотипу Beijing [148; 290; 401], что является прогностически неблагоприятным признаком [238; 359; 401]. Л. С. Быхалов с соавт. (2015) по данным аутопсий 262 умерших от ко-инфекции ВИЧ/туберкулез выявил, что клинико-морфологические формы были представлены генерализованными процессами, которые в 66 % 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 [23; 254].

На фоне прогрессирования иммуносупрессии и снижения экссудативно-пролиферативных процессов своевременное выявление туберкулеза, как правило, затруднено, так как полости распада рентгенологически определяются в 25 % случаев, бактериовыделение – в 18–36 %, туберкулиновые пробы положительны в 6,7 % случаев [38; 87; 94; 150]. В клинической картине преобладают симптомы выраженной интоксикации, сухой или малопродуктивный кашель. У большинства больных в это время имеют место вторичные заболевания: кандидозный стоматит, кандидоз висцеральный, герпес рецидивирующий, манифестная цитомегаловирусная инфекция, саркома Капоши, токсоплазмоз, что, при обилии симптомов, затрудняет своевременную диагностику туберкулеза [38; 87; 94; 150; 248].

Туберкулез в 79,6 % случаев выявляют при обращении за медицинской помощью в общую лечебную сеть [38; 87; 94; 150] и ЦПБСИЗ [38; 87; 94; 150]. Низкое активное выявление, по мнению Н. М. Корецкой, А. Н. Наркевича (2015)

связано с нарушением регламентированных (1 раз в 6 месяцев) сроков прохождения очередного 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 [87]. 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 клинико-лабораторным данным, в 11 % случаев туберкулез был выявлен при судебно-медицинской экспертизе [87]. У больных преобладали диссеминированные процессы с множественным поражением органов и систем [87; 210], подобные данные приводят и другие авторы [97; 98; 100].

Среди больных с впервые выявленным туберкулезом поздние стадии ВИЧ-инфекции были зарегистрированы в 78,5 % случаев, что определяло клиническую структуру туберкулеза: ИТЛ был установлен у 37,6 % больных, диссеминированный туберкулез – у 17 %, генерализованный туберкулез с полиорганным поражением – у 16,1 %, очаговый туберкулез – у 15,6 %, туберкулез внутригрудных лимфоузлов (ТВГЛУ) – у 2,8 %, туберкулезный менингит – у 2,7 % [73; 86]. Е. В. Зайцева с соавт. (2015) также отмечали, что в структуре клинических форм преобладает инфильтративный (40,3 %) и диссеминированный туберкулез (38,7 %) [59]. Тогда как Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич (2017) первое место в структуре отвели диссеминированному туберкулезу легких (43,2 %), ИТЛ, по их наблюдениям, составлял 30,1 %, милиарный – 5,4 %, казеозная пневмония – 4,5 %, очаговый туберкулез – 7,2 % [86].

В. А. Белобородовым с соавт. (2016) описаны проявления абдоминального туберкулеза, выявленного у больных ВИЧ-инфекцией, находящихся на лечении в отделении общей хирургии. У пациентов наблюдали разлитой гнойный перитонит, причинами которого у большинства были перфорация язвы кишечника (61,9 %) и абсцедирующий мезоаденит (28,6 %), диагноз был

подтвержден гистологически. Умерло 10 пациентов, летальность составила 47,6 % [1].

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 [94; 213]. Чувствительность методов идентификации туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов зависит, в основном, от стадии ВИЧ-инфекции [94; 157; 146; 216]. 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 туберкулезом без ВИЧ-инфекции и составляет, по данным Б. М. Асанова с соавт. (2015), 80 % [78]. При количестве CD4-лимфоцитов менее 200 клеток в 1 мкл более 90 % пациентов имели отрицательные туберкулиновые реакции [78].

Е. В. Васильевой с соавт (2017) было установлено, что диагностическая значимость *in vitro* теста QuantiFERON-TB Gold In-Tube не снижается у пациентов с туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции. Проведя анализ степени дифференцировки Т-лимфоцитов CD4 (Th) и CD8 (Tcyt) у больных туберкулезом легких и здоровых доноров на фоне ВИЧ-инфекции, авторы выявили, что абсолютное содержание Tcyt Eff, по сравнению со здоровыми донорами, увеличивается в 4 раза в группе ТБ+ВИЧ+ и в 2 раза в группах ТБ+ВИЧ– и ТБ–ВИЧ+. В то же время содержание Th EM увеличивается только к группе ТБ+ВИЧ–, по сравнению со здоровыми донорами. Тем самым авторы показали, что популяции Th EM и Tcyt Eff могут потенциально рассматриваться как универсальные биомаркеры для двух социально значимых инфекционных заболеваний: туберкулеза и ВИЧ-инфекции, в том числе, при их сочетании [25].

При анализе МСКТ у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в легочной ткани определялись как проявления, типичные для туберкулеза легких (четко очерченные очаги, альвеолярная инфильтрация, полостные образования, внутригрудная аденопатия, плеврит), так и атипичные (очаги по типу «матового

стекла», интерстициальная инфильтрация). Более чем в 90 % отмечено сочетание нескольких КТ-синдромов. По мере нарастания выраженности иммуносупрессии регистрируют нарастание количества нехарактерных для туберкулеза рентгенологических проявлений, таких, как очаги по типу «матового стекла» и интерстициальная инфильтрация [190].

Сведения о наличии и характере бактериовыделения весьма различны: большинство авторов утверждают, что бактериовыделение при туберкулезе на «поздних» стадиях ВИЧ-инфекции обнаруживается реже и частота выявления составляет от 17,4 % до 36,3 % [11, 61; 264; 320; 392]. По мнению других исследователей, бактериовыделение у больных с ВИЧ-инфекцией встречается чаще, чем у ВИЧ-негативных (81 % против 65 %) [188]. А. М. Пантелеевым отмечено наличие корреляционной связи между уровнем CD4-лимфоцитов и наличием бактериовыделения: при количестве CD4-лимфоцитов более 500 клеток/мкл бактериовыделение регистрировалось у 65 % пациентов, при уровне менее 50 клеток/мкл – в 72,8 % случаев [153].

Зиминой В. Н. и соавт., (2017), И. Б. Викторовой с соавт. (2017) было показано, что при двукратном исследовании мокроты тремя методами (люминесцентной микроскопией, выявлением ДНК МБТ с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием системы «АмплиТубРВ» и посевом на жидкую питательную среду Мидлбрук в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960), достоверно более высокую чувствительность [28; 39] полный алгоритм демонстрировал среди больных коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ), в сравнении с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (87,1 и 71,2 %). При анализе каждого метода в отдельности оказалось, что у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции чаще удавалось выявить КУМ методом люминесцентной микроскопии, чем у пациентов с коинфекцией (32,8 и 24,2 %, соответственно), а чувствительность остальных методов не различалась. У больных коинфекцией чаще регистрировали скудное и реже – обильное бактериовыделение методом посева на плотные среды, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции [28; 39; 40].

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 % с МЛУ возбудителя. 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 [88].

По результатам исследования И. Б. Викторовой с соавт. (2017), бактериовыделение при люминесцентной микроскопии (ЛМ) мокроты и/или посевов на среду Левенштейна – Йенсена определялось у 81,6 % пациентов. Люминесцентная микроскопия мокроты была положительной у 72,5 % больных с ТБ, положительные посевы на плотные среды – у 78,3 % человек. Соотношение частоты обнаружения возбудителя в мокроте методом посева и методом люминесцентной микроскопии составило 1,1 : 1. Множественная лекарственная устойчивость выявлена в 66,7 % случаев, широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ – у 12,3 % больных, предШЛУ (устойчивость к резервным аминогликозиду или полипептиду, или офлоксацину) – у 26,0 % больных. ДНК МБТ была обнаружена в 87,1 % случаев, лекарственная устойчивость к рифампицину по результатам ПЦР – у 77,8 % больных [28].

Анализируя эффективность использования автоматизированной методики ускоренного культивирования МБТ ВАСТЕС 9050, Ю. В. Корнеев с соавт. (2014), 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 при посеве на жидкую питательную среду с использованием ВАСТЕС 9050 были получены, в среднем, при исследовании крови – на 5–8 день, при исследовании мокроты – на 28–30 день [177]. Подобные данные

представлены и другими авторами [40; 294; 338; 382; 383].

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 [349; 353; 417]. Кроме этого, в последние годы все чаще появляются сообщения о диагностической ценности отдельных методик определения биохимических показателей, характеризующих особенности обменных процессов у лекарственно-устойчивых штаммов МБТ [295; 374; 398; 436].

И. Б. Викторова с соавт. (2017) сочетание ВИЧ-ассоциированного туберкулеза с другими (нетуберкулезными) заболеваниями выявляли в 10,4 % случаев [28]. S. Pati et al. (2017) утверждают, что распространенность мультиморбидности у пациентов с ВИЧ-инфекцией составила 47,7 % (95 % ДИ 41–55 %). Самыми частыми из хронических заболеваний были: туберкулез (28,4 %), заболевания ЖКТ (7,1 %), поражения нервной системы (5,1 %), артериальная гипертензия (2,5 %). Оппортунистические инфекции выявлены у 48,7 % больных, из них: 36 % – бактериальные, 25 % – грибковые, 21 % – вирусные [379]. По данным M. Matonintshi et al. (2017) большинство больных с острой анемией имели туберкулез, причем чаще встречались внелегочные локализации. Приоритетными методами для диагностики туберкулеза были: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и перикарда, молекулярно-генетические методы обнаружения ДНК МБТ в мокроте пациента [428]. Е. С. Скворцова с соавт. (2016) установили, что язвенная болезнь встречается у 20,5 % пациентов с ИТЛ и у 19,5 % ВИЧ-инфицированных в стадии СПИДа, страдающих ИТЛ, предъявляющих жалобы диспепсического характера. Для мультиморбидного сочетания туберкулеза легких, ВИЧ-инфекции и язвенной болезни желудка характерно бессимптомное начало туберкулеза, преобладание в клинической картине

астенического синдрома, проявлений желудочной и кишечной диспепсии, снижения веса (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 ИТЛ и у 58,7 % ВИЧ-инфицированных в стадии СПИДа, страдающих туберкулезом легких. Сочетание *H. pylori*-негативной язвенной болезни и ИТЛ характеризуется более неблагоприятным прогнозом, по сравнению с коморбидностью *H. pylori*-позитивной язвенной болезни и ИТЛ [186; 187].

Т. Oni et al. (2017) выявили, что в странах с высоким бременем туберкулеза и ВИЧ-инфекции растет заболеваемость сахарным диабетом. По их мнению, риск развития туберкулеза у больных диабетом составляет 14 %. Это связь также значима и для ВИЧ-инфицированных лиц [419].

Таким образом, современный этап развития эпидемического процесса при коинфекции ВИЧ/туберкулез в России характеризуется вовлечением в эпидемию широких слоев населения, «постарением» контингента больных, накоплением в популяции пациентов с сочетанной патологией большого количества разнообразных соматических и инфекционных заболеваний, которые значительно изменяют течение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза [361; 364]. Полиморбидность способствует быстрой прогрессии иммуносупрессии у пациента, развитию генерализованных форм туберкулеза, сопровождается высокой летальностью и требует от клинициста совершенно новых организационных подходов для обеспечения своевременного выявления и успешного лечения сочетанной патологии.

1.5 Эффективность лечения коинфекции ВИЧ и туберкулез на современном этапе и факторы, оказывающие влияние на успех сочетанной терапии и исход заболевания

Эффективность лечения больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом

составляет 56 %, без ВИЧ-инфекции – 84,2 %, смертность – 23,4 % и 4,8 %, соответственно [57; 58; 387]. Эффективность лечения рецидивов туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и без таковой равна 47,4 % и 68,4 %; смертность, соответственно – 22,8 % и 10,8 % [196; 211].

Дальнейшему повышению эффективности лечения препятствует сопутствующая патология, широко распространенная среди больных туберкулезом: ХОБЛ, гепатиты, язвенная болезнь, эндокринная патология [179; 187; 207; 227; 237] и вынужденные, порой длительные, перерывы в лечении из-за побочного действия препаратов или непереносимости их больными [46; 47; 250; 257; 406]. По данным разных авторов частота нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты составляет 5 % – 61 % [22; 46; 47; 151; 409].

Одним из основных факторов, оказывающих негативное влияние на результаты лечения, является низкая приверженность больного к выполнению рекомендаций врача. Удельный вес пациентов, прерывающих химиотерапию, по данным разных авторов, колеблется от 7 до 30 % [118]. Прерывание лечения пациентами – следствие сочетания целого ряда причин [49; 68]: как низкая приверженность к длительной терапии [68; 118; 172; 173] так и недостаточный контроль за организацией лечения больных туберкулезом медицинскими работниками [68].

Сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза требует особого подхода к ведению пациентов [196; 436]. При организации лечения этой категории пациентов лечащему необходимо учитывать наличие целого ряда вторичных и сопутствующих заболеваний и, соответственно, необходимость назначения большого количества лекарственных средств, учитывать взаимодействие препаратов [61; 80; 83]. Мнения отдельных исследователей по поводу эффективности лечения сочетанной патологии туберкулез и ВИЧ-инфекция противоречивы [196]. Большая часть авторов утверждает, что лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных на ранних стадиях заболевания имеет столь же высокую эффективность, как и у пациентов без ВИЧ-инфекции [80; 308], хотя риск развития рецидивов у этих пациентов выше и увеличивается

пропорционально уменьшению длительности основного курса химиотерапии [319; 426; 435]. Другие отмечают, что исходы лечения значительно хуже у ВИЧ-позитивных пациентов, уровень летальность среди них составляет 45 %, летальность больных туберкулезом без ВИЧ – 0,5–6,2 % [203].

Сама по себе иммуносупрессия и ее прогрессирование при ВИЧ-инфекции приводит к прогрессированию туберкулеза, генерализации и поражению множественных органов и систем [80; 209; 260; 261]. Лечение генерализованного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных является сложной задачей, летальность ВИЧ-инфицированных с внелегочным и генерализованным туберкулезом существенно превышает таковую у ВИЧ-инфицированных больных при изолированной легочной локализации процесса [42; 43; 52]. Применение 5 и более противотуберкулезных препаратов в максимально переносимых дозах не дает ожидаемого эффекта, быстро приводя к летальному исходу. Средняя продолжительность лечения таких больных в стационаре от момента выявления генерализованного туберкулеза до наступления летального исхода составляет 21 день [43; 153]. Ряд авторов сообщают об успешном применении в эксперименте новых видов и форм препаратов с противотуберкулезной активностью и таргетной терапией [295; 300; 375; 405].

Определенные надежды на повышение эффективности лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных с генерализованными формами туберкулеза связывают с присоединением к противотуберкулезной АРВТ [147; 153]. Н. Г. Захарова, С. И. Дворак, С. Л. Плавинский, с соавт. (2015) при анализе идентичности назначения антиретровирусных препаратов (АРВП) в группе умерших больных с общей популяцией пациентов, получавших высокоактивную антиретровирусную терапию в 2010–2013 гг. установили, что ламивудин и эфавиренз назначали чаще в 1,5–2 раза, а ингибитор слияния энфувиртид в 4 раза в группе умерших больных, по сравнению с общей популяцией, принимавших АРВТ ($p < 0,0001$). Медиана длительности приема различных АРВП свидетельствовала о необходимости частой, до 4–5 раз смены терапии за короткий промежуток времени. Авторами не было установлено значимых связей АРВТ и заболеваний,

вызвавших смертельные исходы. При многомерном анализе из 22 наименований АРВП, пять из них по частоте приема были сопряжены с определенной нозологической формой, явившейся причиной летального исхода. Содержащие абакавир, лопинавир/ритонавир схемы АРВТ были ассоциированы с летальным исходом вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, а эфавиренз, ставудин и ламивудин с диагнозом «туберкулез». СПИД как причина смерти отмечен у больных с наиболее частым приемом диданозина и невирапина. Неэффективность АРВТ у части больных была связана с развитием генотипической резистентности вируса к назначаемым АРВП, способствовавшая прогрессии ВИЧ-инфекции. Мутации генотипической резистентности ВИЧ были выявлены у 62 % из 47 обследованных: к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) у 36 %, к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) у 51 % и к ингибиторам протеазы у 2 %; в том числе у 44,8 % высокий уровень устойчивости определялся одновременно к двум группам: НИОТ и ННИОТ. Фактор прерывания АРВТ также влиял на прогрессию ВИЧ-инфекции, увеличивая на 12,4 % смертность от СПИДа, а от туберкулеза в 1,5 раза по сравнению с больными, не прерывавшими. Летальные исходы вследствие патологии печени в 3 раза чаще регистрировались у больных, не прерывавших АРВТ, как и вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, частота которых была значительно ниже в группе прерывавших терапию. Существенные различия были связаны с нозологическими формами сердечно-сосудистых заболеваний, вызвавшими летальные исходы: диагнозы «инфаркт миокарда», «острое нарушение мозгового кровообращения», «внезапная остановка сердца» регистрировались у умерших больных, не прерывавших АРВТ, в то время как кардиомиопатии различного генеза (токсические, алкогольные, смешанные и др.) — у подавляющего числа больных, прерывавших АРВТ. Выраженность иммуносупрессии в начале АРВТ, перерывы в терапии и приобретенная резистентность к одному и более классам АРВП имели ключевое значение в прогрессии ВИЧ-инфекции. Наличие у подавляющего числа исследуемой группы социальных факторов риска до начала АРВТ также являлось предиктором,

обусловившим неэффективность терапии. Летальные исходы на фоне АРВТ вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и патологии печени вызывают необходимость дополнительного обследования для выявления категории больных в зоне риска развития этих осложнений, что позволит своевременно скорректировать схемы АРВТ и оптимизировать лечение с помощью других групп лекарственных средств [169; 170]. Несмотря на наличие ряда международных и отечественных клинических рекомендаций, лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией остается недостаточно изученной проблемой. В публикациях приводятся разные показания для начала АРВТ, рекомендуются различные сроки назначения АРВТ в зависимости от начала химиотерапии туберкулеза, обсуждается необходимая, по мнению автора, продолжительность основного курса химиотерапии туберкулеза [11; 22; 80; 376; 391].

И. В. Рымановой с соавт. (2015), выявлена зависимость результатов лечения от исходного состояния иммунодефицита. Наиболее низкая эффективность лечения и высокая летальность отмечены у пациентов с уровнем CD4+ лимфоцитов в крови менее 100 клеток/мкл. Раннее применение АРВТ оказывает положительный эффект в виде увеличения CD4+ лимфоцитов в крови и появления тенденции к уменьшению летальных исходов даже пациентов с полиорганным туберкулезом [162].

Принято считать, что лечение активного туберкулеза всегда клинически и прогностически более важно, чем лечение ВИЧ-инфекции [9; 69; 153; 201; 333]. Диагноз туберкулеза не является противопоказанием для назначения АРВТ пациентам с поздними стадиями ВИЧ-инфекции [10; 80; 147]. Для предупреждения развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС) рекомендуется начать лечение туберкулеза и отложить АРВТ хотя бы на 2 недели. При условии развития туберкулеза на фоне АРВТ, ее продолжают и, при необходимости, вносят коррекцию в схему с учетом возможного взаимодействия и совместимости антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов [22; 80; 259; 416; 430]. Некоторые авторы

рекомендуют отложить начало АРВТ до завершения основного курса лечения туберкулеза [305].

В ретроспективной исследовании С. А. Быков, А. И. Быкова (2013) установили, что на фоне 6-ти месячной 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 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 для минимизации побочных эффектов комплексной терапии (АРВТ и ПТП) [22].

Хирургическое лечение туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией проводится в ограниченном количестве случаев и не оказывает существенного влияния на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу [116; 234]. Д. В. Красновым с соавт. (2017) убедительно продемонстрирована эффективность применения клапанной бронхоблокации в комплексном лечении у 38 больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом: метод оказался наиболее эффективным при верхнедолевой локализации туберкулезного процесса, с размером полостей распада до 2 см в диаметре, скудным бактериовыделением, количеством CD4+-лимфоцитов более 250 кл/мкл, у приверженных к антиретровирусной терапии при наличии показаний [220; 256].

Летальность от туберкулеза и связанных с ним причин у больных ВИЧ-инфекцией очень высока и составляет 22 % – 50 % [6; 9; 13; 227; 259]. Известно, что наиболее значимыми предикторами выживаемости являются: степень иммуносупрессии, длительность течения ВИЧ-инфекции, предшествующее получение больным противотуберкулезных препаратов,

сочетанное поражение трех и более органов [20; 33; 112; 219; 304; 315], высокий уровень коморбидности и социальная дезадаптация пациентов, препятствующие проведению длительного курса лечения [20; 118; 128; 215].

А. Т. Kefale, Y. K. Anagaw (2017) выяснили, что эффективным 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), а выделение МБТ методом простой бактериоскопии с окраской мазка по методу Циля – Нельсона было предиктором благоприятного исхода [407].

По многолетнему опыту специалистов ЦПБСИЗ г. Санкт-Петербурга, приверженность больных к лечению не была присуща для всей группы пациентов и составляла в разные годы от 50 до 75 % [169; 170]. А. М. Viegas et al. (2017) выявили 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. Авторами доказано, что обучение пациентов имело большое значение – чем лучше пациенты понимали цель лечения, тем лучше был исход [277]. Отсутствие приверженности к терапии было связано с необходимостью приема больным большого количества препаратов одновременно, неудобством приема или с развитием нежелательных явлений, заставляющих больного периодически прерывать терапию [277].

При необходимости замены препаратов внутри одной группы НИОТ, например, содержащие тимидиновые аналоги зидовудин (AZT) или ставудин (d4T) по причине миелотоксичности или липодистрофии чаще всего заменялись на АВС (абакавир). Последний при добавлении к основной схеме увеличивал количество принимаемых таблеток, что также снижало приверженность. Замена на комбинированные препараты, например ламивудин/абакавир (ЗТС/АВС),

давала возможность однократного приема, что увеличивало уровень приверженности у пациента. Эфавиренз (EFV) из группы ННИОТ первой линии требовал замены почти у 15 % больных по причине развития нежелательных явлений в виде аллергических реакций и симптомов, связанных с нейротоксическим воздействием [169; 170].

Серьезные ограничения для назначения АРВТ больным ВИЧ-инфекцией создает наличие сопутствующей патологии. Например, широко распространенная необходимость принимать специфические лекарства при сопутствующих гастритах запрещает прием ИП атазанавира (ATV), вследствие резкого снижения его противовирусной эффективности при их сочетании, а абакавир, относящийся к группе НИОТ, имеет существенные ограничения для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, вызывая при определенных условиях ишемические процессы в миокарде, которые часто регистрируются у данной возрастной группы больных до начала лечения. Определенная часть больных ввиду наличия у них сопутствующих заболеваний проходит лечение у специалистов по основному профилю. ВИЧ-инфекция у этих больных определяется как коморбидное заболевание. Как правило, это комплексная терапия, назначаемая врачами – кардиологами, или длительный курс лечения в психиатрической клинике или в стационаре туберкулезного диспансера. В этих случаях, независимо от возраста, ограничение назначения того или иного АРВП связано с возможностью серьезных нежелательных реакций вследствие взаимодействия лекарственных средств на уровне клеточного метаболизма [169; 170]. Для того чтобы избежать серьезных нарушений в работе различных систем организма больного и не повлиять на вирусологическую эффективность антиретровирусной терапии, назначение АРВП осуществляется только с учетом анализа лекарственного взаимодействия с помощью международной Стенфордской программы Drug interaction org. В этих условиях ограничения в назначении лекарств могут касаться целой группы АРВП [169; 170].

Da Silva Escada R. O. et al. (2017) установили, что факторами, ассоциированными с наступлением летального исхода, были: уровень CD4+

лимфоцитов ≤ 50 кл/мкл, наличие дыхательной недостаточности и диссеминированного туберкулеза [366]. В. Karo et al. (2017) проанализировали результаты обследования 10 671 больного ВИЧ-инфекцией (в том числе – 139 пациентов, у которых впоследствии развился туберкулез), получавших АРВТ. Анализ показал, что восстановление показателей иммунограммы (количества CD4+ клеток) у больных с развившимся впоследствии ВИЧ-ассоциированным туберкулезом на фоне АРВТ происходило медленнее, чем в группе сравнения, что требует назначения профилактического лечения ПТП пациентам с ВИЧ-инфекцией при замедленном восстановлении количества CD4+ клеток на фоне АРВТ [347].

М. С. Engelbreht et al. (2017) установлено, что, 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) [429].

Y. Kebede et al. (2017) выявили, что сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции с развитием менингоэнцефалита являлись основными причинами смерти, 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 [421].

Adejumo O. J. et al. (2017) анализировали факторы, связанные с развитием ко-инфекции ВИЧ/туберкулез и эффективностью лечения у 334 больных туберкулезом, выделяющих лекарственно-чувствительные штаммы МБТ. Доля коинфекции ВИЧ/туберкулез составила 21,6 %. Авторы полагают, что факторами, способствующими развитию ко-инфекции, являются: возраст старше 40 лет, мужской пол. Неблагоприятное течение коинфекции и низкие результаты основного курса лечения связаны с наличием генерализованных и внелегочных форм туберкулеза, рецидивом болезни [318].

Oladimeji O. 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.

Показано, что лица женского пола имели больше психосоциальных проблем, чем пациенты-мужчины. Самыми частыми проблемами были: озабоченность пациентов, что в окружении узнают об их тяжелой, с 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 волонтерами [319].

А. М. Teklu et al. изучена выживаемость больных с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез, в сравнении с группой больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции и детерминант выживаемости. Авторы отметили, что факторами, связанными с развитием летального исхода у пациентов с ко-инфекцией, являлись, прежде всего, сроки выявления туберкулеза (менее 2 месяцев от начала АРВТ) и мужской пол [316].

В последние годы интерес исследователей разных специальностей вызывает исследование влияния полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов на результаты лечения больных туберкулезом [276; 291; 298; 299; 411]. Пасечник О. А. с соавт. (2016) в исследовании, посвященном изучению распространенности аллельных вариантов и генотипов промотерных участков генов иммунного ответа IL 2, IL4, IL10, TNF α у 69 ВИЧ-инфицированных пациентов Омской области установлено, что частота встречаемости мутантных аллелей гена фактора некроза опухоли альфа TNF α составила 0,133, интерлейкина 2 – 0,235, интерлейкина 4 – 0,214, интерлейкина 10 – 0,235 [156; 246; 291].

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, риском прогрессирования туберкулеза при развитии воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИС). Именно высокий риск развития ВСВИС у пациента с ВИЧ-ассоциированным

туберкулезом диктует необходимость дальнейшего поиска средств и методов лечения, которые могли бы стабилизировать состояние пациента и препятствовать развитию летального исхода.

1.6 Синдром восстановления иммунной системы при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе: причины развития, патогенез, клинические проявления, особенности лечения и профилактики, влияние на исход заболевания

Одним из факторов, ухудшающих результаты комплексной терапии больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, в значительной части случаев, приводящих к прогрессированию туберкулеза и летальному исходу, является синдром восстановления иммунитета [18]. Синдром восстановления иммунитета (СВИ) [синдром восстановления иммунной системы (СВИС), Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS),)] как правило, развивается у больных ВИЧ-инфекцией с выраженной иммуносупрессией, сопровождается прогрессирующим ухудшением состояния, развитием новых или ранее имеющихся оппортунистических инфекций, вторичных и соматических заболеваний на фоне эффективной антиретровирусной терапии (АРВТ), в течении первых трех месяцев лечения [266; 270; 343]. Начало АРВТ у большинства больных ВИЧ-инфекцией приводит к угнетению репликации вируса, увеличению популяции CD4-лимфоцитов и восстановлению протективной функции иммунной системы [371], в следствии чего снижается частота возникновения оппортунистических инфекций (ОИ) [18; 169; 183; 170; 199]. У части пациентов, начавших АРВТ, дисрегуляция иммунитета приводит к развитию СВИ. Отличительный признак синдрома – парадоксальное ухудшение на фоне ранее диагностированного инфекционного заболевания или развитие новой инфекционной патологии вскоре после начала терапии [199; 203; 219; 358; 408]. Частота развития СВИ составляет 10–32 % [336]. Частота развития туберкулез-ассоциированного СВИ достигает 45–50 % [113]. Такой широкий

процентный диапазон связан с отсутствием общепринятых критериев и сложностями в диагностике, началом и составом схемы АРВТ, особенностями эпидемической обстановки по туберкулезу, приверженностью больных к АРВТ; социальными характеристиками пациента [18]. Факторами риска развития СВИ являются: наличие вторичных и оппортунистических инфекций до начала АРВТ, крайне низкое исходное количество CD4-лимфоцитов (менее 50 кл/мкл), несовершенство функционального статуса иммунной системы у больных ВИЧ-инфекцией [18], генетическая предрасположенность, мужской пол, молодой возраст, отдельные комбинации антиретровирусных препаратов [18]. Факторами, предрасполагающими к СВИ, считают: продвинутую стадию болезни (4Б, 4В); снижение CD4-лимфоцитов в крови ниже 200 кл/мкл; высокое содержание РНК ВИЧ в крови (выше lg105); наличие оппортунистических и СПИД-ассоциированных инфекций, включая туберкулез; недостаточный интервал времени между лечением оппортунистических инфекций, вторичных заболеваний и началом АРВТ; активное потребление инъекционных наркотиков, алкоголизм; асоциальный образ жизни [18; 352; 369].

Иммунопатогенез синдрома до конца не изучен и требует дополнительных исследований. Предполагают, что триггерным фактором развития СВИ является дисрегуляция иммунного ответа на воздействие антигенных стимулов на фоне начала АРВТ. Вероятно участие нескольких патогенетических факторов: восстановление числа иммунокомпетентных клеток и функциональное перераспределение лимфоцитов, дефект в регуляторной функции, изменения Th-клеточного профиля, высокий уровень РНК ВИЧ, а также генетическая предрасположенность организма [333; 414]. При иммуногистохимическом исследовании установлены особенности экспрессии биомаркера каспазы-3 (которая играет важную роль в протекании апоптоза, некроза и воспалительных процессов) у больных ВИЧ-инфекцией на фоне ВСВИС: обнаружено увеличение относительной площади иммунореактивного материала при использовании антител против каспазы-3 в легких у лиц с коинфекцией «ВИЧ + туберкулез» ВСВИС по сравнению как с туберкулезной моноинфекцией, так и с коинфекцией

«ВИЧ + туберкулез» без ВСВИС [219]. Во многом иммунопатогенез СВИ определяется наличием конкретного патогена. Развитие синдрома ассоциировано с CD4 Th1-опосредованным иммунным ответом с вовлечением в процесс CD4- и CD8-эффекторных клеток. Формирование СВИ связано с несбалансированной иммунной реконституцией эффекторных и регуляторных Т-клеток [380]. Существуют два типа клеток, играющих важную роль в развитии синдрома: провоспалительные Th17-клетки и регуляторные Т-клетки. В норме Т-регуляторные Foxp3+CD25+CD4+ клетки поддерживают физиологическое равновесие и Т-клеточный гомеостаз, а также предотвращают избыточный воспалительный ответ. В процессе течения иммунной реконституции уменьшается количество и угнетается функция Т-регуляторных лимфоцитов, что приводит к несостоятельности их супрессивной активности и к высвобождению провоспалительных цитокинов [18]. Существует гипотеза, что значительный вклад в развитие СВИ приносят макрофаги и натуральные киллеры (НК-клетки), экспрессирующие на поверхность специфические молекулы, способные усиливать или подавлять их функцию. Особое место НК отводится в патогенезе герпес-ассоциированного СВИ. В свою очередь, нарушение активности макрофагов играет роль в развитии туберкулез-ассоциированного СВИ [181; 263]. Парадоксальный ТБ-ассоциированный СВИ связан с активностью интерлейкинов (IL-4, IL-6, IL-7, IFN γ и TNF α) [378]. В исследовании Haddow et al. [18] отмечен высокий уровень IFN- γ и СРБ в плазме крови у пациентов с развившимся СВИ на фоне латентно протекавшего туберкулеза и низкий уровень биомаркеров моноцитов и Т-клеточной активности у пациентом с парадоксальным ТБ-СВИ [388]. Подобным течением обладает криптококк-ассоциированный СВИ, провоцирующий выработку провоспалительных цитокинов, включая Th1-цитокины [279; 298]. В исследовании D. R. Boulware et al. (2010) отмечен повышенный уровень СРБ, IL-4 и IL-17 и низкий показатель эндотелиального фактора роста, гранулоцит-колониестимулирующего фактора и TNF α у пациентов до начала АРВТ и с последующим развитием ЦМВ-СВИ. Не исключено, что развитие СВИ связано с наличием определенного лейкоцитарного антигенного

профиля (HLA) и полиморфизмом генов регуляции цитокинов. ЦМВ-СВИ чаще развивается у носителей гена HLA-B44 и гаплотипа HLA-A2, B44, DR4. У пациентов с микобактериальным СВИ реже встречаются TNF α – 308*2 и IL-6 – 174*G. Эти аллели определяют низкую продукцию цитокинов. Наблюдения показали важную роль IL-12 в прогрессировании ЦМВ-СВИ, IL-6 и TNF α в развитии СВИ, обусловленного микобактериальной инфекцией [326].

В современных представлениях об иммунопатогенезе существует также точка зрения об употреблении психоактивных веществ как факторе, предрасполагающем к развитию этого синдрома. В частности, в патогенезе опиийной/героиновой наркомании важную роль играет сокращение под влиянием наркотических веществ продукции эндогенных опиоидов, понижение экспрессии на поверхности клеток иммунной системы опиоидных рецепторов, снижение функциональной активности CD4⁺-лимфоцитов, а также активации CD8⁺-лимфоцитов (это подавляющие клетки, которые завершают реакцию иммунной системы; в норме их 17–37 % от общего количества лимфоцитов, в абсолютном значении $0,3\text{--}0,7 \times 10^9/\text{л}$). Так, экзогенные опиаты в фармакологических концентрациях супрессируют клеточный иммунитет, а именно, подавляют Т-зависимый антителогенез В-лимфоцитов, изменяют такие функции Т-лимфоцитов, как пролиферация, гиперчувствительность замедленного типа, снижают цитотоксическую активность NK-клеток (Natural killer cells/NK cells, натуральные киллеры – большие гранулярные лимфоциты, обладающие цитотоксичностью против опухолевых клеток и клеток, зараженных вирусами; в настоящее время NK-клетки рассматриваются как отдельный класс лимфоцитов, являясь одним из важнейших компонентов клеточного врожденного иммунитета), а также могут опосредованно влиять на клетки иммунной системы – через действие на клетки центральной нервной системы (ЦНС), активируя нейроэндокринную систему с последующим увеличением в сыворотке крови уровня глюкокортикостероидов, с чем обычно связывается повышенная чувствительность пациентов, злоупотребляющих морфином, к бактериальным и вирусным инфекциям [181].

Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что диагноз СВИ ставится достаточно редко [18]. Это расходится с ростом летальных исходов на фоне АРВТ на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции, в том числе от туберкулеза и оппортунистических инфекций [3; 103; 169; 170]. В большинстве случаев гибель пациентов наступает в течение первого года или нескольких месяцев с начала АРВТ [103; 169; 170; 203]. В чем причина: неправильно выбрана схема лечения и комбинация препаратов; состояние иммунитета пациентов до начала АРВТ было необратимо; диагноз СВИ не был выставлен. Исходя из общих представлений патогенеза СВИ, его можно рассматривать как фармакологически опосредованное острое воспаление, развивающееся на фоне подавленной активности иммунитета. При этом существуют определенные условия и клинические проявления, завершающиеся либо выздоровлением, либо гибелью от оппортунистических, вторичных инфекций и заболеваний. Варианты клинических проявлений СВИ: обострение вялотекущего заболевания после назначения АРВТ; манифестация ранее пролеченных заболеваний после начала АРВТ; проявление новых заболеваний с началом АРВТ; гибель в течение первых месяцев после начала АРВТ. Как правило, происходит резкое ухудшение общего состояния с началом АРВТ; подъем температуры тела; быстрое восстановление CD4-лимфоцитов в крови; снижение количества РНК ВИЧ (что не всегда возможно проследить в рутинной клинической практике); признаки острого воспалительного процесса; рост противовоспалительных цитокинов. Клинические состояния, имитирующие проявления СВИ: активация клинических проявлений вторичных/оппортунистических заболеваний без активации иммунитета; резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам; скрытое прекращение АРВТ больным; суперинфекция ВИЧ с устойчивой резистентностью; действие внешних факторов, отягощающих течение ВИЧ-инфекции (ПАВ, токсины, несовместимые препараты и др.); ухудшение клинической симптоматики, совпадающее с назначением АРВТ по времени, но не по причинам. На данный момент не существует абсолютных диагностических критериев СВИ. Это связано с полиэтиологичностью синдрома, нередко спровоцированного несколькими

патогенетическими факторами. Критерии диагностики СВИ разработаны Френчем (2004) и Робертсоном (2006) [18; 90]. Критерии диагностики СВИ по Френчу (2004): диагноз СВИ является определенным при наличии у пациента 2 больших критериев (А + Б) или 1 большого и 2 малых критериев.

Большие критерии: А. Парадоксальное (атипичное) развитие оппортунистических инфекций и опухолей у пациентов с эффективной (иммунологически и вирусологически) АРВТ, проявляющееся в виде: локализованного заболевания; избыточной воспалительной реакцией; атипичной воспалительной реакцией в пораженных тканях; прогрессирования органной дисфункции и ухудшения течения ранее существующих заболеваний после достоверного клинического улучшения на фоне этиологического лечения перед началом АРВТ, исключая токсическое действие препаратов. Б. Значительное снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ (РНК ВИЧ) более чем в 10 раз от первоначального количества.

Малые критерии: повышение количества CD4-лимфоцитов в крови после начала АРВТ; усиление иммунного ответа; спонтанное излечение заболевания в условиях продолжения АРВТ.

Критерии диагностики СВИ по Робертсону (2006). Обязательные критерии: ухудшение течения воспалительных заболеваний; временная связь с началом АРВТ; отличие клинических симптомов от ранее выявленных и перенесенных заболеваний или типичное течение перенесенного инфекционного заболевания до начала АРВТ; значительное снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ (РНК ВИЧ) более чем в 10 раз от первоначальной концентрации. Вспомогательные критерии: повышение уровня CD4-лимфоцитов в крови после начала АРВТ (> 25 кл/мкл); подтвержденное по материалам биопсии гранулематозное воспаление или нетипичная избыточная воспалительная реакция в тканях. Следует обратить внимание на связь между началом АРВТ и возникновением заболевания, симптомы которого развиваются в течение первых 3-х месяцев лечения ВИЧ-инфекции. Необходимы условия: клеточное восстановление иммунной системы и вирусологическая эффективность АРВТ, на фоне которого

прогрессирует воспалительный процесс. Несмотря на то, что повышение количества CD4-лимфоцитов – неотъемлемое проявление СВИ, по мнению М. А. French et al. (2004), это не основной критерий диагностики. Восстановление числа CD4-лимфоцитов в крови не всегда является полноценным показателем иммунного статуса. Значительное снижение РНК ВИЧ в плазме является не менее важным индикатором развивающегося СВИ [18].

Синдром восстановления иммунитета на фоне АРВТ связан с активацией микобактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных оппортунистических инфекций. Воспалительный ответ иммунной системы может формироваться не только к жизнеспособным или нежизнеспособным патогенам, но и к резидуальным антигенам. Различают 2 варианта манифестации СВИ: а) развитие воспалительного ответа на латентное, клинически не проявляющее себя до начала АРВТ заболевание; б) «парадоксальное» обострение ранее выявленного и пролеченного заболевания на фоне начала АРВТ [113]. Альтернативной причиной развития оппортунистических инфекций и ухудшения состояния может быть низкая приверженность пациента к АРВТ и развитие лекарственной резистентности [18; 90]. Наличие латентной туберкулезной инфекции является наиболее распространенной причиной развития СВИ (8–50 %) [112; 113; 160; 337; 340]. Выделяют следующие факторы риска развития ТБ-ассоциированного СВИ: короткий временной промежуток между началом противотуберкулезного лечения и АРВТ, низкий исходный уровень CD4-лимфоцитов, высокое содержание РНК ВИЧ в плазме крови, стремительное снижение РНК ВИЧ на фоне АРВТ. Большинство случаев развития ТБ-ассоциированного СВИ (ТБ-СВИ) выявляют в первые 2–3 недели от начала АРВТ, клинически это сопровождается ухудшением состояния пациента или появлением новых клинических и радиологических симптомов, таких как лихорадка, увеличение лимфатических узлов и появление свежих инфильтратов. ТБ-СВИ может также проявляться поражением внеторакальных органов, ЦНС, перикардитом, развитием острого респираторного дистресс-синдрома, дыхательной и острой почечной недостаточностью [18; 112; 191; 346]. По современным клиническим

рекомендациям, присоединять АРВТ следует через 2–8 недель после начала противотуберкулезной химиотерапии у пациентов с количеством CD4 лимфоцитов менее 200 кл/мкл [18; 131; 331; 332; 432].

Частота встречаемости *Mycobacterium avium complex* (MAC) – ассоциированного СВИ около 3,5 % среди пациентов с исходным уровнем CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл. MAC-ассоциированный СВИ развивается у пациентов с выраженной иммуносупрессией на фоне эффективной АРВТ. Клинически синдром проявляется в первые 2–8 недель после начала АРВТ в виде лихорадки, увеличения лимфатических узлов, сопровождающегося болезненностью (69 %). MAC-ассоциированный СВИ обычно протекает в локализованной форме, с возможным вовлечением в патологический процесс мягких тканей и опорно-двигательного аппарата [18; 31]. СВИ, ассоциированный с криптококковой инфекцией, протекает в виде менингита, лимфаденита, пневмонита и локализованных абсцессов. Поражение ЦНС диагностируют в 1,5 % случаев у пациентов, начавших АРВТ, при уровне CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл. Обычно он манифестирует в парадоксальной форме. Примерно 60 % случаев СВИ развивается после первого месяца эффективной АРВТ. Специфические факторы развития криптококк-ассоциированного СВИ включают в себя: назначение АРВТ в короткий промежуток времени после начала лечения криптококковой инфекции, низкое число CD4-лимфоцитов (менее 100 кл/мкл); высокое исходное содержание РНК ВИЧ в плазме крови; высокий титр криптококкового антигена; лейкоцитоз и повышение уровня глюкозы в крови [18; 423].

Пневмоцистная пневмония (ПЦП) – одна из наиболее часто встречающихся оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов. Ухудшение состояния чаще происходит в первые 2–3 недели с момента начала АРВТ и проявляется возвратной лихорадкой, нарастающей гипоксией, свежими легочными инфильтратами на рентгенограмме. Факторы риска развития ПЦП-СВИ: тяжесть течения болезни и развитие гипоксии ($PaO_2 < 70$ mmHg), раннее начало АРВТ, проведение гормональной терапии ПЦП до начала АРВТ

[334]. Поражение кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусом простого герпеса, активация вируса папилломы человека часто являются проявлением СВИ. Опоясывающий герпес при СВИ, как правило, затрагивает не более одной анатомической области [18]. Нередко СВИ проявляется в виде ретинитов, витреитов и увеитов цитомегаловирусной этиологии. Известны случаи развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии на фоне начала АРВТ, протекающей латентно или парадоксально [399].

Поскольку этиологическая связь саркомы Капоши и неходжкинской лимфомы (НХЛ) с вирусными инфекциями (герпесвирус 8 типа и вирус Эпштейна – Барр) [99; 321] неоднократно обсуждалась в ряде источников, считают возможным их возникновение или ухудшение течения опухолевого процесса на фоне начала АРВТ [390]. В последних исследованиях было показано, что СВИ может увеличивать риск возникновения саркомы Капоши и НХЛ у больных ВИЧ-инфекцией, и своевременное начало АРВТ – лучшая стратегия по предотвращению развития этих онкологических заболеваний [288]. После начала АРВТ у некоторых пациентов могут развиваться и аутоиммунные заболевания, такие как болезнь Грейвса и саркоидоз, выступающие в качестве проявлений СВИ. В таких случаях необходимо производить дифференциальную диагностику между саркоидозом и микобактериальным СВИ [18].

Мнения отечественных и зарубежных авторов о прогнозе при развитии СВИ различны [18]. Зарубежные авторы отмечают, что прогноз при развитии СВИ относительно благоприятный [343]. Отечественные исследователи неблагоприятные исходы в начале АРВТ и развитие оппортунистических инфекций и туберкулеза связывают с возможным проявлением СВИ [3; 19; 162; 112; 169; 259]. Летальность на фоне СВИ связывают с особенностями патогена и макроорганизма. Худший прогноз для жизни имеют пациенты с поражениями ЦНС, вызванными *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans* [144]. Различия в мнениях российских и зарубежных ученых объясняются различиями в возможностях и тактике ведения больных с ВИЧ-инфекцией в нашей стране и западными европейскими и североамериканскими странами. Россия находится на

пике эпидемии с ростом заболеваемости, поздним выявлением ВИЧ-инфекции и поздним назначением АРВТ, недостаточным охватом лечения этой категории больных, большим числом пациентов с коморбидными состояниями, включая туберкулез, наркоманию, вирусный гепатит и др. [3; 19; 103; 144; 169; 170]. Совокупность этих факторов дополняет возможность негативного исхода СВИ или способствует его тяжелому течению. В связи с этим, при угрозе развития СВИ нельзя исключать вероятность его неблагоприятного прогноза.

Для профилактики развития СВИ необходимо подвергать пациентов углубленным диагностическим исследованиям с целью выявления латентных и субклинических форм оппортунистических инфекций до начала АРВТ. Также следует своевременно выявлять пациентов с высоким риском развития синдрома, определять оптимальное время назначения и присоединения АРВТ у пациентов с уже имеющимися оппортунистическими инфекциями. В случае коинфекции ТБ и ВИЧ, ВОЗ рекомендует начинать АРВТ вскоре после формирования хорошей переносимости противотуберкулезной терапии, оптимальные сроки составляют не менее 2 недель и не более 8 недель после начала лечения туберкулеза [90; 160]. Важным составляющим ведения пациентов с СВИ является оптимальный подход к лечению ОИ. В случаях легкого течения синдрома возможно назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, при более тяжелом течении, с фебрильной лихорадкой рекомендуется назначение глюкокортикостероидов [385]. Следует помнить, что при некорректном лечении оппортунистических инфекций, сопутствующая гормональная терапия может ухудшить течение заболевания, привести к его генерализации и летальному исходу [18]. В случаях развития СВИ пациентов госпитализируют в специализированный стационар с квалифицированными специалистами. СВИ не всегда требует прерывания АРВТ. Во многом исход зависит от соблюдения баланса между началом АРВТ, лечением вторичных заболеваний и проведением поддерживающей терапии.

Таким образом, основным принципом тактики ведения ВИЧ-инфицированных пациентов является как можно более раннее начало АРВТ, что приводит к уменьшению риска развития СВИ. Начало АРВТ и активация

иммунитета может сопровождаться появлением или усугублением оппортунистических, сопутствующих инфекций и заболеваний, приводящих к неблагоприятным исходам. К категории СВИ относятся те случаи, когда лабораторно подтверждаются подавление вирусной активности и увеличение CD4-лимфоцитов в крови, а ухудшение клиники ВИЧ-инфекции хронологически связано с назначением, изменением схем или возобновлением АРВТ и происходит в течении первых месяцев лечения. Несмотря на то, что имеются четкие критерии СВИ, их не во всех случаях можно проследить из-за полиморфизма клинических проявлений [18]. Вместе с тем, даже в условиях полиморфизма симптомов, при нехарактерных или противоречивых изменениях РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов в крови с учетом сроков начала АРВТ и появления развернутой клиники заболевания, результатов лабораторных исследований, наличия предрасполагающих факторов, исключения имитирующих факторов и причин, можно своевременно заподозрить и диагностировать СВИ.

1.7 Прогнозирование характера течения и исходов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

На сегодняшний день имеется ряд работ, в которых авторы выделяют основные факторы, связанные с неэффективностью основного курса лечения больных туберкулезом и риском развития неблагоприятного исхода заболевания. Хазова Е. Ю. (2012) показала, что факторами, связанными с неблагоприятными исходами туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией на госпитальном этапе являются: социальная дефектность, употребление наркотиков, низкое качество здоровья (наличие вирусных гепатитов, ХОБЛ) [227].

Леоновой О. Н. (2018) выявлены закономерности развития тяжелых и коморбидных форм ВИЧ-инфекции, на основе анализа взаимосвязей между развитием иммуносупрессии, вирусной активностью и клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции, разработан новый метод интегральной оценки состояния больных с коморбидными формами заболеваний. Метод предполагает

расчет интегрального показателя состояния пациента (ИП) по формуле:

$$\text{ИП} = \frac{(1 + N_n) + (1 + \lg_{10} \text{РНК ВИЧ})}{\text{CD4 лимфоциты} \times 0,001}$$

где N_n – количество баллов, полученных от суммирования всех коморбидных состояний и синдромов;

$\lg_{10}$ РНК ВИЧ – вирусная нагрузка, переведенная в десятичный логарифм, CD4 лимфоциты – количество клеток в 1 мкл;

0,001 – адаптирующий коэффициент [104].

Автор предполагает, что предложенный метод позволяет оценить состояние пациента, определить алгоритм его лечения с учетом предварительного прогноза исхода болезни [104].

Олейник А. Ф. (2017) доказано, что длительное инфицирование ВИЧ (более 8 лет) до начала АРВТ является независимым фактором риска развития иммунологической неэффективности среди пациентов, начавших прием антиретровирусных препаратов с уровня CD4+-лимфоцитов более 200 клеток/мл; продемонстрирована зависимость между величиной индекса коморбидности пациента (Charlson) и риска развития иммунологической неэффективности АРВТ [138].

Кубрак Д. Н. (2018) осуществлен детальный анализ взаимосвязи ассоциаций бактерий с микроорганизмами других таксономических групп и частоты летальных исходов коинфекций, вызванных бактериями и их ассоциациями, у больных ВИЧ-инфекцией, создана система балльной оценки риска летальных исходов указанных инфекций. В основу системы положены результаты дискриминантного анализа с расчетом величины стандартизованного канонического коэффициента дискриминантной функции, позволяющего оценить информативность признаков, характеризующих отдельные виды бактериальных инфекций и их ассоциаций у ВИЧ-инфицированных пациентов, а также рассчитать общее количество баллов, отражающее особенности течения процесса у каждого пациента. С учетом полученных результатов, автором разработан

алгоритм оценки риска летальных исходов инфекций, вызванных бактериями и их ассоциациями у больных ВИЧ-инфекцией. В данное исследование автор не включала больных туберкулезом [95].

Батищевой Т. Л. (2017) выделены и классифицированы факторы, имеющие значимое влияние на исход стационарного этапа лечения впервые выявленного ИТЛ. Установлено наличие у общей когорты впервые выявленных больных и социально-сохранных пациентов общих предикторов неблагоприятного исхода: наличие распада легочной ткани, отрыва от лечения, отсутствие адекватной дезинтоксикационной терапии. Для общей когорты больных предикторами неблагоприятного исхода были статус безработного трудоспособного возраста, социальная дезадаптация пациента, наличие дыхательной недостаточности, сопутствующих заболеваний, нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты, в частности – сочетание желудочно-кишечных расстройств и нейротоксических реакций, обусловленных химиотерапией туберкулеза. Для когорты социально-сохранных больных дополнительно предикторами неблагоприятного исхода стационарного лечения были: образовательный ценз пациента, наличие бактериовыделения с МЛУ МБТ; изменение режима химиотерапии и выбор II режима как стартового. Установлено отрицательное влияние величины лейкоцитарного индекса интоксикации (по Кальф – Калифу) выше средних значений нормы через 1 месяц после начала лечения, индекса сдвига лейкоцитов крови Яблучанского выше 1,96 усл. ед., индекса реактивности организма менее 50 ед., ядерного индекса Даштаянца более 1,0 при поступлении на формирование неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения. Разработаны бинарные логит-регрессионные модели прогнозирования исходов стационарного этапа лечения впервые выявленного ИТЛ для общей когорты и социально-сохранных пациентов, на основе модели для общей когорты создана «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких». Автором не проводился анализ факторов, оказывающих влияние на течение и исход ВИЧ-ассоциированного туберкулеза [16].

Ситниковой С. В. (2018) выделены и классифицированы предикторы неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: 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 симптомов 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. Разработана логит-регрессионная модель прогноза и «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией», позволяющая оптимизировать тактику ведения пациентов с учетом индивидуальных клинических и эпидемиологических особенностей. Обосновано использование препарата дезоксирибонуклеат натрия с железом в комплексной терапии пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции до назначения АРВТ, способствовавшего улучшению общего состояния пациента, повышению уровня гемоглобина, нормализации обменных процессов (увеличению содержания общего белка), уменьшению вирусной нагрузки, снижению числа летальных исходов. 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 [185].

Da Silva Escada R. O. et al. (2017), в процессе расчета с помощью модели Кокса установлено, что вероятность летального исхода у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией составляет 13 %, а факторами, ассоциированными с летальным исходом, являются уровень CD4⁺-лимфоцитов менее 50 кл/мкл, наличие дыхательной недостаточности и диссеминированного туберкулеза [366].

В имеющихся работах, как правило, авторы выделяют определенные клинические, либо эпидемиологические, либо психологические факторы, или же комплекс клинико-лабораторных данных, оказывающих влияние на эффективность лечения, отсутствуют сведения о классификации степеней риска, рекомендации нередко носят эмпирический характер. Таким образом, задача прогнозирования характера течения заболевания у больных туберкулезом органов дыхания, в том числе, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, остается не решенной в полном объеме.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, проблема туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией остается весьма актуальной. 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 течения и нередко является одной из ведущих причин смерти пациентов.

В работах отечественных и зарубежных авторов выделен целый ряд признаков, которые могут рассматриваться как факторы, связанные с неблагоприятным исходом сочетанного заболевания: длительность ВИЧ-инфекции свыше 5 лет, генерализация процесса с поражением ЦНС, вовлечение в специфический процесс лимфатической системы, низкий уровень CD4⁺-клеток и высокая вирусная нагрузка, сочетанное поражение 3 и более органов, лекарственная устойчивость МБТ. Неэффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией нередко связывают с низкой приверженностью к лечению данной категории пациентов [389].

Особенностями современного этапа эпидемии ВИЧ-инфекции является вовлечение в эпидемический процесс широких слоев населения, увеличение среднего возраста больных, сопровождающееся накоплением в популяции данной

категории пациентов широкого спектра сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний, требующих одновременного назначения до 10 и более наименований лекарственных средств. Проблема взаимодействия препаратов для базисной терапии ВИЧ-инфекции, туберкулеза, ХОБЛ, артериальной гипертензии, вирусных гепатитов и др. является нерешенной. Имеются ограниченные и неоднозначные сведения о причинах развития, условиях возникновения, клинических проявлениях, частоте развития и исходах синдрома восстановления иммунной системы, ассоциированного с туберкулезом.

Проблема повышения эффективности комбинированной (противотуберкулезной и антиретровирусной) терапии больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией требует более детального рассмотрения, поскольку опыт лечения этой категории больных недостаточен, отсутствуют данные о наиболее рациональных режимах химиотерапии, противоречивы сведения о побочных реакциях и результатах лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований по этой сложной и актуальной теме.

Дальнейшее изменение закономерностей развития эпидемического процесса, обусловленные распространением ВИЧ-ассоциированного туберкулеза определяют целесообразность дальнейших исследований в направлении поиска новых путей повышения эффективности лечения и тактики ведения данной категории пациентов, особенно в регионах с интенсивным распространением коинфекции.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Наше исследование посвящено проблеме повышения эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией на основе дифференцированного подхода к выбору тактики ведения пациентов в зависимости от степени риска неблагоприятного течения заболевания и степени коморбидности.

Работа выполнялась на кафедре фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России) и на кафедре инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России), на базе Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4» (БУЗОО КПТД № 4) и Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области в 2014–2018 гг. Исследование проводили в соответствии с основными направлениями научной деятельности ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Проблема туберкулеза как коморбидного заболевания», номер государственной регистрации АААА-А15-115123110097-3 и ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Исследование осуществляли, руководствуясь основными положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последней редакции (Сеул, Корея, октябрь 2008 г.) и пояснительных записок к параграфам 29 (Вашингтон, 2002 г.) и 30 (Токио, 2004 г.). План исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 107 от 02.10.2018).

Исследование проводили в 6 этапов.

Организационный (I) этап предполагал отбор пациентов (случаев) и распределение их в исследовательские группы. Для этого ретроспективно были проанализированы все случаи стационарного лечения в БУЗОО «КПТД» и БУЗОО «КПТД № 4» за период с 2014 по 2018 гг., выделены 1 036 случаев лечения пациентов с активным туберкулезом, в том числе – 459 случаев с сочетанием активного туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Расчет объема выборки проводили по методике К. А. Отдельновой [149].

Включение случаев в исследование осуществляли с учетом следующих *критериев включения*:

- 1) подтвержденный, в соответствии с приказом Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [139] диагноз активного туберкулеза органов дыхания;
- 2) подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции;
- 3) лечение в стационаре (круглосуточном или дневного пребывания);
- 4) возраст от 18 до 60 лет;
- 5) наличие информированного согласия пациента или его законных представителей на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) возраст моложе 18 лет и старше 60 лет;
- 2) отсутствие информированного согласия пациента или его законных представителей на участие в исследовании;
- 3) отказ от участия в исследовании.

На каждый случай стационарного лечения, включенный в исследование,

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

Все случаи на всех этапах исследования разделены на 2 группы: основную и группу сравнения. На I этапе основную группу составили случаи ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания, группу сравнения – случаи туберкулеза органов дыхания без ВИЧ-инфекции, на остальных этапах основную группу составляли случаи с неблагоприятным течением, группу сравнения – случаи с благоприятным течением заболевания.

Критерии неблагоприятного течения заболевания:

- отсутствие положительной динамики в результате проведенного лечения: сохраняющиеся бактериовыделение и/или полость(и) распада в легочной ткани; отсутствие клинико-рентгенологической динамики – для случаев без бактериовыделения и деструкции легочной ткани;
- летальный исход;
- прогрессирование процесса на фоне лечения.

Критерии благоприятного течения:

- прекращение бактериовыделения;
- закрытие полости распада;
- положительная клинико-рентгенологическая динамика для случаев без бактериовыделения и деструкции легочной ткани.

На II этапе исследования, для решения *первой задачи* исследования проведен анализ социально-демографических, эпидемиологических, клинических особенностей течения и эффективности лечения туберкулеза органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Дизайн открытого ретроспективного сравнительного исследования представлен на рисунке 1.

На III этапе, для решения *второй, третьей, четвертой и шестой* задач, были изучены эпидемиологические, социальные, клинические, иммунологические факторы, связанные с неблагоприятным течением туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией; проведен анализ причин развития, клинических проявлений, эффективности лечения воспалительного синдрома восстановления иммунной системы у больных ВИЧ-инфекцией, ассоциированного с туберкулезом, а также – эффективности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, создана логит-регрессионная модель прогнозирования неблагоприятного течения заболевания и выделены предикторы неблагоприятного течения заболевания у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Дизайн исследования представлен на рисунке 1 (часть 2).

На IV этапе исследования (решение *пятой задачи*) – определяли частоту встречаемости полиморфизма генов цитокинов TNF, IL1a, IL6, их сопряженность и связь с неблагоприятным течением заболевания у больных туберкулезом органов дыхания. Дизайн исследования представлен на рисунке 1 (часть 3).

На V этапе (решение *седьмой задачи*) разработана шкала оценки риска неблагоприятного течения заболевания у коморбидных пациентов, шкала оценки риска низкой приверженности к лечению больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и алгоритм тактики ведения и выбора коррекции комплексной (противотуберкулезной, антиретровирусной, патогенетической) терапии больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией с разной степенью коморбидности и риска неблагоприятного течения заболевания. Дизайн исследования представлен на рисунке 1 (часть 2).

На VI этапе для решения *восьмой* задачи в ходе открытого проспективного сравнительного исследования проведена оценка эффективности внедрения результатов диссертационного исследования в практическую деятельность. Дизайн исследования представлен на рисунке 1 (часть 4).

В работе были использованы: Российская клиническая классификация туберкулеза, утвержденная приказом Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской

Федерации» [139], Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [123], Российская классификация ВИЧ-инфекции В. И. Покровского (2001) [159].

Все пациенты в группах сравнения получали основной курс противотуберкулезной химиотерапии на фоне патогенетического (дезинтоксикационная терапия, витамины, антиоксиданты, гепатопротекторы (по показаниям) и симптоматического лечения в соответствии с основными положениями приказа Минздрава России от 21.03.2003 № 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» [139; 223; 224; 225].

Согласно указанным клиническим рекомендациям, химиотерапию туберкулеза начинали в максимально короткие сроки после установления диагноза. Выбор режима химиотерапии (таблица 1) основывался на данных анамнеза и результатах теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) МБТ. Из анамнестических данных значимыми являлись: сведения о предшествующих курсах лечения и результатах ТЛЧ в предыдущие эпизоды химиотерапии, исходы предыдущего курса лечения, наличие контакта с больными туберкулезом. До получения результатов ТЛЧ уточняли, имеет ли пациент высокий риск МЛУ-туберкулеза [139; 223; 224; 225].

Критерии высокого риска МЛУ-туберкулеза:

- заболевание из достоверного контакта с больным МЛУ-туберкулезом;
- больные туберкулезом, ранее получившие 2 и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза;
- больные с рецидивом туберкулеза или другими случаями повторного лечения, если ранее у них была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину;

- больные с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса, а также с сохранением или появлением бактериовыделения на фоне контролируемого лечения по стандартным режимам химиотерапии [139; 223; 224; 225].

Выбор режима химиотерапии основывался первоначально на результате определения устойчивости возбудителя, полученном молекулярно-генетическими методами (МГМ) – GeneXpert, ПЦР в режиме реального времени, при наличии мутаций в генах МБТ, ответственных за чувствительность к рифампицину (R), пациенту назначали IV стандартный режим химиотерапии до результатов определения ТЛЧ на жидких и/или плотных питательных средах к препаратам основного и резервного ряда. При отсутствии положительного результата ТЛЧ, выбор режима химиотерапии осуществляли на основании риска МЛУ [139; 223; 224; 225]. При наличии показаний в схему лечения включали бедаквилин [14; 280].

Таблица 1 – Режимы химиотерапии туберкулеза

Режимы	Фазы курса химиотерапии	
	интенсивная	фаза продолжения
I	2-3 H R Z E[S]	4*H R / 4*H R E 5**H R E
II	3 Km /Am [Cm] R Z Fq [E] [Pto/Eto]	6 R Z Fq [E] [Pto/Eto]
III	2-3 H R Z E	4*H R 5**H R E
IV	8Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [Km/Am] [E] [Mfx] [Bq]	12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [E] [Mfx]
V	8Cm Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS Bq*** Lzd [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Clr Mp]	12-18 Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS [Lzd] [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Clr Mp]
Сокращения: H – изониазид, R – рифампицин, Rb – рифабутин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Fq –фторхинолон Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – аминосалициловая кислота, Lzd- линезолид, Amx – амоксициллин с клавулановой кислотой, Imp – имипенем с циластатином, Mp – меропенем, Bq - бедаквилин Примечания. ***при туберкулёзном менингоэнцефалите, костно-суставном туберкулёзе и генерализованном туберкулёзе (поражение трех локализаций и более) Bq назначается на 6 месяцев.		

Первоначально, I режим химиотерапии (РХТ) был назначен 566 (54,6 %) больным, II РХТ – 49 (4,7 %), III РХТ – 311 (30,0 %), IV – 109 (10,5 %) пациентам. Коррекцию режима химиотерапии в процессе наблюдения провели 284 (27,4 %) больным: в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии (сохранение бактериовыделения через 90 доз после начала курса лечения) – у 47 (4,5 %) пациентов; в связи с новыми данными о ЛЧ МБТ – у 198 (19,1 %), у 25 (2,4 %) – в связи с особенностями течения и лечения сопутствующих заболеваний, у 12 (1,2 %) – в связи с развитием побочных эффектов на противотуберкулезные препараты.

Антиретровирусную терапию назначали в соответствии с Клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у взрослых» [32] и Федеральными клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [223].

Показания к назначению АРВТ и рекомендуемые сроки ее начала представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показания к назначению АРВТ и предполагаемые сроки ее начала

Количество CD4+лимфоцитов	Рекомендации
Менее 100 клеток/мкл	Начинают лечение туберкулёза. Если пациент его хорошо переносит, как можно раньше (в течение 2–3 нед.) присоединяют АРВТ.
От 100 до 500 клеток/мкл	Начинают лечение туберкулёза. АРВТ присоединяют как можно раньше (в течение первых 2 мес.).
Более 500 клеток/мкл	Начинают лечение туберкулёза, одновременно проводят контроль количества CD4+лимфоцитов. АРВТ назначают вместе с ПТП, если на фоне лечения туберкулёза количество CD4+лимфоцитов становится < 500 клеток/мкл или имеет место прогрессирование туберкулёзного процесса. После завершения терапии туберкулёза АРВТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией с целью профилактики рецидива туберкулёза.

Предпочтительная схема включала: зидовудин (или тенофовир или абакавир) + ламивудин или тенофовир/эмтрицитабин + эфавиренз (в стандартных суточных дозировках) при использовании рифабутина. При использовании рифампицина дозу эфавиренза рекомендовали увеличить до 800 мг/сут., при массе тела пациента > 60 кг.

Альтернативные схемы:

- 3 НИОТ (зидовудин + ламивудин + абакавир) в стандартных дозах при исходном уровне РНК ВИЧ < 100 000 копий/мл.
- 2 НИОТ (зидовудин + ламивудин в стандартных дозах) + невирапин 0,2 г (1 табл.) 1 раз в сут. в течение 14 дней, далее по 0,2 г 2 раза в сут.
- тенофовир (зидовудин) + ламивудин (в стандартных дозах) + ралтегравир (0,4 г × 2 раза/сутки) или долутегравир (0,05 г × 1 раз/сутки) в стандартных дозах при использовании в схеме противотуберкулёзной терапии рифабутина и 0,8 г (2 табл. ралтегравира) или 0,05 г (долутегравир) × 2 раза в сут. при использовании рифампицина.
- у пациентов с предшествующим опытом АРВТ – 2 НИОТ (зидовудин + ламивудин в стандартных дозах) + энфувиртид 90 мкг 2 раза в сутки подкожно или маравирок 0,3 г 2 раза в сут. при использовании в схеме противотуберкулёзной терапии рифабутина и 0,6 г 2 раза в сутки при использовании рифампицина.

Подробная характеристика курса химиотерапии туберкулеза у пациентов в группах сравнения представлена в пп. 3.3, 4.5 особенности антиретровирусной терапии, соответственно – в п. 4.4.

Контроль эффективности комплексной терапии предполагал: лучевое рентгенологическое обследование (обзорная рентгенограмма ОГК и томографическое обследование, МСКТ) проводили в период интенсивной фазы лечения 1 раз в 2 месяца, в фазу продолжения – 1 раз в 3 месяца. Внеочередное обследование проводили по клиническим показаниям.

У больных с туберкулёзом органов дыхания, получающих лечение по I, II, III режиму лечения исследование мокроты проводили в интенсивную фазу

ежемесячно, в фазу продолжения 1 раз в 2 месяца (люминесцентная, или окраска по Цилю-Нильсену, посев на плотные и жидкие среды (из одного образца). По завершению лечения осуществляли культуральное исследование (на плотные/жидкие среды). У больных с туберкулёзом органов дыхания, получающих лечение по IV и V режиму лечения, исследование мокроты проводили в интенсивную фазу ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 4-х последовательных месяцев, в фазу продолжения 1 раз в 2 месяца [139; 223; 224; 225].

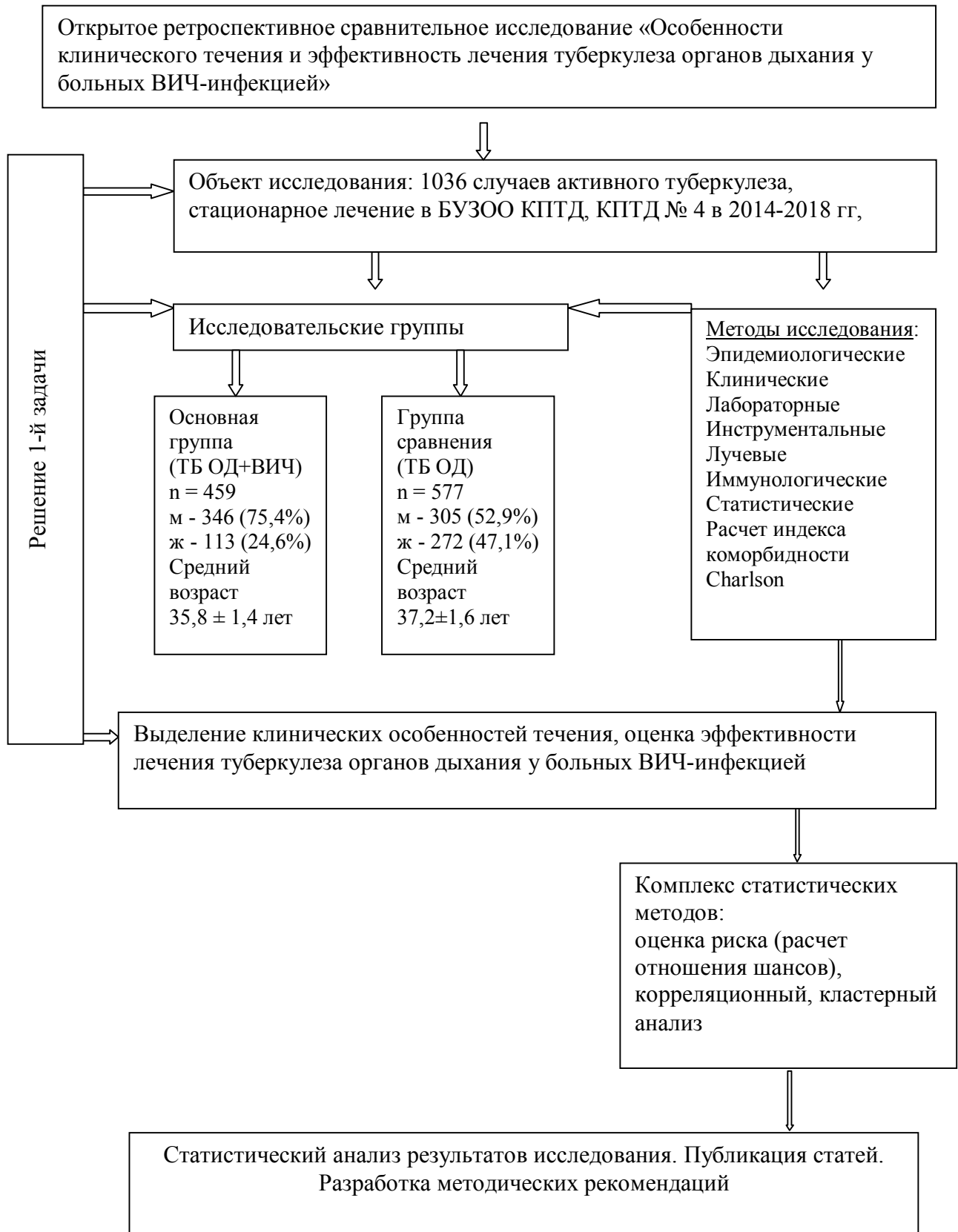


Рисунок 1 – Дизайн исследования, 1 часть

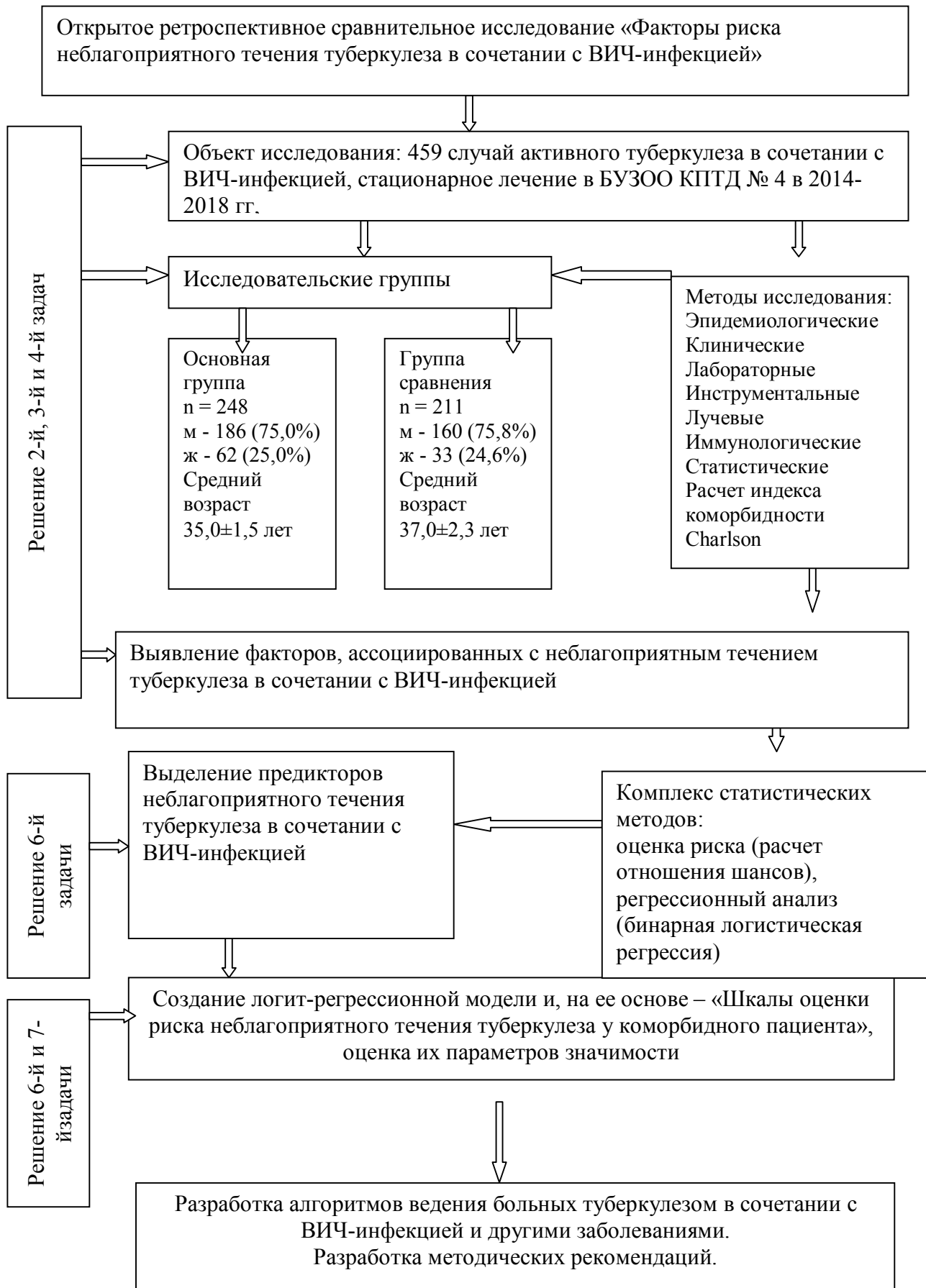


Рисунок 1 – Дизайн исследования, 2 часть

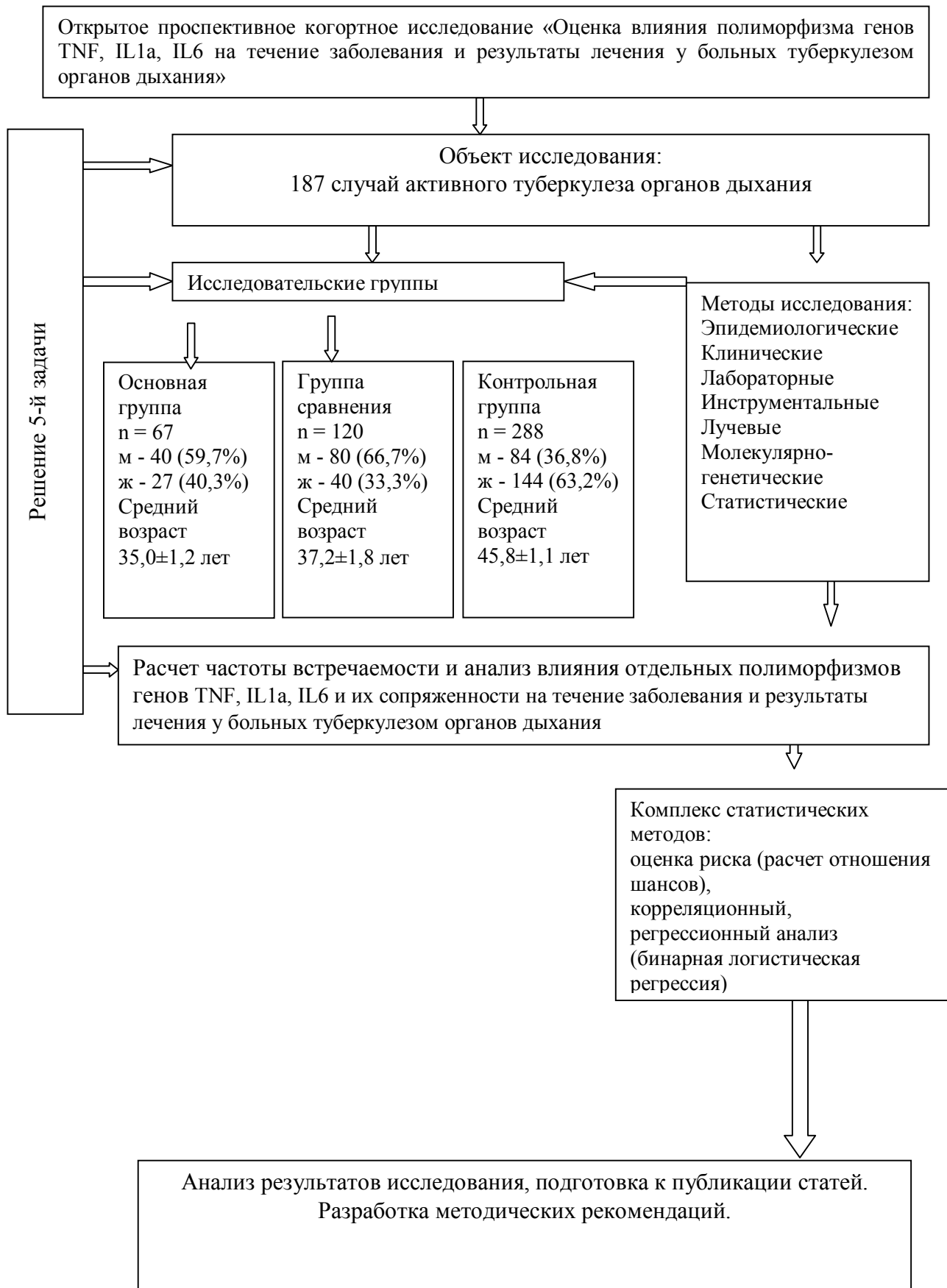


Рисунок 1 – Дизайн исследования, 3 часть



Рисунок 1 – Дизайн исследования, 4 часть

2.2 Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

На *втором этапе* исследования нами были проанализированы 1 036 случаев активного туберкулеза. Основную группу (туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией) составили 459 пациентов: мужчин – 346 (75,4 %), женщин – 113 (24,6 %); средний возраст больных в группе был $(35,8 \pm 1,4)$ лет. В группу сравнения (туберкулез органов дыхания) были включены 577 пациентов: мужчин – 305 (52,9 %), женщин – 272 (47,1 %) ($\chi^2 = 55,527$; $p < 0,001$); средний возраст – $(36,5 \pm 1,6)$ лет ($t = 0,66$, $p = 0,510$). В группе сравнения женщин было на 22,5 % больше.

Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания у пациентов в группах сравнения представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая структура туберкулеза органов дыхания у пациентов в группах сравнения

Клиническая форма туберкулеза	Основная группа (n = 459) абс. (%)	Группа сравнения (n = 577) абс. (%)	χ^2	p
Очаговый туберкулез легких	16 (3,5)	12 (2,1)	1,922	0,166
Инфильтративный туберкулез легких	269 (58,6)	446 (77,3)	110,455	< 0,001
Диссеминированный туберкулез	74 (16,1)	13 (2,3)	63,922	< 0,001
Милиарный туберкулез	18 (3,9)	0	—	—
Казеозная пневмония	16 (3,5)	2 (0,3)	14,756	< 0,001
Кавернозный туберкулез	2 (0,4)	1(0,2)	0,610	0,435
Фиброзно-кавернозный туберкулез	53 (11,5)	15 (2,6)	33,369	< 0,001
Цирротический туберкулез	2 (0,4)	0	—	—
Туберкулезный плеврит	19 (4,1)	2 (0,3)	15,947	< 0,001
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	12 (2,6)	29 (5,0)	3,912	0,048
Туберкулема легких	4 (0,9)	31 (5,4)	14,518	< 0,001
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса, ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 ; при нулевом значении показателя анализ не проводился.				

Как видно из таблицы 1, в группе сравнения достоверно чаще встречался ИТЛ, туберкулема легких, ТВГЛУ (все случаи осложненного течения); у больных в основной группе на 3,2 % чаще наблюдали казеозную пневмонию, только в этой группе зарегистрированы случаи милиарного туберкулеза. Распад легочной ткани установлен у 253 (55,1 %) пациентов основной группы и у 473 (81,9 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 4,777$; $p = 0,029$). Бактериовыделение выявлено у 222 (48,4 %) и 482 (83,5 %) больных ($\chi^2 = 107,876$; $p < 0,001$), в том числе, с МЛУ МБТ – у 169 (36,8 %) и 169 (29,3 %) пациентов ($\chi^2 = 6,594$; $p = 0,011$), соответственно. Сопутствующие заболевания отмечались у 428 (93,2 %) больных в основной группе и 377 (65,3 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 114,922$; $p < 0,001$). Подробная характеристика больных в группах представлена в главе 3, п. 3.1.

Клиническая характеристика больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом

На *третьем этапе* в исследование были включены 459 случаев ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Пациенты в группах сравнения сопоставимы по полу и возрасту: в основной группе было 186 (75,0 %) мужчин и 62 (25,0 %) женщины, средний возраст составил $(35,0 \pm 1,5)$ лет; в группе сравнения – 160 (75,8 %) мужчин и 51 (24,2 %) женщина ($\chi^2 = 0,04$; $p = 0,842$); средний возраст – $(37,0 \pm 2,3)$ лет ($t = 0,73$, $p = 0,467$).

У 36 (14,5 %) пациентов основной группы и у 20 (9,5 %) – в группе сравнения туберкулезный процесс был генерализованным, с поражением 2-х и более органов ($\chi^2 = 2,701$; $p = 0,101$), изолированный туберкулез органов дыхания установлен у 212 (85,5 %) и 191 (90,5) пациентов ($\chi^2 = 2,701$; $p = 0,101$).

В структуре клинических форм туберкулеза как в основной группе, так и в группе сравнения преобладал ИТЛ, составивший 122 (49,2 %) и 147 (69,7 %) случаев, соответственно ($\chi^2 = 19,799$; $p < 0,001$). Диссеминированный туберкулез легких выявлен у 39 (15,7 %) и 35 (16,6 %) больных ($\chi^2 = 2,326$; $p = 0,128$), казеозная пневмония – у 12 (5,7 %) и 4 (1,9 %) ($\chi^2 = 2,125$; $p = 0,145$), ФКТ – у 53 (21,4 %) в основной группе, милиарный туберкулез – у 13 и 5 больных, соответственно. Остальные клинические формы туберкулеза встречались реже.

Распространенные процессы с поражением 2-х и более долей легких наблюдали у 172 (69,4 %) больных в основной группе и у 77 (36,5 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 26,53$; $p < 0,001$). Двусторонний процесс отмечен у 173 (69,8 %) и 102 (48,3 %) пациентов, соответственно ($\chi^2 = 21,772$; $p < 0,001$). Распад легочной ткани подтвержден у 173 (69,8 %) больных в основной группе и у 80 (37,9 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 46,73$; $p < 0,001$). Бактериовыделение установлено у 140 (56,5 %) пациентов в основной группе и у 82 (38,9 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 14,123$; $p < 0,001$). Множественная лекарственная устойчивость МБТ зарегистрирована у 111 (44,7 %) пациентов основной группы и у 58 (27,5 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 14,62$; $p = 0,002$).

Сопутствующие заболевания имели 236 (95,2 %) больных в основной группе и 192 (90,9 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 3,14$; $p = 0,08$). Наиболее часто выявляли вирусные гепатиты В и С – у 179 (72,2 %) и 158 (74,9 %) ($\chi^2 = 1,737$; $p = 0,188$) пациентов, хроническую обструктивную болезнь легких – у 34 (13,7 %) и 22 (10,4 %) ($\chi^2 = 1,147$; $p = 0,285$), язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – у 16 (6,5 %) и 17 (8,1 %) пациентов ($\chi^2 = 0,440$; $p = 0,508$), соответственно. Активными потребителями инъекционных наркотиков были 94 (37,9 %) пациента в основной группе, 60 (28,4 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 4,583$; $p = 0,033$). Подробная характеристика пациентов в группах сравнения на 4 этапе исследования представлена в главе 4, п. 4.1 и п. 4.2.

Клиническая характеристика больных на 4 этапе исследования

На четвертом этапе в исследование были включены 187 пациентов с активным туберкулезом органов дыхания. Основную группу (неблагоприятное течение заболевания) составили 67 пациентов: мужчин – 40 (59,7 %), женщин – 27 (40,3 %); средний возраст больных в группе был $(35,0 \pm 1,2)$ лет. В группу сравнения (благоприятное течение заболевания) включены 120 больных: мужчин 80 (66,7 %), женщин – 40 (33,3 %) ($\chi^2 = 0,907$; $p = 0,341$); средний возраст – $(37,2 \pm 1,8)$ лет ($t = 1,02$, $p = 0,310$). Контрольную группу составили 288 здоровых доноров: 84 (36,8 %) мужчины и 144 (63,2 %) женщины ($\chi^2 = 31,565$; $p < 0,001$), средний возраст $(45,8 \pm 1,1)$ лет ($F = 17,224$; $p < 0,001$).

Среди клинических форм туберкулеза органов дыхания у пациентов в группах сравнения преобладал ИТЛ, выявленный у 52 (77,6 %) и 97 (80,8 %) больных ($\chi^2 = 0,276$; $p = 0,600$), диссеминированный туберкулез легких установлен у 3 (4,5 %) и 14 (11,7 %) больных, казеозную пневмонию наблюдали у 2 пациентов в каждой из групп, ФКТ подтвержден у 4 больных основной группы, в группе сравнения таковые отсутствовали, туберкулезу легких выявили у 6 и 3 пациентов, соответственно. У 53 (79,1 %) пациентов основной группы и у 68 (56,7 %) в группе сравнения зарегистрировано бактериовыделение ($\chi^2 = 9,478$; $p = 0,003$); в том числе, с МЛУ МБТ – у 42 (62,7 %) и у 41 (34,7 %) больного, соответственно ($\chi^2 = 14,167$; $p < 0,001$). Распад легочной ткани наблюдали у 65 (97,0 %) пациентов основной группы и у 60 (50,0 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 42,881$; $p < 0,001$). Подробная характеристика пациентов в группах сравнения, оценка эффективности противотуберкулезной химиотерапии представлена в главе 5.

Клиническая характеристика больных на 6 этапе исследования

Эффективность внедрения полученных результатов оценивали на 6 этапе, в открытом проспективном сравнительном исследовании (дизайн исследования отражен на рисунке 4), в которое включили 120 случаев активного туберкулеза органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Пациентов рандомизировали в 2 группы, методом конвертов, с учетом возраста, пола, клинической формы туберкулеза, наличия/отсутствия полостей распада и бактериовыделения, характера лекарственной устойчивости МБТ. В 1-ю (основную) группу включили 60 пациентов – 40 (75,0 %) мужчин, 20 (25,0 %) женщин, средний возраст ($35,7 \pm 1,5$) лет, во 2-ю (группа сравнения) – 60 больных (40 (75,0 %) мужчин, 20 (25,0 %) женщин ($\chi^2 = 0,000$; $p = 1,000$), средний возраст ($35,5 \pm 1,8$) лет ($t = 0,09$, $p = 0,932$).

Характеристика туберкулезного процесса у больных в группах сравнения представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика туберкулезного процесса у больных в группе сравнения, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 60)	2-я группа (n = 60)	χ^2	p
Клиническая форма туберкулеза				
Инфильтративный туберкулез легких	42 (70,0)	46 (76,7)	0,682	0,409
Диссеминированный туберкулез легких	18 (30,0)	14 (23,3)		
Распространенность процесса				
Односторонний	22 (36,7)	21 (35,0)	0,036	0,856
Двусторонний	38 (63,3)	39 (65,0)		
Другие характеристики				
Распад легочной ткани	22 (36,7)	21 (35,0)	0,036	0,856
МБТ (+)	30 (50,0)	28 (46,7 %)	0,133	0,715
МЛУ МБТ	15 (25 %)	14 (23,3)	0,045	0,832
Полирезистентность	3 (5,0)	2 (3,3)	0,209	0,648**
ШЛУ МБТ	3 (5,0)	4 (6,7)	0,152	0,697**
Примечания: ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2 × 2.				

Как видно из данных, представленных в таблице 4, значимых различий характеристик туберкулезного процесса в группах сравнения не выявлено. Как в 1-й группе, так и во 2-й преобладал ИТЛ, составивший 70,0 % и 76,7 %, соответственно ($p = 0,409$). Диссеминированный туберкулез отмечен у 30,0 % и 23,3 % больных ($p = 0,409$). Двустороннюю локализацию процесса наблюдали у 63,3 % и 65,0 %, односторонние – у 36,7 % и 35,0 % пациентов ($p = 0,856$). Распад легочной ткани установлен у 36,7 % и 35,0 % ($p = 0,856$), бактериовыделение зарегистрировано у 50,0 % и 46,7 % человек ($p = 0,715$). Множественная лекарственная устойчивость МБТ выявлена у 25,0 % и 23,3 % больных ($p = 0,832$), полирезистентность – у 5,0 % и 3,3 % ($p = 0,648$), ШЛУ МБТ – у 5,0 % и 6,7 % пациентов ($p = 0,697$).

Стадии ВИЧ-инфекции у пациентов в группах сравнения отражены в таблице 5.

Таблица 5 – Стадии ВИЧ-инфекции у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Стадия ВИЧ-инфекции	1-я группа (n = 60)	2-я группа (n = 60)	χ^2	p
2 В	15 (25,0)	16 (26,7)	0,043	0,835
3	8 (13,3)	7 (11,7)	0,076	0,783*
4 А	30 (50,0)	31 (51,7)	0,033	0,856
4 Б	7 (11,7)	6 (10,0)	0,086	0,769*
Примечание: * χ^2 поправкой Йейтса.				

По частоте встречаемости отдельных стадий ВИЧ-инфекции в группах сравнения значимых различий не выявлено: чаще всего наблюдали 4А стадию – у 50,0 % и 51,7 % пациентов ($p = 0,856$), 2В стадия установлена у 25,0 % и 26,7 % больных ($p = 0,835$), 3 стадия – у 13,3 % и 11,7 % ($p = 0,783$), 4Б – у 11,7 % и 10 % ($p = 0,769$).

Сопутствующие заболевания у пациентов в группах сравнения представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Сопутствующие заболевания у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 60)	2-я группа (n = 60)	χ^2	p
ХОБЛ	12 (20,0)	10 (16,7)	0,223	0,683
Анемия	3 (5,0)	4 (6,7)	0,152	0,697**
Хронический гастрит	5 (8,3)	4 (6,7)	0,120	0,729**
Язвенная болезнь желудка	3 (5,0)	2 (3,3)	0,209	0,648
Кардиомиопатия	2 (3,3)	2 (3,3)	0,000	1,000**
Адгезивный перикардит	2 (3,3)	2 (3,3)	0,000	1,000**
Хронический вирусный гепатит В	4 (6,7)	5 (8,7)	0,120	0,729**
Хронический вирусный гепатит С	38 (63,3)	32 (53,3)	1,234	0,267
Хронический вирусный гепатит В + С	6 (10,0)	8 (13,3)	0,323	0,520*
Сопутствующие заболевания, всего	50 (83,3)	48 (80,0)	0,223	0,683
Примечание: * χ^2 поправкой Йейтса, ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 .				

Как видно из данных таблицы, сопутствующие заболевания имели 83,3 % и 80,0 % пациентов в исследовательских группах ($p = 0,683$). Достоверных различий в частоте встречаемости отдельных видов соматической и инфекционной патологии в группах сравнения не выявлено. В 1-й группе несколько чаще выявляли ХОБЛ, хронический гастрит, язвенную болезнь желудка, хронический вирусный гепатит С (в том числе, в сочетании с гепатитом В). Во 2-й группе чаще наблюдали анемию, хронический вирусный гепатит В. Кардиомиопатии и адгезивный перикардит встречались с одинаковой частотой в каждой из групп.

Все пациенты в группах сравнения получали основной курс противотуберкулезной химиотерапии на фоне патогенетического (дезинтоксикационная терапия, витамины, антиоксиданты, гепатопротекторы (по показаниям) и симптоматического лечения в соответствии с основными положениями приказа Минздрава России от 21.03.2003 № 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» [139; 223; 224; 225].

Режимы химиотерапии туберкулеза, назначенные пациентам в группах сравнения, представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Режимы химиотерапии в группах сравнения, абс. (%)

Режим химиотерапии	1-я группа (n = 60)	2-я группа (n = 60)	χ^2	p
I	9 (15,0)	8 (13,3)	0,069	0,794*
II	3 (5,0)	2 (3,3)	0,209	0,648**
III	30 (50,0)	32 (53,3)	0,133	0,715
IV стандартный	5 (8,3)	5 (8,3)	0,000	1,000*
IV индивидуал.	10 (16,7)	9 (15,0)	0,063	0,803*
V	3 (5,0)	4 (6,7)	0,152	0,697**
Примечание: * χ^2 поправкой Йейтса, ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2 × 2.				

Как следует из данных, представленных в таблице, значимых различий в частоте назначения отдельных режимов химиотерапии туберкулеза пациентам исследовательских групп не выявлено. В 1-й группе пациентов несколько чаще регистрировали на лечение по схеме I, II, IV индивидуализированного режимов, во 2-й – чаще определяли III и V режимы.

Антиретровирусную терапию (АРВТ) назначали в соответствии с Клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у взрослых» [32]. АРВТ была назначена 39 (65,0 %) пациентам в 1-й группе и 37 (61,7 %) – во 2-й ($\chi^2 = 0,144$; $p = 0,705$). Более подробная характеристика больных и особенностей терапии представлена в Главе 7.

2.3 Методы исследования

Клинические методы обследования. 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 истории 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), определяли противопоказания к назначению отдельных противотуберкулезных препаратов, объем симптоматической и патогенетической терапии.

Диагноз туберкулеза устанавливался в соответствии с Клинической классификацией туберкулеза, представленной в тексте приказа Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации» [139]. Формулировка диагноза включала указание на нозологическую форму туберкулеза, локализацию, фазу процесса, наличие бактериовыделения, наличие лекарственной устойчивости, осложнения. Всем пациентам, включенным в исследование, диагноз туберкулеза подтвержден на врачебной комиссии БУЗОО КПТД № 4.

Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливали в соответствии с Российской классификацией ВИЧ-инфекции (В. И. Покровский, 2001) [159; 166]. Формулировка диагноза включала стадию, фазу заболевания (ремиссия, прогрессирование), наличие вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций, осложнения.

Расчет индекса коморбидности осуществляли по методике М. Е. Charlson (1987). Индекс коморбидности Charlson [262] предложен авторами специально для оценки прогноза больных с длительными сроками наблюдения. Он представляет собой балльную систему оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям (таблица 8), а также добавляется один балл на каждые 10 лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (то есть 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла, и т. д.).

Таблица 8 – Балльная оценка наличия сопутствующих заболеваний при расчете индекса коморбидности Charlson

Сопутствующее заболевание	Балл
Инфаркт миокарда	1
Сердечная недостаточность	1
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1
Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хронические неспецифические заболевания легких	1
Коллагенозы	1
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Сахарный диабет без конечечно-органных поражений	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией	2
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 3 мг %	2
Сахарный диабет с поражениями внутренних органов и/или нижних конечностей	2
Злокачественные опухоли без метастазов	2
Острый и хронический лимфо- или миелолейкоз	2
Лимфомы	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	3
СПИД (поздние стадии ВИЧ-инфекции)	6

При расчете величины индекса необходимо вычислить общую сумму баллов для каждого пациента в зависимости от наличия того, или иного заболевания, перечисленного в таблице 9 [262].

Таблица 9 – Прогноз 10-летней выживаемости пациентов в зависимости от величины индекса коморбидности по Charlson

Сумма баллов	10-летняя выживаемость пациентов (%)
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21

Рентгено-томографическое обследование больных проводилось на аппаратах РУМ-20М с УРИ (усилитель рентгеновского изображения), РДК-50 с УРИ, «Компакт-диагност-1» (Phillips). Использовали полипозиционную рентгенографию органов грудной клетки, томографию легких, мультиспиральную компьютерную томографию. Исследования проводились на базе рентгенологических отделений БУЗОО «КПТД № 4» и БУЗОО «КПТД».

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 [139; 222].

Бактериоскопическое исследование материала проводилось в клинической лаборатории БУЗОО «КПТД № 4», БУЗОО «КПТД». Культуральное и молекулярно-генетическое исследование – в бактериологической лаборатории

БУЗОО «КПТД». При посевах на плотные питательные среды появление колоний МБТ в срок до 30 дней оценивали как быстрый рост, свыше 30 дней – как медленный. Оценка массивности роста проводилась по следующей схеме: до 20 КОЕ МБТ – скудный, 20–100 КОЕ – умеренный, свыше 100 – обильный. Высокой жизнеспособностью характеризовались МБТ, культуры которых давали рост в течение 30 суток (от начала посева мокроты) с числом КОЕ более 100; низкой жизнеспособностью обладали МБТ, растущие свыше 30 суток и количеством КОЕ менее 20 [139; 222].

Тест на лекарственную устойчивость (ЛУ) МБТ проводили 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 оценивали как полирезистентность; штаммы, обладающие ЛУ одновременно к изониазиду и рифампицину, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам, обозначали как штаммы с множественной лекарственной устойчивостью; штаммы, устойчивые к изониазиду, рифампицину, и хотя бы к одному резервному аминогликозиду (канамицин, амикацин) или полипептиду (капреомицин), а также – одному из фторхинолонов (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) – как штаммы с широкой лекарственной устойчивостью. Первичная ЛУ определялась как устойчивость, обнаруженная у МБТ, выделенных от больного, ранее не принимавшего противотуберкулезные препараты (ПТП) или принимавшего их менее 4-х недель. Вторичная ЛУ – как устойчивость выявленная у пациента, принимавшего ПТП более 4 недель [139; 222].

Общеклинические методы исследования. 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), иммунорегуляторного индекса (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 по Дижону 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).

Диагностика вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций. Выявление вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций осуществляли в лаборатории бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (БУЗОО «ЦПБСИЗ») г. Омска.

Диагностика вирусного гепатита В включала определение HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HBc, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также выделение ДНК вируса гепатита В с помощью полимеразной цепной реакции [142].

Диагноз вирусного гепатита С подтверждали обнаружением в сыворотке крови маркеров методом ИФА: наличие anti-HCV IgG. Для подтверждения положительного результата обязательным являлось определение антител к индивидуальным белкам вируса гепатита С (core, NS3, NS4, NS5), а также – количественное определение РНК вируса методом ПЦР [143].

Для диагностики ВПГ-инфекции использовали микроскопическое исследование, выделение и идентификация вируса в культуре клеток, выявление антигенов (АГ) или ДНК возбудителя, определение специфических антител. Материалом для исследования были содержимое пузырьков/везикул со слизистых оболочек и кожи половых органов, мазки (соскобы) со слизистых оболочек цервикального канала, уретры (при отсутствии видимых пузырьковых высыпаний или эрозивно-язвенных поражений) – выявление ДНК; сыворотка крови, спинномозговая жидкость (по показаниям). Для выявления антител (АТ) к ВПГ разных классов IgA, IgG, IgM, суммарных к антигенам ВПГ обоих типов или

типоспецифичных, применяют методы РНИФ или ИФА, для определения авидности АТ IgG – метод ИФА. Обнаружение вирусоспецифических АТ IgM может свидетельствовать о первичной инфекции, реже – о реактивации или реинфекции, выявление АТ-ВПГ IgA – об активности инфекционного процесса (затяжное течение при дебюте герпетической инфекции, реинфекции или реактивации). Выявление ДНК ВПГ свидетельствует о наличии активной (репликативной) стадии вирусной инфекции с учетом выраженности клинических проявлений [125].

Диагностика цитомегаловирусной инфекции включала микроскопические исследования, выявление возбудителя в культуре клеток, обнаружение антигенов или ДНК, определение АТ IgM, IgA, IgG, авидности АТ IgG. Материалом для исследования служили кровь (сыворотка, плазма), лейкоциты крови, моча, слюна, спинномозговая жидкость. Для обнаружения АГ вируса в слюне и моче используют метод РИФ, по количеству светящихся клеток можно приблизительно оценить интенсивность выделения вируса. В связи с персистенцией ЦМВ обнаружение АГ не указывает на активность инфекционного процесса, для ее оценки требуются дополнительные исследования – выявление отдельных АГ вируса (p55, pp65 и др.). При проведении микроскопического исследования (световая микроскопия) основными морфологическими признаками ЦМВИ являются гигантские клетки с внутриядерными включениями (цитомегалы). Их можно обнаружить в эпителии почечных канальцев, желчных протоках, выводных протоках слюнных желез, поджелудочной железы, ткани легких, клетках глии, нейронах, эндотелиоцитах. Наличие таких клеток указывает на репродукцию вируса, однако они обнаруживаются не во всех случаях активной инфекции. Диагностическая чувствительность метода не превышает 50 %. Для определения АТ-ЦМВ обычно используют метод ИФА. Наличие АТ IgM свидетельствует в пользу острой инфекции или реактивации. Выявление АТ IgG имеет низкое диагностическое значение. Диагностическую ценность теста повышает определение авидности АТ IgG: выявление низкоавидных АТ IgG свидетельствует о текущей или недавно перенесенной ЦМВИ, снижение индекса

авидности возможно и при реактивации [50; 62; 72; 109]. Обнаружение высокоавидных АТ позволяет исключить первичную инфекцию, однако реактивация может протекать при наличии высокоавидных АТ, что подтверждается обнаружением ЦМВ, его АГ («ранних белков») или ДНК, а также выявлением АТ IgA [125].

Диагностика ВЭБ-инфекции включала выявление ДНК и АГ возбудителя, определение АТ к антигенам вируса Эпштейна – Барр в крови. Материалом для исследования служили кровь, плазма крови, лимфоциты или лейкоциты, мокрота, моча, слюна, СМЖ, соскобы из зева, смывы из носоглотки – выявление ДНК, определение АГ; сыворотка крови – определение АТ. Наличие ДНК ВЭБ в плазме крови и СМЖ подтверждает активное течение инфекции. При обнаружении АТ IgM к вирусу Эпштейна – Барр в крови можно делать заключение об остром характере течения инфекции, в случае выявления низкоавидных, «ранних» АТ IgG – о реактивации вируса [62; 72; 109]. Использование метода иммуноблота для определения АТ класса IgM и IgG к отдельным белкам дает дополнительную информацию о фазе течения инфекции. Выявление белка VCA 125 указывает на раннюю фазу течения инфекции. В период разгара течения инфекции и на этапе завершения острого процесса появляются VCA 19. О поздней фазе течения инфекции свидетельствует обнаружение высокоспецифичного маркера VCA 22, который выявляется одиночно или совместно с EBNA-1 (p79). Последний белок длительно присутствует у лиц, переболевших инфекцией, и убедительно свидетельствует о перенесенной инфекции. Отмечается частое присутствие IgM-p45 и IgM-p79 при активном процессе, IgM-p43 и IgG-p27 коррелирует с тяжестью течения инфекции, а выявление IgM-p65, IgM-p33 – с наличием гепато- и спленомегалии. Для выявления антигенов ВЭБ в разнообразных пробах биоматериала могут быть использованы методы РИФ и РНИФ. Применение этой диагностики обеспечивает 100 % обнаружения специфического маркера ВЭБ в лимфоцитах, однако при хроническом течении болезни возможны отрицательные результаты [158]. Использование иммуноцитохимии или иммуногистохимии для выявления антигенов ВЭБ используют для диагностики ВЭБ-ассоциированных

опухолей. Выявление ДНК при диагностике ВЭБ может быть проведено в качественном или количественном формате. Определение ДНК ВЭБ проводят в различных биологических материалах: соскобах со слизистых оболочек, плазме, СМЖ и др. Наибольшее значение имеет обнаружение ДНК (особенно определение вирусной нагрузки) в плазме крови либо в соскобе ткани, взятой из носоглоточного кольца в раннем периоде заболевания. Количественное определение ДНК вируса Эпштейна – Барр в крови дает возможность отличить носительство (низкая концентрация вируса) от проявлений инфекционного процесса с активным размножением ВЭБ [34; 55; 65; 125; 126].

Для подтверждения диагноза токсоплазмоза визуальное выявление возбудителя с использованием микроскопии, выделение возбудителя в культуре клеток, обнаружение АГ или ДНК возбудителя, определение специфических АТ к АГ токсоплазмы в сыворотке крови, спинномозговой жидкости, пунктате лимфатических узлов. В этих случаях диагностическое значение имеет присутствие АТ-токсо IgG в крови в высоких и средних титрах (или их нарастание в динамике). Обнаружение в сыворотке крови АТ-токсо без определения их титра позволяет судить лишь об инфицировании и не может быть рекомендовано для подтверждения диагноза. При церебральном токсоплазмозе у больных ВИЧ-инфекцией клиническая чувствительность обнаружения АТ IgM в крови и АТ IgG в СМЖ очень низкая. АТ IgM в крови выявляют редко (только при свежем инфицировании, что бывает лишь в 1–2 % случаев), АТ IgG в СМЖ определяют не более чем в 5 % случаев. Диагностическое значение имеет наличие специфических АТ IgG в крови в высоких и средних титрах (или их нарастание в динамике). Однако на фоне очень глубокого подавления иммунитета примерно у 5 % пациентов эти АТ не обнаруживаются. Тем не менее, отрицательный результат исследования или низкие титры АТ IgG не исключают диагноза церебрального токсоплазмоза и не должны быть причиной отказа от начала эмпирического лечения. Использование ПЦР в диагностике церебрального токсоплазмоза продемонстрировало, что диагностическая чувствительность определения ДНК *T. gondii* в СМЖ составляет 30 % при 100 % специфичности

[72; 84; 109; 144; 342].

Диагностика криптококкоза включала визуальное выявление микроорганизма с использованием микроскопии, посев биологического материала с дальнейшей культуральной и биохимической идентификацией патогена, выявление АГ или ДНК *C. neoformans*, обнаружение АТ к *C. neoformans* в СМЖ, биоптатах костного мозга, мокроте, моче, сыворотке/плазме крови, материале из очагов поражения кожи. Для определения специфических АТ к *C. neoformans* (суммарных или отдельных классов) применяют методы ИФА и РНИФ. Титры АТ при криптококкозе бывают достаточно высокими – 1 : 1 000 и выше. У больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с выраженным иммунодефицитом (СПИД) определение АТ не всегда бывает эффективным. Высокую диагностическую значимость имеет обнаружение ДНК криптококка методом ПЦР в СМЖ и других биологических жидкостях. Выявление специфического фрагмента ДНК *C. neoformans* позволяет при однократном тестировании подтвердить клинический диагноз криптококкоза. Метод ПЦР позволяет выявлять ДНК *C. neoformans* var. *neoformans* и ДНК *C. neoformans* var. *gattii*, идентифицировать штаммы с одинаковой диагностической чувствительностью [72; 84; 109; 144; 275].

Для диагностики микозов использовали визуальное выявление бластоспор и псевдомицелия дрожжеподобных грибов с использованием микроскопии, выделение культуры *Candida* с видовой идентификацией, выявление ДНК *C. albicans* и других видов рода *Candida* в мазках со слизистых оболочек, мокроте, спинномозговой жидкости [72; 84; 109; 144; 343].

Диагностика микоплазменной инфекции включала культуральное исследование, обнаружение ДНК *M. pneumoniae*, обнаружение специфических АТ к *M. pneumoniae*. Материалом для исследования были мазки из носоглотки и ротоглотки – выявление ДНК микроорганизмов (поражение верхних дыхательных путей); мокрота, плевральная жидкость, аспираты из зева и трахеи, бронхоальвеолярная лаважная жидкость – выявление ДНК микроорганизмов (поражение нижних дыхательных путей), сыворотка крови. Для обнаружения специфических АТ к *M. pneumoniae* применяют ИФА (качественные,

полуколичественные и количественные тесты), МИФ (реакция микроиммунофлюоресценции). Наиболее чувствительным является выявление АТ при применении МИФ, позволяющее идентифицировать специфические иммуноглобулины G, A и M. С целью исключения ложноположительных результатов обнаружения IgM, этот показатель определяют после обнаружения повышенного уровня IgG. При таких исследованиях наибольшую специфичность имеют количественные тесты с одновременным исследованием двух образцов крови, взятых в динамике с интервалом в 3–4 недели (парные сыворотки) [72; 84; 109; 144; 334].

Диагностика хламидийной инфекции включала культуральное исследование, обнаружение ДНК *Cl. pneumoniae*, обнаружение АГ *Cl. pneumoniae*, обнаружение специфических АТ к *Cl. pneumoniae*. Материалом для исследования служили мокрота, плевральная жидкость, аспираты из зева и трахеи, бронхоальвеолярная лаважная жидкость, сыворотка крови. Для обнаружения АГ *Cl. pneumoniae* применяют методы МФА (РИФ), ИФА. Диагностическая ценность этих исследований невелика. Для обнаружения специфических АТ к *Cl. pneumoniae* применяют ИФА (качественные, полуколичественные и количественные тесты, позволяющие идентифицировать специфические иммуноглобулины G, A и M. С целью исключения ложноположительных результатов обнаружения IgM, этот показатель определяют после обнаружения повышенного уровня IgG. При таких исследованиях наибольшую специфичность имеют количественные тесты с одновременным исследованием двух образцов крови, взятых в динамике с интервалом 3–4 недели (парные сыворотки). С целью быстрой этиологической диагностики используется выявление ДНК микроорганизмов методом ПЦР [72; 84; 109; 144].

Все больные ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами и др. инфекционными заболеваниями в противотуберкулезном стационаре были осмотрены врачом-инфекционистом.

Молекулярно-генетические методы. Качественную ПЦР ДНК ВИЧ проводили с использованием отечественной тест-системы «Ампли Сенс

ДНК-ВИЧ-96 М» и коммерческой тест-системы фирмы «Roche» – «Amplicor HIV-1 Monitor test». Исследование включало выделение лимфоцитов и ДНК из лимфоцитов, ПЦР «Термоциклер PERKIN LMed», детекцию продуктов ПЦР ферментно-гибридизационным методом.

Для количественного определения РНК ВИЧ использовалась плазма крови. Образцы крови отбирались в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Плазму крови отделяли центрифугированием при 1 500g в течение 20 минут. Образцы плазмы до проведения исследования замораживали при температуре -70°C . Анализ выполнялся с помощью тест-системы для количественного определения РНК ВИЧ-1 «COBAS AmpliPrep/COBAS TagMan HIV-1 Test, v2.0» (Roche Molecular Systems, Inc., USA). Получение очищенных препаратов РНК выполнялось на аппарате для автоматической пробоподготовки COBAS AmpliPrep, обратная транскрипция, амплификация и детекция результата на анализаторе COBAS TagMan. Диапазон линейности теста составлял от 50 до 106 копий/мл.

Определение полиморфизма генов цитокинов. В работе были использованы реактивы: Tween 20 (“Serva”, USA), SDS, Tris-base (ICN, USA), акриламид (ICN, USA), N,N- метилен бисакриламид (ICN, USA), ПСА (Sigma), ТЭМЕД (Reanal). Ферменты: Таq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Все остальные реактивы: KCl, MgCl_2 , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, ЭДТА, NaCl, NaAc, NaOH, HCl были отечественного производства и имели категорию не ниже осч. Дезоксинуклеотидтрифосфаты (dNTP) и олигонуклеотидные праймеры (таблица 10) синтезированы в ИХБФМ СОРАН.

Выделение ДНК проводили с помощью фенол-хлороформной экстракции по методу Т. Маниатис с соавт. (1984). Для выделения ДНК использовали метод фенол – хлороформной экстракции. Пробирки с клиническими образцами (лейкоцитарная масса или буккальный эпителий) центрифугировали на 14 тыс. оборотов/мин 15 минут. Осадок ресуспендировали в 300 мкл раствора № 1 (100 mM Tris HCl pH = 8,0; 10 mM EDTA, 100 mM NaCl). Добавляли 50 мкл раствора № 2 (10 % додецил сульфат натрия (SDS) и 10 мкл протеиназы К (10 мг/мл). Хорошо перемешивали и инкубировали 1 час при 55°C . Добавляли

200 мкл фенола, уравновешенного ТЕ и 200 мкл хлороформа. Интенсивно перемешивали и центрифугировали 10 мин на максимальной скорости (14 т.о./мин). Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку, не трогая нижнюю и интерфазу. Добавляли 400 мкл хлороформа. Перемешивали и центрифугировали 5 мин на максимальной скорости (14 т.о./мин). Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку. Добавляли 10 мкл ЛПААГ, 40 мкл 3М АсНа pH5.4, 800 мкл EtOH, тщательно перемешивали. Инкубировали ночь на -20°C . Центрифугировали 15 мин на максимальной скорости (14 т.о./мин). Супернатант удаляли, к осадку добавляли 400 мкл 75 % EtOH. Инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Отбирали супернатант, следя за тем, чтобы осадок остался в пробирке. Сушили пробирки с открытыми крышками в термостате для микропробирок при 37°C в течение 15 мин. К осадку добавляли 100 мкл дистиллированной воды и прогревали при 65°C 10 минут.

Генотипирование однонуклеотидных замен в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Генотипирование однонуклеотидных замен в генах IL1a (rs1800587) TNF (rs1800629), проводили методом генотипирования однонуклеотидных замен в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. На рисунке 6 (а, б, в) представлены результаты, полученные с помощью Real-time PCR, иллюстрирующие вид кинетических кривых для каждого из генотипов гена (графики приведены для TNFa; остальные – подобно). Важным критерием достоверности генотипирования служила кластеризация генотипов в группы, строившаяся на основе показателей интенсивности флюоресценции (в относительных единицах флюоресценции – RFU) (рисунок 5).

Каждый образец амплифицировался с использованием пары праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3'-конце и разные флюоресцентные красители (FAM либо R6G) на 5'-конце. Структуры праймеров и зондов приведены в таблице 10. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40–100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера; по 100–200 нМ

Taqman-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ-ные dNTP, амплификационный буфер термостабильную Taq-полимеразу – 0,5 ед.акт./реакц.

Таблица 10 – Структуры праймеров и зондов, используемых для генотипирования в режиме реального времени методом конкурирующих TaqMan-зондов

Локус	Праймеры	Зонды
TNF (rs1800629)	U 5'- TTCCGAGGGGGGTCTTCTG -3' R 5'- GTTCTATCTTTTTCCTGCATCCTGT - 3'	5'R6G- CCCGTCCCCATGCCC -BHQ- 3' 5'FAM- CCCGTCCTCATGCCC -BHQ- 3'
IL1a (rs1800587)	U 5'-acattcatttgctaagagtctggtg-3' R 5'- CTAAGTTTGGGAATGGAGATTG-3'	5'- R6G -CCTTCAATGGTGTTCCTG- BHQ -3' 5'- FAM- CTTCAATGATGTTGCCTG- BHQ -3'
rs1800796 гена <i>IL-6</i>	5'-aggaagagtgggtctgcttct-3' 5'-TGGGGCTGATTGGAAACCT-3'	5'-R6G-CTTTAGCATCGCAAGACA- BHQ-3'

ПЦР проводилась в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96 °С; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 96 °С – 8", отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60 °С – 35" (каждый шаг сопровождался регистрацией флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флюоресценции флюорофоров FAM и R6G).

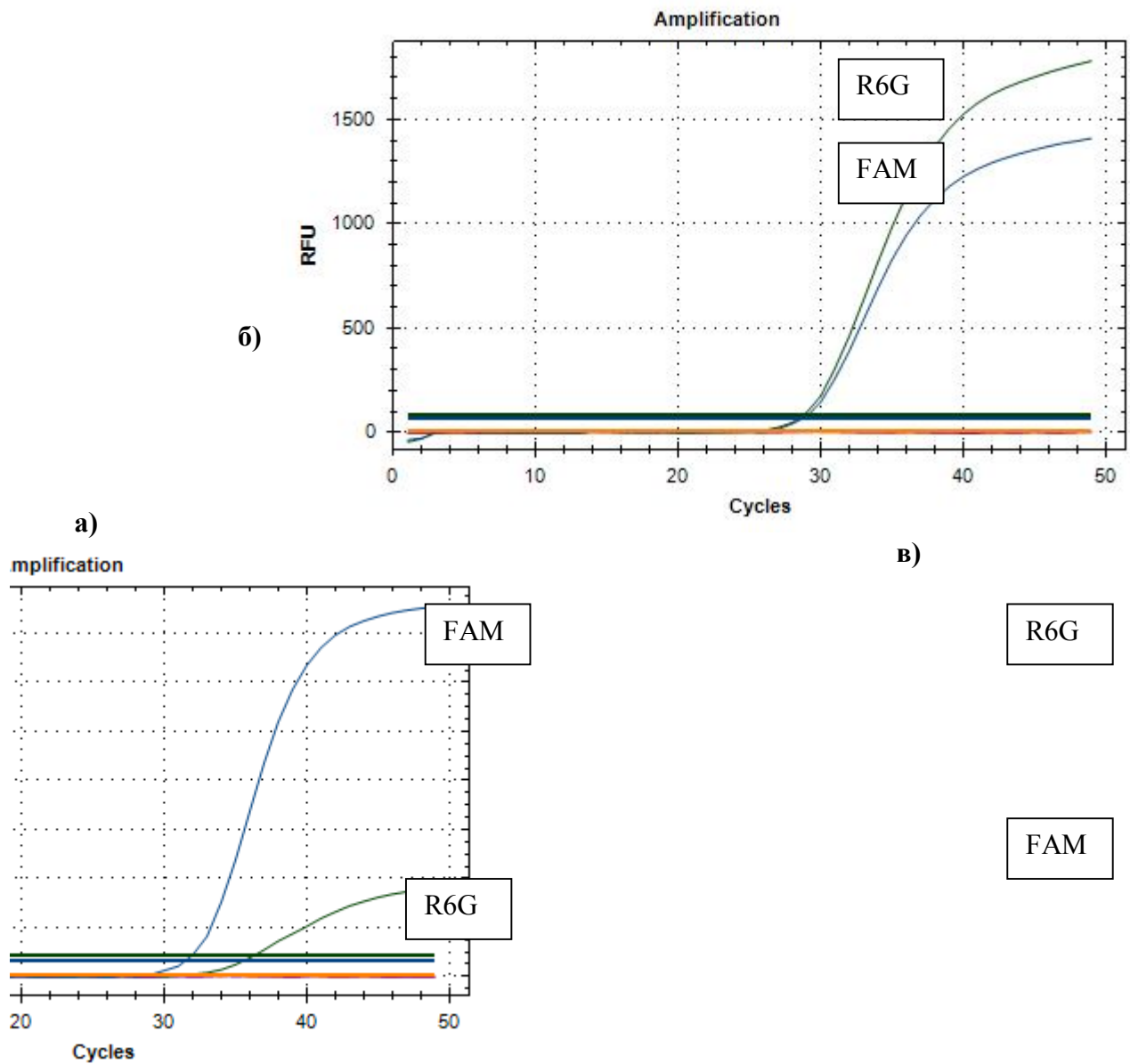


Рисунок 2 – Кинетические кривые накопления продукта амплификации участка гена TNF α для генотипов: а) G/A, б) A/A, в) G/G

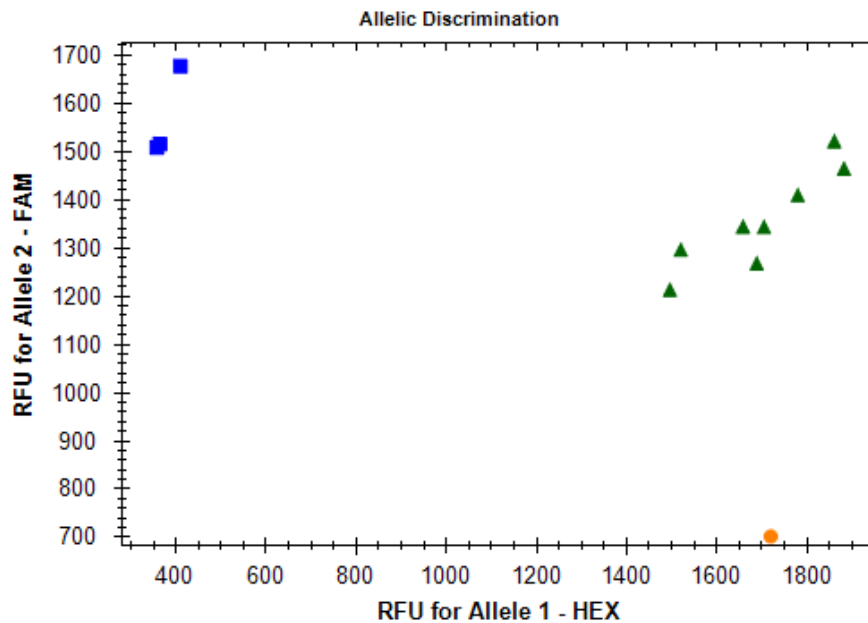


Рисунок 3 – Кластеризация образцов на основании значений RFU(TNFa)

Генотипирование однонуклеотидных замен с использованием флуоресцентно-меченого олигонуклеотидного зонда и анализа кривых плавления. Типирование полиморфных локусов rs1800796 гена *IL-6* проводили методом Fluorescent melt curve analysis (FMCA) с использованием флуоресцентно-меченого олигонуклеотидного зонда с последующим плавлением амплификационных продуктов и анализа кривых плавления.

Полимеразную цепную реакцию проводили в конечном объеме 20 мкл, содержащем 65 mM Tris-HCl, 16 mM $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$; 0,05 % Tween 20; 3 mM MgCl_2 , 0,2 mM dNTP, 20-100 нг ДНК, 1 ед. акт. KlenTaq-ДНК-полимеразы и растворы олигонуклеотидных праймеров и зондов в следующих концентрациях: лимитирующий праймер – 0,1 mM, избыточный праймер – 1 mM и зонд – 0,1 mM. Амплификация проводилась с помощью амплификатора iCycler iQ5 (Bio-Rad, США) в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96 °C; затем 55 циклов, включающих денатурацию при 96 °C – 8 сек, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 58 °C – 20 сек (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции используемых флуорофоров), затем проводилась денатурация полученных амплификационных продуктов при 96 °C – 20 сек,

гибридизация с зондом при 40 °С – 20 сек и съем кривой плавления, полученных гибридных молекул в диапазоне 40 °С – 80 °С с шагом 0,5 °С в течение 10 сек. Типичные кривые плавления для разных генотипов приведены на рисунке (рисунки 7, 8 и 9).

Для генотипа C/C интенсивность флюоресценции снижалась преимущественно при температуре 54 °С, при генотипе G/G интенсивность флюоресценции снижалась преимущественно при температуре 64 °С, при гетерозиготном генотипе интенсивность флюоресценции снижалась в обоих диапазонах.

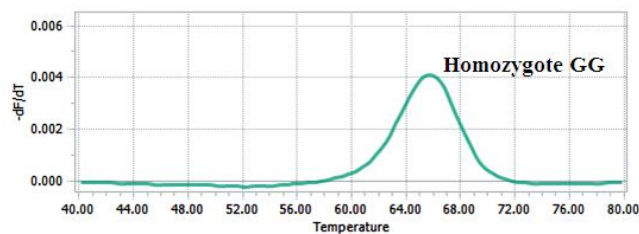


Рисунок 4 – Кривые плавления дуплекса для генотипа G/G SNP rs1800795 гена *IL-*

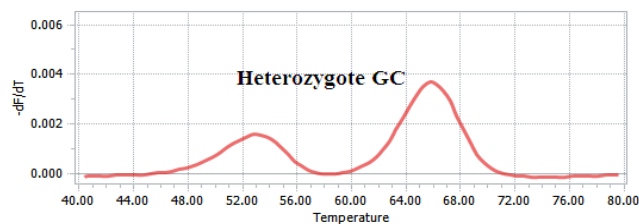


Рисунок 5 – Кривые плавления дуплекса для генотипа G/C SNP rs1800795 гена *IL-*

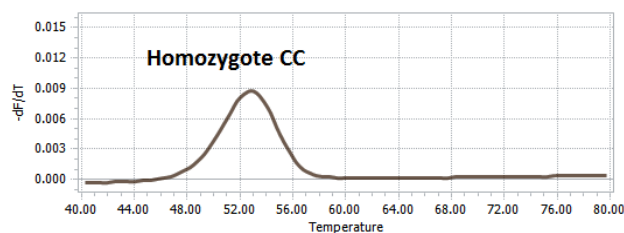


Рисунок 6 – Кривые плавления дуплекса для генотипа C/C SNP rs1800795 гена *IL-*

2.4 Статистические методы исследования

Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Биостат, Statistica 10.0 (русифицированная версия). Заданный критический уровень значимости (p) был равен 0,05 [114; 130; 135; 228; 230].

Для выделения и оценки влияния факторов, связанных с неблагоприятным течением туберкулеза, использовали описательную статистику: количество наблюдений, их 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), межквартильный интервал (IQI) (при распределении, отличном от нормального). Тип распределения количественных переменных уточняли с помощью теста Колмогорова – Смирнова [114; 130; 135; 228].

При сравнении качественных переменных в группах использовали χ^2 Пирсона. При наличии наблюдаемых случаев ≤ 10 рассчитывали χ^2 с поправкой Йейтса, если наблюдаемых случаев 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 [44; 45; 228].

Для выявления наличия, тесноты (силы) и направления корреляционной связи между двумя количественными признаками нами был произведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента Спирмена. Наличие связи между качественными признаками определяли методом тетраэрической корреляции, с расчетом ϕ -критерия [44; 45]. 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 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, а также дискриминантный анализ. Адекватность полученной модели оценивали с помощью критерия Хосмера – Лемешова. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ [130; 138; 175; 228; 249].

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 [244]. Для создания модели мы использовали модуль CATREG v. 3.0 пакета программ SPSS v. 20.0.

ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

3.1 Анализ социальных, эпидемиологических характеристик туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией

Для решения второй задачи исследования нами были проанализированы 1 036 случаев активного туберкулеза органов дыхания. Основную группу (туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией) составили 459 пациентов: мужчин – 346 (75,4 %), женщин – 113 (24,6 %); средний возраст больных в группе был $(35,8 \pm 1,4)$ лет. В группу сравнения (туберкулез органов дыхания) были включены 577 пациентов: мужчин – 305 (52,9 %), женщин – 272 (47,1 %) ($\chi^2 = 55,527$; $p < 0,001$); средний возраст – $(36,5 \pm 1,6)$ лет ($t = 0,66$, $p = 0,510$). В группе сравнения женщин было на 22,5 % больше.

Демографические характеристики пациентов в группах сравнения представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Распределение больных в группах сравнения по полу и возрасту, абс. (%)

Пол	Возраст	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2 *	p
Мужской	18–24	38 (8,3)	36 (6,2)	1,604	0,206
	25–34	154 (33,6)	84 (14,6)	52,115	< 0,001
	35–44	122 (26,6)	68 (11,8)	37,361	< 0,001
	45–54	28 (6,1)	55 (9,5)	4,085	0,044
	55–60	15 (3,3)	51 (8,8)	13,301	< 0,001
	Всего	346 (75,4)	305 (52,9)	55,527	< 0,001

Продолжение таблицы 11

Пол	Возраст	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2 *	p
Женский	18–24	27 (5,9)	67 (11,6)	10,172	0,002
	25–34	56 (12,2)	81 (14,0)	0,752	0,386
	35–44	21 (4,6)	73 (12,7)	20,212	< 0,001
	45–54	9 (1,9)	30 (5,2)	7,998	0,005
	55–60	0	21 (3,6)	—	—
	Всего	113 (24,6)	272 (47,1)	55,527	< 0,001
Примечание: * χ^2 Пирсона.					

Как видно из данных таблицы 11, в основной группе преобладали пациенты молодого возраста, в группе сравнения – зрелого возраста. В группе больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом более чем в 2 раза больше пациентов в возрасте 25–34 лет и 35–44 лет ($p < 0,001$), в группе сравнения – на 3,4 % больше лиц в возрасте 45–54 лет, на 5,5 % больше – в возрасте 55–60 лет ($p < 0,001$). В группе сравнения на 22,5 % больше женщин ($p < 0,001$), среди пациентов женского пола в этой группе достоверно больше лиц в возрасте 45–54 лет ($p = 0,005$), только в группе сравнения встречались женщины 55–60 лет, что соответствует публикациям отдельных авторов [85; 108; 122; 403].

Образовательный ценз пациентов в группах сравнения отражен в таблице 12.

Таблица 12 – Уровень образования у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2	p
Неполное среднее	116 (25,3)	74 (12,8)	26,447	< 0,001
Полное среднее	96 (20,9)	113 (19,6)	0,281	0,596
Среднее специальное	175 (38,1)	215 (37,3)	0,081	0,776
Неполное высшее	15 (3,3)	68 (11,8)	25,163	< 0,001
Высшее	16 (3,5)	84 (14,6)	35,957	< 0,001
Нет данных	41 (8,9)	23 (3,9)	10,791	< 0,001
Примечание: * χ^2 Пирсона				

Анализ уровня образования (таблица 12) показал, что в основной группе (ТОД + ВИЧ) образовательный ценз пациентов был ниже, чем в группе сравнения: в 2 раза чаще встречалось неполное среднее ($p < 0,001$) образование. Удельный вес больных со средним и средним специальным образованием в группах достоверно не отличался. Среди больных в группе сравнения доля лиц, имеющих высшее образование, была в 4 раза больше, чем в основной группе ($p < 0,001$). Также в основной группе было более, чем в 2 раза больше пациентов, в медицинской документации которых отсутствовали сведения об образовании ($p < 0,001$). Полученные данные подтверждают наблюдения отдельных исследователей, сообщавших о том, что уровень образования пациента определяет его приверженность к выполнению врачебных рекомендаций [66; 113; 165; 414].

Пациенты в группе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом хуже адаптированы в социуме – среди них в 3 раза больше безработных трудоспособного возраста и инвалидов (в большей части случаев инвалидность обусловлена туберкулезом), чем в группе сравнения ($p < 0,001$), студентов на 9,6 % больше в группе сравнения, только в группе сравнения встречались пенсионеры. Лица с ВИЧ-инфекцией не стремились создать семью – состоящих в браке (как зарегистрированном, так и не зарегистрированном) было на 32,3 % меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$), разведенных – на 4,3 % меньше ($p = 0,051$), овдовевших – на 1,1 % меньше, чем в группе сравнения ($p = 0,234$). Анализ материального положения пациентов в исследовательских группах показал, что в группе с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции доля лиц, оценивающих свое материальное положение как «низкое» оказалась больше на 8,6 % ($p < 0,001$), как «среднее» – на 12,5 % больше ($p < 0,001$), пациентов с высоким уровнем доходов – на 0,7 % меньше, чем в группе сравнения ($p = 0,717$).

Таблица 13 – Социальная характеристика больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2	p
Социальное положение				
Наличие постоянного места работы	44 (9,6)	386 (66,9)	345,855	< 0,001
Студент	2 (0,4)	58 (10,1)	43,327	0,001**
Пенсионер	0	36 (6,2)	—	—
Инвалид	47 (10,2)	20 (3,5)	19,390	< 0,001
Безработный трудоспособного возраста	314 (68,4)	128 (22,2)	223,311	< 0,001
Семейное положение				
Холост	254 (55,3)	90 (15,6)	182,026	< 0,001
В браке	138 (30,1)	360 (62,4)	107,016	< 0,001
В разводе	53 (11,5)	91 (15,8)	3,812	0,051
Вдовец(а)	7 (1,5)	15 (2,6)	1,420	0,234*
Материальное положение				
Низкое (доход менее 9 000 рублей в месяц)	98 (21,4)	74 (12,8)	13,421	< 0,001
Среднее (доход 9 000–30 000 рублей в месяц)	363 (79,1)	384 (66,6)	19,966	< 0,001
Высокое (доход более 30 000 рублей в месяц)	50 (10,9)	67 (11,6)	0,132	0,717
Наличие судимости				
Не было	291 (63,4)	475 (82,3)	47,508	< 0,001
Была судимость	168 (36,6)	102 (17,3)		
Примечание: * χ^2 Пирсона, из расчетов исключены нулевые частоты; ** ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 .				

Как в основной, так и в группе сравнения присутствовали лица, ранее судимые: в основной группе таковых было на 19,3 % больше ($p < 0,001$).

Жителями города были большинство пациентов в исследовательских группах, среди пациентов с туберкулезом органов дыхания без ВИЧ-инфекции

таковых было на 6,5 % больше ($p = 0,025$). В этой же группе на 4,0 % больше пациентов проживали в благоустроенной квартире ($p = 0,185$), в частном доме – на 3,8 % больше – в группе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ($p = 0,177$). Доля лиц, не имевших собственного жилья, была 7,6 % и 8,7 %, соответственно, а лиц БОМЖ – в основной группе было на 4,9 % больше, чем в группе сравнения ($p = 0,016$) (таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика условий жизни больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2	p
Место проживания				
Город	302 (65,8)	417 (72,3)	5,047	0,025
Село	89 (19,4)	103 (17,9)	0,401	0,527
Жилищные условия				
Частный дом	140 (30,5)	154 (26,7)	1,827	0,177
Благоустроенная квартира	293 (63,8)	391 (67,8)	1,760	0,185
Съемная квартира	35 (7,6)	50 (8,7)	0,367	0,545
Общежитие	13 (2,8)	25 (4,3)	1,629	0,202
Малосемейка	13 (2,2)	7 (1,2)	3,237	0,073*
БОМЖ	68 (14,8)	57 (9,9)	5,871	0,016
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса.				

При сборе эпидемиологического анамнеза у 55,9 % пациентов в основной группе и у 47,5 % – в группе сравнения наличие контакта с больным туберкулезом установить не удалось ($p = 0,007$). В группе больных туберкулезом органов дыхания без ВИЧ-инфекции семейный контакт встречался на 12,5 % чаще, чем в основной группе ($p < 0,001$). Профессиональный контакт наблюдали у 1 больного в группе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и у 25 – в группе сравнения ($p < 0,001$), бытовой – у 24,2 и 16,9 % ($p = 0,005$). О возможном заражении туберкулезом во время пребывания в местах лишения свободы сообщили 3,9 % пациентов основной группы и 2,9 % – в группе сравнения ($p = 0,389$) (таблица 15).

Последнее ПФЛГО перед выявлением туберкулеза (см. таблицу 15) 13,5 % основной группы и 3,1 % больных в группе сравнения проходили менее года назад ($p < 0,001$), что объясняется большим удельным весом клинических форм туберкулеза с остропрогрессирующим течением у пациентов основной группы. Не проходивших ПФЛГО в течение 2 лет было на 4,2 % больше в группе сравнения ($p = 0,095$), более 3 лет – на 2,8 %, в той же группе ($p = 0,125$), как и пациентов, не обследованных в течение 4 и более лет.

Таблица 15 – Эпидемиологический анамнез, особенности выявления туберкулеза у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2	p
Наличие контакта с больным туберкулезом				
Контакт не установлен	257 (55,9)	274 (47,5)	7,400	< 0,001
Семейный контакт	72 (15,7)	163 (28,2)	23,007	< 0,001
Профессиональный контакт	1 (0,2)	25 (4,3)	16,050	< 0,001
В ИТУ	18 (3,9)	17 (2,9)	0,745	0,389
Бытовой	111 (24,2)	98 (16,9)	8,226	0,005
Последнее ПФЛГО				
Менее 1 года	62 (13,5)	18 (3,1)	36,631	< 0,001
Год назад	169 (36,8)	350 (60,7)	58,114	< 0,001
2 года назад	84 (18,3)	130 (22,5)	2,790	0,095
3 года назад	35 (7,6)	60 (10,4)	2,361	0,125
4 и более лет назад	2 (0,4)	19 (3,3)	9,119	0,003
Метод выявления туберкулеза				
При профилактическом осмотре	113 (24,6)	363 (63,1)	20,130	< 0,001
При обращении с жалобами	346 (75,4)	212 (36,9)		
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса.				

При профилактическом осмотре туберкулез был выявлен у 24,6 % больных в основной группе (см. таблицу 15), в группе сравнения таковых было на 38,5 % больше ($p < 0,001$). Как следует из данных, представленных в таблице, выявление

туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, преимущественно, при обращении может быть с одной стороны, обусловлено особенностями течения туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции (наклонность к быстрому прогрессированию, выраженность интоксикационного синдрома и др.) [30; 59; 105], а с другой – дефектами работы общей лечебной сети и ЦПБСИЗ по выявлению туберкулеза (слабая активность по привлечению пациентов к своевременному прохождению профилактического обследования) [84; 91; 105].

Курение табака в основной группе отмечали на 5,6 % реже, чем в группе сравнения ($p = 0,025$), стаж курения был на 5,5 лет меньше, чем в группе сравнения. Злоупотребление алкоголем наблюдали на 10,8 % чаще ($p < 0,001$). Активное потребление инъекционных наркотиков выявлено у 33,6 % больных основной группы и только у 5,5 % – в группе сравнения ($p < 0,001$) (таблица 16).

Таблица 16 – Употребление психоактивных веществ пациентами в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2	p
Курение табака	361 (78,6)	486 (84,2)	5,063	0,025
Злоупотребление алкоголем	194 (42,3)	182 (31,5)	12,714	< 0,001
Активное потребление инъекционных наркотиков	154 (33,6)	32 (5,5)	80,571	< 0,001
Примечание: * χ^2 Пирсона.				

Следует отметить, что активное потребление инъекционных наркотиков нередко сопровождается образованием токсического пневмонита и, в исходе – распространенного фиброза, наличие которого, с одной стороны – способствует развитию на его фоне различных воспалительных изменений (в том числе – туберкулеза), с другой – препятствует рассасыванию инфильтративных изменений в процессе лечения пневмонии или туберкулеза [126; 127; 215].

Сопутствующие заболевания у больных из группы с сочетанием

ВИЧ-инфекции и туберкулеза выявляли на 27,9 % чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,001$) (таблица 17). Хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) диагностировали у 12,2 % пациентов основной группы и у 12,7 % в группе сравнения ($p < 0,001$), причем в основной группе диагностировали, преимущественно, II стадию заболевания, в группе сравнения – одной трети пациентов с ХОБЛ установили II стадию, двум третям – III стадию ХОБЛ. Хронический панкреатит, сахарный диабет 2 типа чаще наблюдали в группе сравнения (более старший возраст пациентов, больший процент лиц с нарушениями обмена веществ) [278; 350], там же, более чем в 2 раза чаще, у пациентов диагностировали артериальную гипертензию ($p = 0,002$). Вирусные гепатиты чаще встречались в основной группе: вирусный гепатит В – на 0,8 % ($p = 0,329$), гепатит С – на 53,8 % ($p < 0,001$), сочетание гепатитов В и С – на 13,7 % чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,001$), что согласуется с данными других авторов [110].

Таблица 17 – Сопутствующие заболевания у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2	p
Наличие сопутствующих заболеваний	428 (93,2)	377 (65,3)	114,922	< 0,001
Хронический бронхит	18 (3,9)	127 (22,0)	70,108	< 0,001
ХОБЛ	56 (12,2)	73 (12,7)	0,060	0,801
Бронхиальная астма	3 (0,7)	15 (2,6)	4,588	0,033**
Артериальная гипертензия	23 (5,0)	60 (10,4)	10,069	0,002
Хронический гастрит	30 (6,5)	11 (1,9)	14,415	< 0,001
Хронический панкреатит	12 (2,6)	28 (4,9)	3,950	0,064
Хронический холецистит	2 (0,4)	35 (6,1)	21,923	< 0,001**
Вирусный гепатит В	8 (1,7)	5 (0,9)	0,956	0,329*
Вирусный гепатит С	263 (57,3)	20 (3,5)	373,123	< 0,001
Вирусный гепатит В+С	66 (14,4)	4 (0,7)	73,844	< 0,001**

Продолжение таблицы 17

Признак	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2	p
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	33 (7,2)	10 (1,7)	40,626	< 0,001
СД 2 типа	7 (1,5)	19 (3,3)	2,583	0,109*
Алкоголизм	87 (18,9)	111 (19,2)	0,013	0,909
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса.				

Диагноз хронического алкоголизма установлен у 18,9 % и 19,2 % больных, соответственно ($p = 0,909$). Язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и хронический гастрит, более чем в 3 раза чаще выявляли в основной группе ($p < 0,001$).

Индекс коморбидности Charlson у пациентов основной группы составил $7,9 \pm 1,3$; в группе сравнения – $5,2 \pm 0,2$ ($t = 2,050$; $p = 0,040$).

Таким образом, слабая социальная адаптация больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (низкий образовательный ценз, отсутствие семьи и постоянной работы), употребление психоактивных веществ (злоупотребление алкоголем, активная наркомания) являются причинами низкой приверженности к выполнению рекомендаций врача, отрывам от диспансерного наблюдения в ЦПБСИЗ, несвоевременного выявления туберкулеза (из-за нерегулярного профилактического обследования) и обилия сопутствующих заболеваний, препятствующих в дальнейшем, при развитии туберкулеза, назначению полноценной комбинации противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов.

3.2 Анализ особенностей клинического течения туберкулеза органов дыхания у пациентов в группах сравнения

Характеристика клинической структуры туберкулеза представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Характеристика клинической структуры туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2 *	p
Распространенность туберкулезного процесса				
Генерализованный процесс (поражение 2 и более органов и систем)	56 (12,2)	0	—	—
Изолированный туберкулез органов дыхания	403 (87,8)	557 (100,0)		
Примечание: * из анализа исключены нулевые частоты.				

Генерализованный туберкулезный процесс (с поражением 2 и более органов и систем) регистрировали только в основной группе. При этом, туберкулез ЦНС в структуре генерализованных форм диагностировали у 39 (8,5 %) пациентов, туберкулез периферических лимфатических узлов – у 11 (2,4 %), туберкулез органов брюшной полости выявлен у 8 (1,7 %), туберкулез костей и суставов – у 6 (1,3 %), урогенитальный туберкулез – у 6 (1,3 %) и туберкулезный перикардит – у 1 пациента.

Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания у пациентов в группах сравнения представлена в таблице 19.

Таблица 19 – Клиническая структура туберкулеза органов дыхания у пациентов в группах сравнения

Клиническая форма туберкулеза	Основная группа (n = 459) абс. (%)	Группа сравнения (n = 577) абс. (%)	χ^2	p
Очаговый туберкулез легких	16 (3,5)	12 (2,1)	1,922	0,166
Инфильтративный туберкулез легких	269 (58,6)	446 (77,3)	110,455	< 0,001
Диссеминированный туберкулез	74 (16,1)	13 (2,3)	63,922	< 0,001
Милиарный туберкулез	18 (3,9)	0	—	—
Казеозная пневмония	16 (3,5)	2 (0,3)	14,756	< 0,001

Продолжение таблицы 19

Клиническая форма туберкулеза	Основная группа (n = 459) абс. (%)	Группа сравнения (n = 577) абс. (%)	χ^2	p
Кавернозный туберкулез	2 (0,4)	1(0,2)	0,610	0,435
Фиброзно-кавернозный туберкулез	53 (11,5)	15 (2,6)	33,369	< 0,001
Цирротический туберкулез	2 (0,4)	0	—	—
Туберкулезный плеврит	19 (4,1)	2 (0,3)	15,947	< 0,001
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	12 (2,6)	29 (5,0)	3,912	0,048
Туберкулема легких	4 (0,9)	31 (5,4)	14,518	< 0,001
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса, ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 ; при нулевом значении показателя анализ не проводился.				

Как видно из таблицы 19, в группе сравнения достоверно чаще встречался ИТЛ, туберкулема легких, ТВГЛУ (все случаи осложненного течения); у больных в основной группе на 3,2 % чаще наблюдали казеозную пневмонию, только в этой группе зарегистрированы случаи милиарного туберкулеза.

При оценке локализации и распространенности специфического процесса (таблица 20) в легких одностороннее поражение на 29,9 % чаще выявляли в группе сравнения ($p < 0,001$), а двустороннее – в основной группе, соответственно.

Таблица 20 – Характеристика специфического процесса у пациентов в группах сравнения на момент выявления заболевания, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2	p
Локализация процесса				
Односторонний	184 (40,1)	404 (70,0)	93,306	< 0,001
Двусторонний	275 (59,9)	173 (30,0)		
Распространенность процесса				
Ограниченный процесс	18 (3,9)	160 (27,7)	101,833	< 0,001
Поражение 1 доли	129(28,1)	150 (25,9)	0,577	0,488
Поражение двух долей	63 (13,7)	162 (28,1)	30,967	< 0,001
Более 2 долей	249 (54,2)	105 (18,2)	147,703	< 0,001
Другие признаки				
Распад легочной ткани	253 (55,1)	473 (81,9)	4,777	0,029
МБТ(+)	222 (48,4)	482 (83,5)	311,812	< 0,001
ЛУ	192 (41,8)	245 (42,5)	0,321	0,571
Наличие МЛУ	169 (36,8)	169 (29,3)	6,594	0,011

В группе больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом на 21,6 % чаще наблюдали поражение двух долей легких и более ($p < 0,001$). Удельный вес случаев с распадом легочной ткани в основной группе был на 26,8 % меньше, чем в группе сравнения ($p = 0,029$). Бактериовыделение у больных в основной группе регистрировали на 35,1 % реже, чем в группе сравнения ($p < 0,001$), там же несколько реже – на 0,7 % подтверждали наличие ЛУ МБТ ($p = 0,571$) и чаще на 7,5 % – МЛУ МБТ ($p = 0,011$) (таблица 20).

Пациенты основной группы чаще, чем в группе сравнения, поступали в стационар в состоянии средней тяжести (на 5,6 %) или тяжелом (на 10,1 %). Нормальная температура тела при поступлении регистрировалась в основной группе на 26,0 % реже, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Субфебрильную лихорадку в основной группе наблюдали на 3,0 % чаще ($p = 0,006$), а фебрильную – на 17,8 % чаще ($p < 0,001$), чем в группе сравнения, что объясняется большим удельным весом распространенных процессов и наличием генерализованных

форм туберкулеза у пациентов основной группы.

Таблица 21 – Характеристика соматического статуса больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2 *	p
Состояние при поступлении				
Удовлетворительное	181 (39,4)	318 (55,1)	25,172	< 0,001
Средней тяжести	161(35,1)	170 (29,5)	3,175	0,042
Тяжелое	117 (25,5)	89 (15,4)	16,164	< 0,001
Температура тела при поступлении				
Нормальная	116 (25,3)	296 (51,3)	72,299	< 0,001
Субфебрильная	167 (36,4)	163 (28,2)	7,792	0,006
Фебрильная	176 (38,3)	118 (20,5)	40,271	< 0,001
Вес при поступлении				
Дефицит массы тела	195 (42,5)	205 (35,5)	5,217	0,023
Норма	253(55,1)	352 (61,0)	62,956	< 0,001
Ожирение 1 степени	11 (2,4)	12 (2,1)	0,118	0,732
Ожирение 2 степени	0	4 (0,7)	—	—
Примечание: * исключены нулевые частоты.				

Дефицит массы тела отмечен у 42,5 % больных основной группы и у 35,5 % – в группе сравнения ($p = 0,023$). Только в группе сравнения 4 пациента имели ожирение 2 степени.

Жалобы на кашель чаще (на 20,7 %) предъявляли больные группы сравнения ($p < 0,001$), как и на выделение мокроты (на 10,5 %) ($p < 0,001$), а одышку – на 14,1 % чаще наблюдали у пациентов основной группы ($p < 0,001$) (таблица 22).

Таблица 22 – Характеристика жалоб у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2	p
Кашель	239 (52,1)	420 (72,8)	47,416	< 0,001
Выделение мокроты	232 (50,5)	352 (61,0)	11,374	< 0,001
Одышка (всего)	282 (61,4)	273 (47,3)	20,504	< 0,001
- при физической нагрузке	240 (52,3)	260 (45,1)	5,347	0,021
- в покое	42 (9,2)	13 (2,3)	24,192	< 0,001
Кровохарканье	48 (10,4)	83 (14,4)	3,094	0,079

При поступлении в стационар и в первый месяц лечения одышку при физической нагрузке на 7,2 % чаще отмечали у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ($p = 0,021$), как и одышку в покое (на 6,9 %) ($p < 0,001$). Кровохарканье наблюдали на 4,0 % в группе сравнения ($p = 0,079$). Артериальное давление у большинства пациентов было в пределах нормы: в основной группе – у 403 (87,8 %), в группе сравнения – у 440 (76,3) % ($\chi^2 = 22,470$; $p < 0,001$). В основной группе тахикардию с частотой 81–100 сокращений в минуту наблюдали у 212 (46,2 %) больных и у 196 (33,9 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 15,987$; $p < 0,001$), тахикардию с ЧСС более 100 ударов в минуту – у 98 (21,4 %) и 80 (13,9 %) больных в группах, соответственно ($\chi^2 = 10,068$; $p = 0,002$).

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) были проведены 320 пациентам в основной группе и 425 – в группе сравнения. В основной группе положительная реакция на пробу Манту была у 25,0 % больных, против 47,3 % в группе сравнения ($p < 0,001$), гиперергическая – у 9,4 % и 21,7 % ($p < 0,001$). Положительный результат пробы с АТР был выявлен у 21,6 % и 45,6 % больных в обеих группах, соответственно ($p < 0,001$) (таблица 23). Значимые различия отмечены в частоте отрицательных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л (в основной группе таковые встречались на 21,3 % чаще) ($p < 0,001$), отрицательных (в основной группе – на 13,2 % чаще) и положительных реакций на пробу с АТР (на 24,0 % реже) ($p < 0,001$).

Таблица 23 – Оценка результатов иммунодиагностики туберкулеза у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 320)	Группа сравнения (n = 425)	χ^2	p
Результат пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л				
Отрицательный	122 (38,1)	76 (16,8)	31,778	< 0,001
Сомнительный	58 (18,1)	64 (14,2)	0,587	0,444
Положительный	80 (25,0)	214 (47,3)	48,610	< 0,001
Гиперергический	30 (9,4)	98 (21,7)	25,772	< 0,001
Результат пробы с АТР				
Отрицательный	99 (30,9)	80 (17,7)	10,615	0,002
Сомнительный	128 (40,0)	54 (11,9)	63,453	< 0,001
Положительный	69 (21,6)	206 (45,6)	56,012	< 0,001
Гиперергический	24 (7,5)	112 (24,8)	45,086	< 0,001

При проведении фиброbronхоскопии туберкулез бронхов в группе сравнения диагностировали в 2,5 раза чаще – у 64 (11,1 %) больных против 23 (5,0 %) в основной группе ($\chi^2 = 11,873$; $p < 0,001$), рубцовый стеноз бронхов – у 41 (7,1 %) и 18 (3,9 %) больных, соответственно ($\chi^2 = 3,536$; $p = 0,061$).

Таким образом, при анализе результатов обследования пациентов, включенных в исследование, были выявлены следующие клинические особенности течения туберкулезного процесса у ВИЧ-инфицированных: распространенность процесса с поражением, занимающим более 2 долей легких, генерализованный туберкулез с вовлечением 2 и более органов или систем, туберкулез ЦНС, выделение возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью, дефицит массы тела, наличие признаков дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Несвоевременное, в большинство случаев, выявление заболевания и большая распространенность процесса обусловили наличие у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом выраженных клинических проявлений: фебрильной лихорадки, малопродуктивного кашля, одышки, тахикардии.

Высокий удельный вес распространенных, двусторонних процессов, которые чаще встречались в основной группе, объясняет более частое развитие дыхательной и легочно-сердечной недостаточности у пациентов данной группы.

3.3 Анализ влияния особенностей противотуберкулезной химиотерапии на течение заболевания у пациентов в группах сравнения

Химиотерапия в течение ряда десятилетий является основным методом лечения туберкулеза. Она предполагает длительное применение оптимальной комбинации противотуберкулезных препаратов, которая направлена на уничтожение популяции микобактерий или подавление её размножения. Только при условии максимального подавления процессов размножения МБТ возможен запуск адаптивных механизмов, направленных на активацию процессов репарации, создание в организме больного условий для достижения клинического излечения [46; 47].

Противотуберкулезная химиотерапия назначена по схеме I режима 28,9 % и 41,1 % больным в группах сравнения, соответственно ($p < 0,001$); IV стандартный режим назначен 12,4 % и 9,0 % пациентов ($p = 0,076$) на основании выявленной устойчивости к рифампицину по результатам молекулярно-генетических методов определения лекарственной устойчивости (GeneXpert). В отдельных случаях назначали II режим химиотерапии при наличии устойчивости к изониазиду – у 9,8 % и 15,2 % ($p = 0,115$). III режим определен 22,9 и 16,5 % больных в группах, соответственно, ($p = 0,006$) (таблица 24).

Изменение режима химиотерапии, в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии, происходило в обеих группах, в основной группе – на 7,4 % чаще ($p = 0,009$): в связи с новыми данными по лекарственной устойчивости – на 9,4 % чаще ($p < 0,001$), в связи с особенностями течения и базисной терапии имеющихся у пациента сопутствующих заболеваний – на 1,8 % ($p = 0,200$). Развившиеся побочные реакции на противотуберкулезные препараты у пациентов основной группы явились поводом для изменения комбинации ПТП на 0,6 %

чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,498$) (см. таблицу 24).

Таблица 24 – Анализ особенностей химиотерапии больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2	p
Режим химиотерапии на момент начала лечения				
I	133 (28,9)	237 (41,1)	38,612	< 0,001
II	45 (9,8)	76 (15,2)	2,811	0,115
III	105 (22,9)	95(16,5)	7,707	0,006
IV	57 (12,4)	52 (9,0)	3,150	0,076
V	7 (1,5)	18 (3,1)	2,760	0,097*
Индивидуализированный	112 (24,4)	99 (17,2)	8,269	0,005
Изменение режима	107 (23,3)	106 (18,4)	6,968	0,009
Причины изменения режима химиотерапии				
В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии	11 (2,4)	36 (6,2)	8,716	0,004
В связи с новыми данными по ЛУ	61 (13,3)	137 (22,7)	18,071	< 0,001
В связи с сопутствующими заболеваниями	28 (6,1)	25 (4,3)	1,645	0,200
В связи с развитием побочных эффектов	7 (1,5)	5 (0,9)	0,968	0,326*
Отрыв от лечения				
Не было	317 (69,0)	540 (93,6)	107,574	< 0,001
Были перерывы в лечении	142 (31,0)	37 (6,4)		
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для таблиц сопряженности 2 × 2.				

Отрывы от лечения на 24,5 % чаще встречались в основной группе, в отличие от группы сравнения ($p < 0,001$).

При оценке переносимости противотуберкулезных препаратов неблагоприятные побочные реакции регистрировали у больных в группе

сравнения на 24,3 % чаще, чем в основной группе ($p < 0,0001$) (см. таблицу 25), что, вероятно, было связано с большей приверженностью к лечению пациентов указанной группы [68; 118; 172]. Аллергические реакции на противотуберкулезные препараты развились у 20,5 % больных в основной группе и у 12,5 % – в группе сравнения ($p < 0,001$). Анафилактический шок наблюдали у 2 (0,4 %) больных в основной группе и у 3 (0,5 %) – в группе сравнения ($p = 0,846$), отек Квинке – у 3 (0,6 %) и у 4 (0,7 %) ($p = 0,943$), крапивница – у 18 (3,9 %) и 12 (2,4 %) пациентов ($\chi^2 = 3,084$; $p = 0,08$). Кожный зуд отмечен у 14 (3,0 %) и 18 (3,1 %) ($\chi^2 = 0,004$; $p = 0,949$). Аллергический дерматит выявили у 74 (16,1 %) больных в основной группе и у 68 (11,8 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 4,065$; $p = 0,004$).

Лекарственный гастрит проявлялся тошнотой после приема ПТП, болью и тяжестью в эпигастральной области, изжогой и тяжестью в правом подреберье. Эти симптомы наблюдали у пациентов исследовательских групп с почти одинаковой частотой ($p = 0,928$). Токсическая кардиомиопатия, обусловленная приемом ПТП, сопровождалась ощущением сердцебиения, признаками ишемии миокарда на ЭКГ в динамике, чувством жжения в области сердца и за грудиной, которые купировались после отмены препаратов [46]. В основной группе токсическое действие на миокард выявляли на 1,5 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,222$) (см. таблицу 25), что может быть связано с большим удельным весом активных потребителей инъекционных наркотиков с имевшейся токсической кардиомиопатией до начала химиотерапии туберкулеза среди больных данной группы, проявления которой усугублялись на фоне приема ПТП [46].

Таблица 25 – Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2	p
Неблагоприятные побочные реакции на ПТП, всего	301 (65,6)	519 (89,9)	92,006	< 0,001
Аллергические реакции	94 (20,5)	72 (12,5)	12,162	0,244
Токсический нефрит	19 (4,1)	11 (1,9)	0,772	0,380
Лекарственный гастрит	127 (27,7)	159 (27,6)	0,008	0,928
Антибиотикоассоциированная диарея	7 (1,5)	12 (2,1)	0,183	0,669*
Токсическая кардиомиопатия	21 (4,6)	18 (3,1)	1,495	0,222
Нейротоксическое действие	138 (30,1)	186 (50,5)	6,039	0,014
Лекарственный гепатит	194 (42,3)	202 (35,0)	0,904	0,342
Неврит слухового нерва	7 (1,5)	12 (2,1)	0,183	0,669*
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты, ** ТТФ для 2×2 .				

Нейротоксическое действие ПТП у большинства пациентов в группах развивалось в течение двух первых месяцев лечения и проявлялось головной болью, головокружением, раздражительностью, бессонницей, парестезией, онемением конечностей, которые при своевременной коррекции исчезали или значительно уменьшались по интенсивности [46]. Эти реакции регистрировали на 20,4 % чаще у больных группы сравнения ($p = 0,012$). Лекарственный гепатит у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания развивался на 15,8 % чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,001$) (таблица 25).

Лекарственный гастрит в первые 2 недели противотуберкулезной химиотерапии диагностировали у 6,2 % больных в основной группе (на 2,4 % чаще, чем в группе сравнения) ($p = 0,379$), через 4 недели от начала приема ПТП в 28,6 % против 6,9 %, соответственно ($p < 0,0001$). Спустя 1-2 месяца лечения таковой регистрировали чаще в группе сравнения (на 9,2 %) ($p = 0,03$). Токсическая кардиомиопатия наблюдалась через 2 месяца после начала лечения в обеих группах, но в основной группе таковая встречалась чаще на 2,8 %

($p = 0,113$) (см. таблицу 26). Через 3 месяца от начала лечения отмечен только 1 случай кардиотоксического действия ПТП – у пациента из группы сравнения.

Таблица 26 – Сроки развития нежелательных побочных реакций на ПТП у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2	p
Сроки развития лекарственного гастрита от начала химиотерапии				
Через 2 недели	27 (21,3) *	32 (20,1) *	0,055	0,814
Через 4 недели	80 (62,9)	92 (57,9)	0,775	0,379
Через 1–2 месяца	20 (15,8)	39 (24,5)	3,324	0,069
Всего	127 (27,7)	159 (27,6)	0,008	0,928
Сроки развития токсической кардиомиопатии от начала химиотерапии				
Через 2 месяца	21 (100,0)	10 (55,6)	11,742	< 0,001
Через 3 месяца	0	8 (44,4)	—	—
Всего	21 (4,6)	18 (3,1)	1,495	0,222
Сроки развития нейротоксических реакций на ПТП от начала химиотерапии				
Через 2–4 недели	28 (20,3)	70 (37,6)	11,296	< 0,001
Через 2 месяца	84 (60,9)	98 (52,7)	2,154	0,143
Через 4 месяца	12 (8,7)	18 (9,7)	0,091	0,764
Всего	138 (30,1)	186 (50,5)	6,039	0,014
Примечание: * от числа больных с данным видом побочного действия противотуберкулезных препаратов; из анализа исключены нулевые частоты.				

В первые два месяца нейротоксическое действие ПТП наблюдали в 2 раза чаще в основной группе, и при своевременном начале терапии неблагоприятный эффект исчезал ($p = 0,014$). Через 4 месяца от начала химиотерапии туберкулеза нейротоксические реакции отмечены с почти одинаковой частотой как в основной группе, так и в группе сравнения, и с трудом поддавались коррекции ($p < 0,001$).

Таким образом, особенностями химиотерапии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией являются: больший удельный вес препаратов резерва 2 и 3 ряда в схеме лечения пациентов, обусловленный широким распространением

лекарственно-устойчивых штаммов МБ, у больных данной категории – с одной стороны, с другой стороны – частые (на 24,5 %) самовольные перерывы в лечении из-за низкой приверженности пациентов и необходимость сочетать противотуберкулезные препараты с АРВТ не дают возможности использовать в полном объеме стандартные схемы химиотерапии, а назначаемая вне определенного режима индивидуализированная схема не всегда в полном объеме подавляет рост и размножение микобактериальной популяции. Своевременная диагностика развивающихся на прием противотуберкулезных препаратов побочных реакций (в частности – лекарственный гепатит, токсическая энцефалопатия и кардиомиопатия) нередко сложна из-за обилия у данной группы пациентов обилия вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций, а также побочного действия АРВТ, имеющих сходную клиническую симптоматику. Все это требует от врача-клинициста умения своевременно провести пациенту достаточно большой объем лабораторных и инструментальных исследований и грамотно подобрать комбинацию противотуберкулезных, антиретровирусных и препаратов терапии сопровождения.

3.4 Эффективность лечения туберкулеза у пациентов в группах сравнения

Средняя продолжительность стационарного этапа лечения M_e (IQI) в основной группе составляла 216,18 (142,5–264,2) койко-дней, на 29,5 % превышая величину показателя в группе сравнения – 152,5 (124,5–188,4) койко-дней ($U = 2,324$; $p = 0,022$) (тест Колмогорова – Смирнова, в основной группе $\lambda = 0,136$; $p = 0,624$, в группе сравнения $\lambda = 0,224$; $p = 0,842$). Сроки пребывания в стационаре у пациентов в группах сравнения представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Продолжительность стационарного лечения у пациентов в группах сравнения, абс (%)

Длительность пребывания в стационаре (койко-дни)	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2	p
До 30 койко-дней	96 (20,9)	4 (0,7)	117,870	< 0,001**
31–60 койко-дней	84 (18,3)	118 (20,5)	65,630	< 0,001
61–90 койко-дней	54 (11,8)	200 (34,7)	72,422	< 0,001
91–120 койко-дней	59 (12,9)	80 (13,9)	0,225	0,636
121–150 койко-дней	40 (8,7)	82 (14,2)	7,435	0,007
151–180 койко-дней	29 (6,3)	52 (9,0)	2,574	0,109
181–210 койко-дней	22 (4,8)	14 (2,4)	4,269	0,039
211–240 койко-дней	15 (3,3)	5 (0,9)	6,570	0,011*
Более 240 койко-дней	60 (13,1)	19 (3,4)	29,453	< 0,001
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса; ** ТТФ для таблиц сопряженности 2 × 2.				

Как видно из данных, представленных в таблице, наиболее выраженные различия в группах сравнения были отмечены в сроках пребывания в стационаре менее 30 и более 240 койко-дней. В группе больных с ВИЧ-инфекцией 32 пациента из числа выбывших из стационара в течение первого месяца лечения умерли. В группе сравнения преждевременная выписка из стационара (в сроки менее 30 дней от начала основного курса лечения) – 4 случая – была обусловлена отказом пациента от лечения в круглосуточном стационаре ($p < 0,001$). Большая часть пациентов – 487 (84,4 %) из группы с туберкулезом без ВИЧ-инфекции находилась на лечении в круглосуточном стационаре не более 150 койко-дней, в группе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в течение этого времени пролечено 333 (72,5 %) больных ($\chi^2 = 21,764$; $p < 0,001$). Доля пациентов, чье пребывание в стационаре превышало 240 дней, в основной группе была на 9,7 % больше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$) – в основной группе, преимущественно, это были пациенты с генерализованным, лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Эффективность лечения пациентов туберкулезом легких оценивали по результатам контрольного рентгенологического и лабораторного

(бактериологического) исследования (таблица 28). Основными критериями эффективности лечения, согласно стандарту, были «закрытие полости распада» и «прекращение бактериовыделения». Закрытие полостей распада зарегистрировано у 52,6 % пациентов, в группе сравнения – на 23,9 % чаще ($p < 0,001$). Прекращение бактериовыделения отмечено у 71,6 % больных, а в группе сравнения – у 82,2 % пациентов ($p < 0,001$).

Таблица 28 – Оценка эффективности лечения в группах сравнения, абс (%)

Признак	Основная группа (n = 459)	Группа сравнения (n = 577)	χ^2	p
Закрытие полостей распада				
Наличие распада легочной ткани до начала лечения	253 (55,1)	473 (81,9)	4,777	0,029
Закрытие полостей распада	133 (52,6) **	362 (76,5) **	43,032	< 0,001
Бактериовыделение				
МБТ (+)	222 (48,4)	482 (83,5)	311,812	< 0,001
Прекращение бактериовыделения	159 (71,6) **	396 (82,2) **	10,112	< 0,001
Рассасывание очаговых и инфильтративных изменений				
Частичное	269 (58,6)	423 (73,3)	24,922	< 0,001
Полное	98 (21,4)	86 (14,9)	4,931	0,035
Другие исходы				
Трансформация в ФКТ	53 (11,5)	15 (2,6)	33,369	< 0,001
Определение группы инвалидности по туберкулезу	47 (10,2)	20 (3,5)	19,390	< 0,001
Смерть от туберкулеза	36 (39,1) **	42 (61,8) **	8,018	0,005
Смерть от сопутствующего заболевания	56 (60,9) **	26 (38,2) **		
Примечание: 1. χ^2 Пирсона, из анализа исключены нулевые частоты; 2. * χ^2 с поправкой Йейтса; ** от числа больных, имеющих признак.				

Полное рассасывание инфильтративных изменений наблюдалось в основной группе на 6,5 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,035$), частичное

рассасывание, напротив – на 14,7 % чаще у больных туберкулезом органов дыхания без сопутствующей ВИЧ-инфекции ($p < 0,001$). Другие исходы: трансформацию предшествующей формы туберкулеза в ФКТ – на 8,9 %, определение группы инвалидности – на 6,7 %, смерть от сопутствующих заболеваний (преимущественно, от состояний, обусловленных ВИЧ-инфекцией – прогрессирование оппортунистических инфекций и вторичных (кроме туберкулеза) заболеваний, злокачественные новообразования и др.), смерть вследствие прогрессирования туберкулеза – на 22,7 % чаще – в группе сравнения.

Сроки закрытия полостей распада у пациентов в группе сравнения представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Сроки закрытия полостей распада в сравниваемых группах, абс. (%)

Сроки закрытия полостей распада	Основная группа (n = 253)*	Группа сравнения (n = 362)*	χ^2	p
Через 2 месяца	36 (14,2)	42 (11,6)	0,928	0,336
Через 4 месяца	56 (22,1)	163 (45,0)	34,039	< 0,001
Через 6 месяцев	32 (12,6)	133(36,7)	44,031	< 0,001
Через 8 месяцев и более	9 (3,6)	24 (6,6)	2,197	0,097**
Всего	133 (52,6) **	362 (76,5) **	43,032	< 0,001
Примечание: * Количество больных с выявленными полостями распада в легких; ** χ^2 с поправкой Йейтса.				

Через 2 месяца отмечено закрытие мелких (1,5–2 см в диаметре) полостей распада у 14,2 % больных основной группы и у 11,6 % – в группе сравнения ($p = 0,336$). Через 4 месяца от начала основного курса лечения туберкулеза закрытие полостей деструкции в легких наблюдали на 22,9 % чаще в группе сравнения ($p < 0,001$). Через 6 месяцев от начала лечения полости не определялись у 12,6 % пациентов основной группы и у 36,7 % – в группе сравнения ($p < 0,001$). В публикациях ряда авторов отмечено, что у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом нередко рубцевание полостей деструкции происходит быстрее, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции [11; 61; 308], но в

данном случае часть пациентов из группы с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции и деструктивными изменениями легких погибла до проведения контрольного рентгенологического обследования и установления факта закрытия полости распада.

Сроки регистрации прекращения бактериовыделения у пациентов в группах сравнения представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Сроки регистрации прекращения бактериовыделения в группах сравнения, абс (%)

Сроки прекращения бактериовыделения	Основная группа (n = 222)**	Группа сравнения (n = 473)**	χ^2	p
Через 2 месяца	69 (31,1)	122 (30,8)	0,005	0,944
Через 3 месяца	55 (24,8)	80 (20,2)	1,742	0,187
Через 4 месяца	21 (9,5)	96 (24,2)	20,255	< 0,001
Через 5 месяцев	9 (4,1)	73 (18,4)	24,328	< 0,001
Через 6 месяцев	5 (2,3)	22 (5,5)	2,967	0,085
Через 7 и более месяцев	1 (0,5)	3 (0,8)	0,209	0,648
Всего	159 (72,8)	396 (82,2)	10,112	< 0,001
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты, ^ – ТТФ для таблиц сопряженности 2 × 2; ** – количество бактериовыделителей.				

Прекращение бактериовыделения через 2 месяца от начала лечения наблюдали с почти одинаковой частотой как в основной группе, так и в группе сравнения (p = 0,944), через 3 месяца лечения – на 4,6 % чаще у пациентов основной группы (p = 0,187), через 4 и 5 месяцев – в группе сравнения (на 14,3 % и 3,2 % (p < 0,001), через 5 месяцев – у 4,1 % и 18,4 % (p < 0,001) в основной группе и группе сравнения, соответственно. Через 7 месяцев химиотерапии бактериовыделение прекратилось у 1 пациента основной группы и 3 – в группе сравнения (p = 0,648) (таблица 30).

Частичное рассасывание очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани по результатам контрольного рентгенологического обследования

наблюдали у 58,6 % в основной группе и у 73,3 % – в группе сравнения ($p < 0,001$), полное рассасывание изменений несколько чаще (на 6,5 %) отмечено в основной группе ($p = 0,035$).

Таким образом, при анализе эффективности проводимой противотуберкулезной химиотерапии у пациентов в группах сравнения было установлено, что всем больным выбор режима лечения осуществляли в соответствии с существующими стандартами, им вовремя и по показаниям проводилась смена режима. Больные ВИЧ-ассоциированным туберкулезом имели более низкие результаты лечения – у пациентов реже наблюдали закрытие полостей распада (на 23,9 %) и прекращение бактериовыделения (на 10,6 %).

РЕЗЮМЕ

Низкая адаптированность в обществе больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (отсутствие специального образования, постоянного места работы, семьи) на фоне интенсивного употребления психоактивных веществ обуславливают низкую приверженность пациентов к лечению и выполнению врачебных рекомендаций, что является причиной несвоевременного выявления туберкулеза и низких результатов его лечения. Особенности клинического течения туберкулеза на фоне иммуносупрессии (распространенность процесса, генерализация, с поражением 2 и более органов и систем, выраженность интоксикационного синдрома, дыхательной и сердечной недостаточности, обилие сопутствующих вторичных и оппортунистических заболеваний) требуют от клинициста быстро ориентироваться в непростой диагностической ситуации и выбрать, порой единственно возможный, правильный путь коррекции имеющихся нарушений. В связи с этим необходима разработка простого и доступного способа прогнозирования возможного варианта течения сочетанного заболевания и выбора тактики ведения пациента.

ГЛАВА 4 ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

Для решения 2, 3 и 4 задач исследования изучено наличие связи с неблагоприятным течением заболевания ряда социальных, эпидемиологических, медицинских факторов, характера туберкулезного процесса и ВИЧ-инфекции, противотуберкулезной химиотерапии, наличия и особенностей антиретровирусной терапии. Больные туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией были рандомизированы в две группы: основную ($n = 248$) составили пациенты, имевшие неблагоприятное течение заболевания (отсутствие положительной динамики в результате проведенного лечения: сохраняющиеся бактериовыделение и/или полости распада в легочной ткани; отсутствие клинико-рентгенологической динамики – для случаев без бактериовыделения и деструкции легочной ткани, летальный исход, прогрессирование процесса на фоне лечения); группу сравнения ($n = 211$) – пациенты с благоприятным течением (прекращение бактериовыделения, закрытие полости распада, положительная клинико-рентгенологическая динамика для случаев без бактериовыделения и деструкции легочной ткани).

4.1 Анализ влияния социальных, эпидемиологических и медицинских факторов на течение заболевания у пациентов с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция

Демографические характеристики пациентов в исследовательских группах представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Распределение больных в группах сравнения по полу и возрасту, абс. (%)

Пол	Возраст	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	P
Мужской	18–24	32 (12,9)	6 (2,8)	13,897**	< 0,001
	25–34	77 (31,0)	77 (36,6)	1,516	0,219
	35–44	61 (24,6)	61 (28,9)	2,008	0,157
	45–54	17 (6,9)	11 (5,2)	0,536	0,464
	55–60	10 (4,0)	5 (2,4)	0,997**	0,763
	Всего	186 (75,0)	160 (75,8)	0,04	0,842
Женский	18–24	15 (6,0)	12 (5,7)	0,027	0,870
	25–34	27 (10,9)	29 (13,8)	0,869	0,352
	35–44	13 (5,2)	8 (3,8)	0,267*	0,606
	45–54	7 (2,8)	2 (0,9)	1,233**	0,269
	Всего	62 (25,0)	51 (24,2)	0,04	0,842
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для 2×2 .					

Как видно из данных, представленных в таблице 31, значимых различий по полу и возрасту в анализируемых группах не получено: как в основной группе, так и в группе сравнения преобладали мужчины – 75,0 % и 75,8 % ($p = 0,842$). При этом мужчин в возрасте 18–24 лет в основной группе было в 4,6 раз больше ($p < 0,001$). Доля женщин в группах составила 25,0 % и 24,2 % ($p = 0,842$), соответственно, в том числе – женщин в возрасте 18–44 лет – 55 (22,2 %) и 49 (23,2 %) ($\chi^2 = 0,071$; $p = 0,790$). В основной группе мужчин в возрасте 45–64 года было на 3,3 % больше ($\chi^2 = 1,054$; $p = 0,305$). Женщин 45 лет и старше в основной группе было 2,8 %, в группе сравнения – 0,9 % ($p = 0,269$).

При оценке уровня образования в медицинской документации пациентов исследовательских групп необходимые данные не удалось уточнить у 9,3 % больных в основной группе и у 8,5 % – в группе сравнения ($p = 0,781$). В группе пациентов с неблагоприятным течением более половины – 51,6 % не имели специального образования (неполное среднее, среднее). В группе с благоприятным течением удельный вес пациентов, не имеющих специального

образования, составил 39,7 % (таблица 32).

Таблица 32 – Уровень образования у пациентов в группах сравнения, абс., (%)

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	p
Неполное среднее	72 (29,0)	44 (20,8)	4,038	0,045
Среднее	56 (22,6)	40 (18,9)	0,905	0,342
Среднее специальное	79 (31,9)	96 (45,5)	8,995	0,003
Незаконченное высшее	8 (3,2)	7 (3,3)	0,003*	0,957
Высшее	10 (4,0)	6 (2,8)	0,191*	0,374
Нет данных	23 (9,3)	18 (8,5)	0,077	0,781
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса.				

По социальному статусу и характеру трудоустройства (таблица 33) пациенты в группах сравнения значимо не отличались. В обеих группах преобладали безработные лица трудоспособного возраста – 62,9 % и 73,5 % ($p = 0,035$). Постоянную работу имели 8,1 % и 11,4 % пациентов ($p = 0,230$). Количество студентов в группах было одинаково – по 1 пациенту в каждой группе ($p = 0,909$). Доля инвалидов в основной группе была в 2 раза больше, чем в группе сравнения ($p = 0,019$).

При оценке семейного положения обследуемых пациентов (см. таблицу 33) значимых различий между анализируемыми группами не выявлено. Не имели семьи 56,0 % и 54,5 % пациентов ($p = 0,740$), состояли в браке, соответственно – по 29,4 % больных ($p = 0,991$); были разведены 12,9 % и 14,7 % ($p = 0,579$); овдовели 1,6 % и 1,4 %, соответственно ($p = 0,868$). В основной группе имели детей 24,6 % пациентов, в группе сравнения 31,8 % ($p = 0,194$). По факту наличия в анамнезе судимости больные в сравниваемых группах (см. таблицу 33) также не имели значимых различий. В основной группе судимость имели 40,7 %, в группе сравнения – 31,8 % ($p = 0,047$).

Таблица 33 – Семейное положение, трудоустройство, наличие судимости у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	P
Трудоустройство				
Имеет постоянную работу	20 (8,1)	24 (11,4)	1,441	0,230
Безработный трудоспособного возраста	159 (62,9)	155 (73,5)	4,609	0,032
Студент	1 (0,4)	1 (0,5)	0,013**	0,909
Инвалид	33 (13,3)	14 (6,6)	5,521*	0,019
Семейное положение				
Холост	139 (56,0)	115 (54,5)	0,110	0,740
Состоит в браке	73 (29,4)	62 (29,4)	0,008	0,991
В разводе	32 (12,9)	31 (14,7)	0,308	0,579
Вдова(ец)	4 (1,6)	3 (1,4)	0,028**	0,868
Наличие детей	61 (24,6)	65 (30,8)	1,689	0,194
Наличие судимости				
Пребывание в ИТУ	101 (40,7)	67 (31,8)	3,955	0,047
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для 2×2 .				

При оценке материально-бытовых условий в исследовательских группах (таблица 34) выявлено, что 16,5 % пациентов в основной группе и 14,7 % в группе сравнения ($p = 0,589$) не имели жилья (лица БОМЖ), 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 – 58,5 %, в группе сравнения – 71,1 % ($p = 0,005$). В группе с неблагоприятным течением заолевания неблагоустроенное жилье встречалось почти в 2 раза чаще – у 25,0 % пациентов против 14,2 % в группе сравнения ($p = 0,005$). При этом, у части больных в обеих группах жилье не являлось собственностью (съемное жилье): у 11 (4,4 %) и 9 (4,3 %) пациентов, соответственно ($\chi^2 = 0,02$; $p = 0,921$).

Таблица 34 – Характеристика условий проживания больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	P
Место проживания				
Город	152 (61,3)	144 (68,2)	2,409	0,121
Село	55 (22,2)	36 (17,1)	1,877	0,171
Лицо БОМЖ	41 (16,5)	31 (14,7)	0,292	0,589
Жилищные условия				
Лицо БОМЖ	41 (16,5)	31 (14,7)	0,292	0,589
Частный дом (неблагоустроенный)	62 (25,0)	30 (14,2)	8,270	0,005
Благоустроенное жилье (квартира, дом)	145 (58,5)	150 (71,1)	7,910	0,005

При анализе данных эпидемиологического анамнеза (таблица 35) выявлено, что у 56,0 % и 55,9 % пациентов в исследовательских группах контакт с больными туберкулезом установить не удалось ($p = 0,979$). Семейный контакт подтвержден у 14,5 % больных в основной группе и у 12,3 % – в группе сравнения ($p = 0,494$), бытовой – у 29 % и 31,8 % ($p = 0,528$), профессиональный контакт зарегистрирован у 1 пациента основной группы.

Таблица 35 – Эпидемиологический анамнез у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	P
Контакт с больным туберкулезом				
Контакт не установлен	139 (56,0)	118 (55,9)	0,001	0,979
Семейный контакт	36 (14,5)	26 (12,3)	0,470	0,494
Профессиональный контакт	1 (0,4)	0	—	—
Бытовой контакт	72 (29,0)	67(31,8)	0,400	0,528
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса из анализа исключены нулевые частоты.				

Курение табака отмечено почти с равной частотой у пациентов обеих групп (таблица 36): в основной – у 79 %, в группе сравнения – у 78,2 % случаев ($p = 0,829$).

Таблица 36 – Употребление психоактивных веществ пациентами в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	P
Курение табака	196 (79,0)	165 (78,2)	0,047	0,829
Хронический алкоголизм	100 (40,3)	94 (44,5)	0,835	0,361
Наркотическая зависимость				
Отрицают	63 (25,4)	62 (29,4)	0,912	0,340
Употребление в анамнезе	76 (30,6)	89 (42,2)	6,588	0,011
Активное потребление инъекционных наркотиков	94 (37,9)	60 (28,4)	4,583	0,033

Диагноз хронического алкоголизма врачом–наркологом установлен в основной группе – в 40,3 % случаев, в группе сравнения – в 44,5 % случаев ($p = 0,361$). Наркотическую зависимость отрицали 25,4 % больных в группе с неблагоприятным течением и 29,4 % – в группе сравнения ($p = 0,340$). Употребление наркотических веществ в прошлом (ремиссия, подтвержденная врачом-наркологом) зафиксировано у 30,6 % и 42,2 %, активная зависимость, соответственно – у 37,9 % и 28,4 % пациентов ($p = 0,033$). Ряд исследователей подтверждают, что активная наркотическая зависимость может быть одним из основных предикторов неблагоприятного течения и исхода туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией [127; 128; 215].

Сопутствующие заболевания отмечены у 95,2 % больных в основной группе и 90,9 % – в группе сравнения ($p = 0,080$). Хроническая обструктивная болезнь легких встречалась на 3,3 % чаще в основной группе ($p = 0,285$). Сахарный диабет 2 типа зарегистрирован в группе с благоприятным течением у 2, в группе сравнения – у 5 пациентов, во всех случаях сахарный диабет сочетался

с хроническим панкреатитом. Хронические заболевания мочеполовой сферы в анализируемых группах отмечены у 4,8 % и 5,2 % больных, соответственно ($p = 0,903$). Заболевания желудочно-кишечного тракта неинфекционной этиологии в основной группе имели 5,2 % пациентов, в группе сравнения – 8,1 % ($p = 0,224$). Заболевания, передающиеся половым путем, встречались у 7,3 % больных в группе с неблагоприятным течением туберкулеза, и у 8,5 % – в группе сравнения ($p = 0,614$). Отягощенный аллергологический анамнез имели 9,3 % и 10,4 % ($p = 0,680$), по поводу эпилепсии наблюдались 2 человека из группы с неблагоприятным и 5 – из группы с благоприятным течением туберкулеза ($p = 0,328$).

Таблица 37 – Сопутствующие заболевания у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	P
Сопутствующие заболевания всего	236 (95,2)	192 (90,9)	3,140	0,080
Хронические заболевания верхних дыхательных путей	6 (2,4)	15 (7,1)	5,747*	0,017
ХОБЛ	34 (13,7)	22 (10,4)	1,147	0,285
Сахарный диабет 2 типа	5 (2,0)	2 (0,9)	0,866**	0,352
Хронические заболевания мочеполовой сферы	12 (4,8)	11(5,2)	0,015*	0,903
Хронический гастрит, гастродуоденит	13 (5,2)	17(8,1)	1,479	0,224
Хронический панкреатит	7 (2,8)	5 (2,4)	2,340	0,127
Хронический холецистит	2 (0,8)	0	—	—
Хронический вирусный гепатит (В, С)	179 (72,2)	158 (74,9)	1,737	0,188
Язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки	16 (6,5)	17 (8,1)	0,440	0,508

Продолжение таблицы 37

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	P
Отягощенный аллерго- логический анамнез	23 (9,3)	22 (10,4)	0,171	0,680
Заболевания, передающиеся половым путем	18 (7,3)	18 (8,5)	0,255	0,614
Эпилепсия	2 (0,8)	5 (2,4)	0,960**	0,328
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для 2×2 ; из анализа исключены нулевые частоты.				

Почти две трети пациентов в обеих группах страдали вирусными гепатитами: 72,3 % и 74,9 %, соответственно ($p = 0,188$). Клинические особенности вирусных гепатитов у больных в группах сравнения отражены в таблице 38.

Таблица 38 – Клинические особенности вирусных гепатитов у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 179)*	Группа сравнения (n = 158)	χ^2	P
Клинические варианты вирусного гепатита				
Хронический вирусный гепатит В	5 (2,8)	3 (1,9)	0,290**	0,591
Хронический вирусный гепатит С	139 (77,7)	124 (78,5)	0,034	0,855
Сочетание хронического вирусного гепатита В и С	35 (19,6)	31 (19,6)	0,000	0,988
Клинические проявления вирусных гепатитов				
Астенический синдром	50 (27,9)	40 (25,3)	0,294	0,588
Артериальная гипотония	38 (21,2)	35 (22,2)	0,042	0,838
Бледность кожных покровов	58 (32,4)	45 (28,5)	0,608	0,436
Иктеричность кожных покровов	15 (8,4)	8 (5,1)	1,452^	0,229

Продолжение таблицы 38

Признак	Основная группа (n = 179)*	Группа сравнения (n = 158)	χ^2	P
Увеличение размеров печени	76 (42,5)	63 (39,9)	0,231	0,631
Увеличение размеров селезенки	65 (36,3)	51 (32,2)	0,605	0,437
Диффузные изменения печени	101 (56,4)	81 (51,3)	0,899	0,344
Изменения показателей биохимического анализа крови				
Общий билирубин (> 20,5 мкмоль/л)	32 (17,9)	24 (15,2)	0,437	0,509
АлАТ (> 40 Ед/л)	69 (38,5)	49 (32,0)	2,094	0,148
АсАТ (> 40 Ед/л)	40 (22,3)	39 (24,7)	0,255	0,614
ГГТП (> 50 Ед/л)	50 (27,9)	36 (22,8)	0,255	0,614
ЩФ (> 300 Ед/л)	15 (8,4)	10 (6,3)	0,514	0,474
Примечания: * количество случаев вирусного гепатита в группах сравнения; ** - ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 ; ^ – χ^2 с поправкой Йейтса.				

Как следует из данных, представленных в таблице 38, у пациентов в группах сравнения преобладал хронический вирусный гепатит С, составивший 77,7 % и 78,5 %, соответственно ($p = 0,855$). Хронический вирусный гепатит В был выявлен у 2,8 % и 1,9 % пациентов ($p = 0,591$), сочетание вирусного гепатита В и С наблюдали у 19,6 % больных в каждой из групп ($p = 0,988$). Низкая клинико-лабораторная активность гепатита установлена у 54 (30,2 %) пациентов основной группы и у 41 (25,9 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 0,738$; $p = 0,391$); умеренная клинико-лабораторная активность подтверждена у 15 (8,4 %) и у 8 (5,1 %) пациентов, соответственно ($\chi^2 = 1,452$; $p = 0,229$). Значимых различий клинических проявлений вирусных гепатитов у пациентов в группах сравнения не выявлено. Так, астенический синдром выявлен у 27,9 % и 25,3 % больных ($p = 0,588$), артериальную гипотонию наблюдали у 21,2 % и 22,2 % ($p = 0,838$), бледность кожных покровов – у 32,4 % и 28,5 % пациентов в группах сравнения, соответственно ($p = 0,436$). Иктеричность кожных покровов отмечена у 8,4 %

больных основной группы и у 5,1 % – в группе сравнения ($p = 0,229$), в 10 случаях в основной группе и в 7 – в группе сравнения пациенты предъявляли жалобы на кожный зуд. По результатам ультразвукового исследования увеличение печени выявлено у 42,5 % больных основной группы и у 39,9 % - в группе сравнения ($p = 0,631$), увеличение селезенки – у 36,3 % и 32,2 % ($p = 0,437$), диффузные изменения печени – у 56,4 % и 51,3 % пациентов, соответственно ($p = 0,344$).

При оценке результатов биохимического анализа крови увеличение содержания общего билирубина выявлено у 17,9 % больных основной группы и у 15,2 % – в группе сравнения ($p = 0,509$), повышение уровня аланинаминотрансферазы (более 40 ЕД/л) – у 38,5 % и 32,0 % ($p = 0,148$), аспарагинаминотрансферазы (более 40 ЕД/л) – у 22,3 % и 24,7 % ($p = 0,614$), гамма-глутамилтранспептидазы (> 50 ЕД/л) – у 27,9 % и 22,8 % ($p = 0,614$), щелочной фосфатазы (> 300 ЕД/л) – у 8,4 % и 6,3 % пациентов ($p = 0,474$).

Результат однофакторного анализа социально-демографических характеристик и медико-биологических факторов, оказывающих влияние на течение заболевания, представлен в таблице 39.

Таблица 39 – Результат анализа социально-демографических и медико-биологических факторов, связанных с неблагоприятным исходом туберкулеза

Показатели	ϕ^*	ОШ	95 % ДИ ОШ	p
Мужской пол	0,001	$0,956 \pm 0,218$	0,624–3,927	0,842
Возраст 18–24 лет	0,182	$5,062 \pm 0,455$	2,073–12,359	$< 0,001$
Отсутствие специального образования	0,140	$1,786 \pm 0,194$	1,221–2,613	0,003
Неблагоустроенное жилье	0,134	$2,011 \pm 0,246$	1,243–3,255	0,006
Пребывание в ИТУ	0,093	$1,477 \pm 0,196$	1,005–2,170	0,047
Активное потребление инъекционных наркотиков	0,100	$1,536 \pm 0,201$	1,036–2,278	0,033
Примечание: * ϕ - критерий.				

Итак, проведенный анализ влияния социальных, эпидемиологических и

медицинских факторов на характер течения заболевания у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции показал, что по ряду признаков случаи заболевания, имевшие неблагоприятное течение, имели значимые отличия от случаев с благоприятным течением. Не выявлены различия между исследовательскими группами пациентов по возрастно-половому составу, наличию контакта с больными туберкулезом в анамнезе и частоте встречаемости отдельных видов сопутствующей патологии.

Статистически значимыми факторами, связанными с неблагоприятным течением заболевания, являлись: возраст 18–24 лет, отсутствие семьи, специального образования, проживание в неблагоустроенном жилье и активное потребление инъекционных наркотиков.

4.2 Анализ влияния характеристик туберкулезного процесса на течение заболевания у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом

Характеристика специфического процесса в группах сравнения представлена в таблице 40.

Таблица 40 – Характеристика туберкулеза у пациентов в группах сравнения при выявлении, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	P
Распространенность туберкулезного процесса				
Генерализованный процесс (поражение 2 и более органов и систем)	40 (16,1)	20 (9,5)	4,437	0,036
Изолированный туберкулез органов дыхания	208 (83,9)	191 (90,5)		
Локализация внеторакального процесса				
Туберкулез ЦНС	27 (10,9)	12 (5,7)	92,100	< 0,001

Продолжение таблицы 40

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	P
Туберкулез периферических лимфоузлов	4 (1,6)	7 (3,3)	1,416**	0,235
Туберкулез костей и суставов	1 (0,4)	5 (2,4)	2,063**	0,065
Абдоминальный туберкулез	4 (1,6)	4 (1,9)	0,016**	0,899
Урогенитальный туберкулез	5 (2,0)	1 (0,5)	0,076**	0,148
Туберкулезный перикардит	1 (0,4)	0	—	—
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 ; из анализа исключены нулевые частоты.				

Как видно из данных, представленных в таблице 40, в структуре клинических форм туберкулеза в группах сравнения превалировал изолированный туберкулез органов дыхания: 83,9 % и 87,7 % случаев, соответственно ($p = 0,036$). Генерализованные формы туберкулеза (поражение 2 и более органов и систем) в основной группе регистрировали на 6,6% чаще ($p = 0,036$). Туберкулез ЦНС в основной группе наблюдали в 2 раза чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Туберкулез периферических лимфатических узлов на 1,7 % чаще регистрировали в группе с благоприятным течением ($p = 0,235$). Туберкулез органов брюшной полости выявлен в 4 случаях в каждой из исследуемых групп ($p = 0,899$). Туберкулез костей и суставов чаще встречался в группе сравнения – в 5 случаях против 1 – в основной группе ($p = 0,065$). Урогенитальный туберкулез диагностирован в 5 случаях в группе с неблагоприятным течением и в 1 – в группе сравнения ($p = 0,148$). Туберкулезный перикардит выявлен у 1 пациента с неблагоприятным течением заболевания.

Характеристика клинических форм туберкулеза органов дыхания представлена в таблице 41.

Таблица 41 – Клинические формы туберкулеза органов дыхания у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	p
Туберкулез легких	186 (75,0)	149 (70,6)	1,111	0,292
Туберкулез легких, осложненный плевритом	17 (6,9)	14 (6,6)	0,009	0,926
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	4 (1,6)	8 (3,8)	1,356**	0,245
Экссудативный плеврит изолированный	5 (2,0)	14(6,6)	6,130*	0,014
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для таблиц сопряженности 2 × 2.				

Туберкулез легких в группе с неблагоприятным течением наблюдали на 4,4 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,292$). Туберкулез легких, осложненный плевритом встречался с почти одинаковой частотой – в 6,9 % и 7,6 %, соответственно ($p = 0,926$). Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в 3 раза чаще диагностировали в группе сравнения – 3,8 % против 1,6 % – в основной группе ($p = 0,245$). Изолированный экссудативный плеврит в 2 раза чаще отмечен в группе пациентов с благоприятным течением туберкулеза – в 6,6 % против 2,0 % случаев ($p = 0,014$).

Таким образом, в группе с неблагоприятным течением заболевания чаще встречался туберкулез легких, а в группе с благоприятным течением – ТВГЛУ и изолированный туберкулезный экссудативный плеврит.

Характеристика туберкулеза органов дыхания у пациентов в группах сравнения (распространенность процесса, наличие деструкции легочной ткани, наличие и метод выявления бактериовыделения) представлена в таблице 42.

Таблица 42 – Характеристика органов дыхания у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	p
Характеристика туберкулеза легких по распространенности поражения				
Односторонний	75 (30,2)	109 (51,7)	21,772	< 0,001
Двусторонний	173 (69,8)	102 (48,3)		
Ограниченный процесс (менее 2 сегментов)	4 (1,6)	14 (6,6)	6,357**	0,006
Поражена 1 доля	45 (18,1)	84 (39,8)	26,483	< 0,001
Поражены 2 доли	26 (10,5)	36 (17,1)	4,222	0,04
Поражены более 2 долей	172 (69,4)	77 (36,5)	49,604	< 0,001
Распад легочной ткани	173 (69,8)	80 (37,9)	46,73	< 0,001
Бактериовыделение, всего	140 (56,5)	82 (38,9)	14,123	< 0,001
Бактериовыделение методом микроскопии	171 (68,9)	136 (64,5)	1,041	0,308
Бактериовыделение культуральным методом	198 (79,8)	188 (89,1)	7,310	0,007
Наличие ЛУ	123 (49,6)	69 (32,7)	13,374	< 0,001
МЛУ	111 (44,7)	58 (27,5)	14,62	0,002
Характеристика туберкулеза легких по форме процесса				
Очаговый туберкулез	4 (1,6)	12(5,7)	4,479**	0,018
Инфильтративный туберкулез	113 (45,6)	130 (61,6)	11,783	< 0,001
Диссеминированный туберкулез	39 (15,7)	35(16,6)	2,326	0,128
Казеозная пневмония	12 (5,7)	4(1,9)	2,125	0,145
Фиброзно-кавернозный туберкулез	53 (21,4)	0	—	—
Кавернозный туберкулез	2 (0,8)	0	—	—
Туберкулома	1 (0,4)	3 (1,4)	0,444**	0,242
Милиарный туберкулез	13 (6,2)	5 (2,4)	1,792	0,181
Цирротический туберкулез	2 (0,8)	0	—	—
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	4 (1,6)	8 (3,8)	1,356	0,245
Экссудативный плеврит	5 (2,0)	14 (6,6)	5,021	0,026
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для таблиц сопряженности 2 × 2; из анализа исключены нулевые частоты.				

Как видно из данных, представленных в таблице 42, в группе с благоприятным течением на 21,5 % чаще наблюдали одностороннее поражение легких, двустороннее, соответственно – в группе с неблагоприятным течением ($p < 0,001$). Ограниченный специфический процесс с поражением, занимающим менее 2-х сегментов легкого в основной группе встречался в 4 раза реже, чем в группе сравнения ($p = 0,006$). Поражение, занимающее не более одной доли легкого выявлено у 18,1 % пациентов основной группы и у 39,8 % пациентов из группы сравнения ($p < 0,001$). Распространенные процессы с поражением более двух долей легкого на 31,9 % чаще наблюдали в группе с неблагоприятным течением туберкулеза, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

При анализе структуры клинических форм туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией (таблица 42) выявлено, что наиболее часто как в основной, так и в группе сравнения встречался ИТЛ, который в группе с неблагоприятным течением заболевания отмечали на 20,5 % реже ($p < 0,001$), диссеминированный туберкулез легких наблюдали в 15,7 % и 16,6 % случаев ($p = 0,128$), ФКТ – в 21,4 % пациентов, только в основной группе. Очаговый туберкулез легких, напротив, достоверно чаще встречался в группе сравнения – 5,7 % случаев против 1,6 % ($p = 0,018$). По частоте обнаружения других форм туберкулеза легких в исследуемых группах значимых отличий не выявлено. Так, казеозная пневмония зарегистрирована в 5,7 % случаев в основной группе и в 1,9 % случаев в группе сравнения ($p = 0,128$); милиарный туберкулез в 6,2 % и 2,4 % ($p = 0,110$); туберкулема легких в 0,4 % и 1,4 % ($p = 0,242$); кавернозный и цирротический туберкулез – в 0,8 % только в группе с неблагоприятным течением заболевания.

Распад легочной ткани (см. таблицу 42) у пациентов в основной группе наблюдали на 31,9 % чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Бактериовыделение в основной группе регистрировали на 17,6 % чаще ($p < 0,001$). По массивности бактериовыделения исследуемые случаи значимых отличий не имели: в 68,9 % и 64,5 % случаев отмечалось бактериовыделение, подтвержденное методом микроскопии ($p = 0,308$), в 79,8 % и 89,1 % случаев в каждой из групп соответственно – при культуральном исследовании ($p = 0,007$).

Та или иная форма лекарственной устойчивости МБТ (в случаях с бактериовыделением, подтвержденным культуральным методом) на 17,1 % чаще регистрировалась в основной группе ($p < 0,001$), также, как и множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – в 44,7 % против 27,5 % ($p = 0,002$).

Сведения о давности выявления туберкулеза у больных в группах сравнения представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Давность выявления туберкулеза у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	P
Впервые выявленный туберкулез	95 (38,3)	142 (67,3)	38,371	< 0,001
Обострение туберкулезного процесса	47 (17,7)	26 (12,3)	3,746	0,053
Хроническая форма	92 (37,1)	26 (12,3)	36,637	< 0,001
Рецидив	14 (5,6)	17 (8,1)	1,053	0,305

При сравнении туберкулезного процесса по давности выявления (таблица 43) установлено: в основной группе хронические формы туберкулеза с давностью наблюдения более двух лет отмечены на 24,8 % чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,001$), в группе с благоприятным течением преобладали случаи впервые выявленного туберкулеза – 67,3 % против 38,3 % в основной группе ($p < 0,001$). По частоте регистрации обострения туберкулезного процесса ($p = 0,053$) и рецидивов туберкулеза ($p = 0,305$) анализируемые случаи не различались.

Результат однофакторного анализа характеристик туберкулезного процесса, оказывающих влияние на течение заболевания, представлен в таблице 44.

Таблица 44 – Результат анализа характеристик туберкулезного процесса, связанных с неблагоприятным течением туберкулеза

Показатели	ϕ^*	ОШ	95 % ДИ ОШ	P
Распространенность процесса с поражением, занимающим более 2 долей легкого	0,329	$3,938 \pm 0,199$	2,669–5,812	$< 0,001$
Наличие туберкулеза ЦНС	0,383	$2,026 \pm 0,360$	1,000–4,106	$< 0,001$
ЛУ МБТ	0,156	$1,878 \pm 0,190$	1,295–2,724	$< 0,001$
МЛУ МБТ	0,178	$1,786 \pm 0,194$	1,221–2,613	0,002
Наличие хронической формы туберкулеза	0,283	$4,196 \pm 0,247$	2,584–6,813	$< 0,001$
Примечание: * ϕ -критерий.				

Таким образом, учитывая вышеизложенное, выявлено сочетание факторов, связанных с неблагоприятным течением ВИЧ-ассоциированного туберкулеза: распространенность процесса с поражением, занимающим более 2 долей легкого, наличие туберкулеза ЦНС, лекарственной устойчивости МБТ, множественной лекарственной устойчивости возбудителя, хроническое течение процесса.

4.3 Анализ влияния характеристик ВИЧ-инфекции на клиническое течение туберкулеза

При анализе путей заражения ВИЧ-инфекцией в группах сравнения установлено, что половой путь чаще встречался в группе сравнения – 23,2 % против 13,7 % в основной группе, соответственно ($p = 0,009$); парентеральный путь, наоборот, на 12,2 % чаще встречался в основной группе ($p = 0,005$) (таблица 45). Путь заражения ВИЧ-инфекцией не установлен в группе с неблагоприятным течением заболевания в 9,6 %, в группе сравнения – в 12,3 % случаев ($p = 0,365$).

До установления диагноза туберкулеза в основной группе ВИЧ-инфекция выявлена в 33,5 %, в группе сравнения – в 52,6 % случаев ($p < 0,001$, $\chi^2 = 17,113$). Диагноз «ВИЧ-инфекция» у ранее лечившихся по поводу активного туберкулеза пациентов установлен в основной группе – в 29,8 % случаев против 8,5 % в

группе сравнения ($p < 0,001$). Одновременное выявление заболеваний отмечено в 36,7 % и 38,9 % случаев, соответственно ($p = 0,633$). Таким образом, неблагоприятное течение заболевания чаще наблюдали у пациентов при развитии ВИЧ-инфекции на фоне уже имевшегося активного туберкулеза ($p < 0,001$).

Таблица 45 – Характеристика ВИЧ-инфекции у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	p
Путь заражения ВИЧ-инфекцией				
Не установлен	24 (9,6)	26 (12,3)	0,822	0,365
Половой	34 (13,7)	49 (23,2)	6,965	0,009
Парентеральный	190 (76,7)	136 (64,5)	8,188	0,005
Время выявления ВИЧ-инфекции, абс. (%)				
До выявления туберкулеза	83 (33,5)	111 (52,6)	17,113	< 0,001
После выявления туберкулеза	74 (29,8)	18 (8,5)	30,298	< 0,001
Выявление одновременно с туберкулезом	91 (36,7)	82 (38,9)	0,228	0,633
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции на момент начала химиотерапии туберкулеза				
Не установлена (не дообследованы)	26 (10,8)	7 (3,3)	7,733*	0,004
2А	17 (6,9)	11 (5,2)	0,446*	0,505
2Б	27 (10,9)	24 (11,4)	0,022	0,869
2В	15 (6,0)	3 (1,4)	15,689**	< 0,001
3	41 (16,5)	49 (23,2)	3,237	0,072
4А	95 (38,3)	89 (42,2)	0,712	0,399
4Б	44 (17,7)	24 (11,4)	3,663	0,056
4В	17 (6,9)	4 (1,9)	6,422**	0,012
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для 2×2 ; из анализа исключены нулевые частоты.				

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 10,8 % против 3,3 % случаев, все эти случаи составляли пациенты с низкой приверженностью к лечению и диспансерному наблюдению ($p = 0,004$). Из числа случаев с завершённым обследованием 2А стадия ВИЧ-инфекции зарегистрирована в 6,9 % и 5,2 % ($p = 0,505$), 2Б стадия ВИЧ-инфекции – в 10,9 % и 11,4 % ($p = 0,869$), 2В стадия ВИЧ-инфекции – в 6,0 % и 1,4 % ($p < 0,001$), 3 стадия, соответственно – в 16,5 % и 23,2 % случаев ($p = 0,072$). Более половины в обеих группах составляла стадия вторичных заболеваний: 4А стадия ВИЧ-инфекции установлена в 38,3 % и 42,2 % случаев в основной и группе сравнения соответственно ($p = 0,399$), 4Б – в 17,7 % и 11,4 % случаев ($p = 0,056$), 4В стадия – 6,9 % и 1,9 % случаев в каждой из анализируемых групп случаев соответственно ($p = 0,012$).

При проведении сравнительного анализа частоты встречаемости различного рода вторичных заболеваний, имевшихся у пациентов к моменту выявления туберкулеза, установлено, что в группе с неблагоприятным течением таковые наблюдали на 12,5 % чаще ($p = 0,012$) (таблица 46).

Таблица 46 – Характеристика вторичных заболеваний на момент выявления туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	P
Вторичные заболевания (всего)	192 (77,4)	137 (64,9)	8,761	0,004
Гнойничковые поражения кожи и подкожной клетчатки	21 (8,5)	32 (15,2)	5,008	0,025
Стоматит	48 (19,4)	25 (11,8)	4,803	0,029
Лимфаденит	6 (2,4)	7 (5,0)	0,088*	0,564
Полиадения	23 (9,3)	11 (5,2)	2,741*	0,098
Остеомиелит	5 (2,0)	2 (0,9)	0,866**	0,352
Дерматит	26 (10,5)	36 (17,1)	4,574	0,033
Грибковые заболевания	57 (22,9)	30 (14,2)	5,703	0,017

Продолжение таблицы 46

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	P
Рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей	21(8,5)	14 (6,6)	0,544*	0,461
Рецидивирующий отит	5 (2,0)	6 (2,8)	0,334**	0,564
Рецидивирующая пневмония	14 (5,6)	6 (2,8)	1,527*	0,217
Диарея	2 (0,8)	1 (0,5)	0,020**	0,660
Сепсис	7 (2,8)	4 (1,9)	0,116**	0,518
Конъюнктивит	1 (0,4)	0	—	—
Менингит	11 (4,4)	3 (1,1)	2,557**	0,110
Менингоэнцефалит	9 (3,6)	5 (2,4)	0,260*	0,611
Рецидивирующая инфекция мочевыделительной системы	5 (2,0)	6 (2,8)	0,334**	0,564
Наличие одного вторичного заболевания	81 (32,7)	56 (26,5)	2,040	0,154
Наличие двух вторичных заболеваний	43 (17,3)	35 (16,6)	0,046	0,831
Наличие трех вторичных заболеваний	35 (14,1)	23 (10,9)	1,066	0,302
Наличие четырех вторичных заболеваний	18 (7,3)	15 (7,1)	0,004	0,951
Наличие пяти вторичных заболеваний	9 (3,6)	6 (2,8)	0,222**	0,638
Наличие более пяти вторичных заболеваний	6 (2,4)	2 (0,9)	0,847**	0,489
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 ; из анализа исключены нулевые частоты.				

Грибковые заболевания кожи и слизистых оболочек выявлены у 22,9 % и 14,2 % случаев в каждой из групп, соответственно ($p = 0,017$). Наиболее частой формой грибковой инфекции был кандидоз, диагностированный у 46 (19,0 %) больных в основной группе и у 20 (9,5 %) больных в группе сравнения ($\chi^2 = 8,224$;

$p = 0,005$). У 40 (16,5 %) пациентов основной группы и у 18 (8,5 %) – в группе сравнения наблюдали типичные проявления кандидозного стоматита ($\chi^2 = 6,459$; $p = 0,012$) с образованием на слизистой оболочке щек, твердого и мягкого неба, языка обширных белых творожистых налетов, при соскабливании которых обнаруживали участки гиперемии и эрозии. Пациенты предъявляли жалобы на жжение и боль при глотании. У 3 (1,2 %) больных в основной группе и у 2 (0,9 %) – в группе сравнения отмечены обширные изменения полости рта с распространением на глотку и надгортанник ($\chi^2 = 0,121$; $p = 0,728$). У 4 (1,7 %) пациентов основной группы и у 2 (0,9 %) – в группе сравнения выявлен кандидозный эзофагит с выраженной болью за грудиной и по ходу пищевода, нарушением глотания, кровотечениями ($\chi^2 = 0,059$; $p = 0,809$). Диагноз был подтвержден при эзофагогастродуоденоскопии – у больных на слизистой оболочке пищевода обнаруживали эрозивно-язвенные изменения с обширным белым налетом вокруг язв. Лечение включало назначение флуконазола: при орофарингеальном кандидозе – 150 мг 1 раз в сутки, в течение 7–14 дней, далее – 150 мг 1 раз в неделю. При кандидозном эзофагите, колите назначали в 1-е сутки 400 мг флуконазола, далее – по 200 мг, в течение 10–14 дней. Или назначали интроконазол по 0,1 г 1 раз в сутки в течение 7–14 (в зависимости от тяжести заболевания) дней [174].

Кандидозный колит обнаружен у 2 пациентов основной группы (1 – с ФКТ в сочетании с туберкулезным менингоэнцефалитом, 2 – с ФКТ в сочетании с туберкулезом позвоночника), которые предъявляли жалобы на боль в животе спастического характера, жидкий стул с примесью крови и слизи. На момент выявления симптоматики содержание CD4⁺-лимфоцитов в крови пациентов составляло 57 кл/мл и 85 кл/мл, соответственно. Оба пациента умерли, при аутопсии обнаружены обширные эрозивно-язвенные изменения на слизистой оболочке толстого кишечника. При исследовании секционного материала методом ПЦР была выделена ДНК *Candida albicans*.

Онихомикоз диагностирован у 3 (1,2 %) пациентов основной группы и у 2 (0,9 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 0,121$; $p = 0,728$). У всех больных наблюдали

дистальную форму заболевания, сопровождавшуюся образованием обширных участков онихолизиса у свободного края с мутной белесоватой или светло-желтой поверхностью, утолщением пораженных ногтей, обусловленным подногтевым гиперкератозом. Диагноз подтверждали при обнаружении *Trichophyton rubrum* в ткани ногтевой пластинки с помощью микроскопического исследования после КОН-теста, посева материала на стандартную среду Сабуро или ПЦР и обнаружении ДНК *T. rubrum*. Лечение предполагало назначение интраконазола по прерывистой методике: по 200 мг (2 капсулы) 2 раза в день после еды в течение 7 дней, с последующим 3-недельным перерывом [174].

Пациенты с подтвержденным диагнозом отрубевидного лишая (2 (0,8 %) в основной группе и 3 (1,4 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 0,010$; $p = 0,919$) предъявляли жалобы на образование на коже спины и живота пятен желтовато-коричневого цвета, покрытых отрубевидными чешуйками. Диагноз был подтвержден обнаружением *Pityrosporum orbiculare* в соскобе рогового слоя эпидермиса из пораженных областей кожи. Пациентам назначали местно 1 % раствор (крем или гель) «Экзодерил» по 1–2 раза в сутки, в течение 2 недель, с положительным эффектом [174].

Аспергиллез легких наблюдали у 6 (2,5 %) больных в основной группе (4 – с ФКТ, 2 с казеозной пневмонией) и у 5 (2,1 %) – в группе сравнения (ИТЛ в фазе распада) ($\chi^2 = 0,053$; $p = 0,818$). При этом у 2 больных основной группы и 1 – в группе сравнения отмечена фебрильная лихорадка, упорный кашель с выделением скудного количества слизисто-гнойной мокроты, одышку, боль в груди; у 4 пациентов в каждой из групп аспергиллез протекал без выраженных клинических проявлений. На рентгенограммах легких, помимо характерных для определенной клинической формы туберкулеза изменений (фиброзные каверны, обширные инфильтраты с полостями деструкции) у пациентов обнаруживали единичные округлые образования с полостями распада и без таковых, диаметром 1,5–3,0 см, располагающиеся изолированно, на интактных участках легкого или непосредственно, внутри туберкулезной каверны (у 2 пациентов основной группы). Диагноз подтверждали обнаружением *Aspergillus fumigatus* в мокроте

при микроскопии с окраской по Гомори-Гроккету, посеве мокроты или с помощью ПЦР при обнаружении ДНК возбудителя. Лечение пациентов включало назначение амфотерицина В в дозе 0,5–1 мг/кг·сутки, внутривенно, в 5 % растворе глюкозы, в течение 10–14 дней [174].

Гнойничковые поражения кожи (преимущественно, акне) на 6,4 % чаще диагностировали в группе сравнения ($p = 0,025$), как и дерматит неуточненный – на 6,6 % чаще ($p = 0,033$), а стоматит – на 7,6 % чаще – в основной группе ($p = 0,029$). Конъюнктивит выявлен у 1 пациента основной группы. В обеих группах диагностировали остеомиелит различной локализации – 5 случаев из числа неблагоприятных исходов и 1 случай – в группе сравнения ($p = 0,352$). Сепсис установлен в 2,8 % случаев в основной группе и в 1,9 % – в группе сравнения ($p = 0,518$). Периферическую лимфаденопатию в основной группе наблюдали на 3,9 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,098$). Как в основной, так и в группе сравнения отмечен лимфаденит периферических лимфатических узлов разных групп в 2,4 % против 5 % случаев ($p = 0,564$). Рецидивирующие заболевания органов дыхания – поражения верхних дыхательных путей на 1,9 % ($p = 0,564$), пневмонии – на 2,8 % ($p = 0,217$) чаще встречались в основной группе. Рецидивирующий отит диагностировали у 2,0 % и 2,8 % пациентов ($p = 0,564$). Диарея отмечена в 2 случаях из основной группы и в 1 - из группы сравнения ($p = 0,660$). В обеих группах встречались инфекции мочевыводящих путей – в 2,0 % и в 2,8 % случаев ($p = 0,564$); инфекции центральной нервной системы – в 2,0 % и 0,5 % случаев, соответственно ($p = 0,148$).

Помимо туберкулеза, одно вторичное заболевание выявлено в 32,7 % случаев в основной группе против 26,5 % случаев – в группе сравнения ($p = 0,154$), два – в 17,3 % против 16,6 % ($p = 0,831$), три – в 14,1 % против 10,9 % ($p = 0,302$), четыре – в 7,3 % против 7,1 % ($p = 0,951$), пять – в 3,6 % против 2,8 % ($p = 0,638$), более пяти – в 2,4 % против 0,9 % ($p = 0,489$). Таким образом, значимых отличий по количеству вторичных заболеваний в расчете на одного пациента в анализируемых группах не было выявлено.

Индекс коморбидности Charlson у пациентов основной группы составил

($8,6 \pm 0,9$) баллов; в группе сравнения – ($5,6 \pm 0,8$) баллов ($t = 2,490$; $p = 0,013$). С учетом полученных в ходе расчета средних значений индекса коморбидности Charlson (ИК) в группах сравнения выделили пациентов с величиной ИК 8 и более баллов: в группе с неблагоприятным течением заболевания таковых было 126 (59,7 %), в группе сравнения – 32 (15,2 %) ($\chi^2 = 64,152$; $p < 0,001$). С учетом высокого удельного веса пациентов, у которых величина индекса коморбидности Charlson превышает 8 баллов в основной группе, указанную величину баллов, на наш взгляд, следует включить в перечень критериев при формировании шкалы оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Дефицит массы тела имели 125 (50,4 %) пациентов в основной группе и 80 (37,9 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 6,081$; $p = 0,014$).

В качестве признаков иммунодефицита у пациентов в группах сравнения проанализированы показатели, полученные при проведении клинических лабораторных исследований, иммунограммы, иммуноферментного анализа: абсолютное и относительное количество лимфоцитов по данным общего анализа крови, содержание разных видов антител, концентрация циркулирующих иммунных комплексов (таблица 47).

Таблица 47 – Наличие признаков иммунодефицита по результатам лабораторных исследований на момент выявления туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак		Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	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)	—	

Продолжение таблицы 47

Признак		Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	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 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)	—	
циркулирующие иммунные комплексы по Хашковой (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 таблиц сопряженности 2×2 ; из анализа исключены нулевые частоты.					

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

Изменение содержания разных классов иммуноглобулинов отмечено как в группе с неблагоприятным, так и в группе с благоприятным течением туберкулеза. Увеличение уровня IgM имели 69,1 % пациентов от общего количества обследованных из группы с неблагоприятным течением и 56,1 % – в группе сравнения ($p = 0,089$). Увеличение содержания Ig G имели 70,8 % пациентов в основной группе и 62,2 % – в группе сравнения ($p = 0,268$). Снижение содержания иммуноглобулинов указанных классов ниже уровня нормы имел

только 1 пациент в основной группе. Снижение уровня IgA имели 0,9 % пациентов от общего количества обследованных в группе с неблагоприятным течением и 3,7 % пациентов в группе сравнения ($p = 0,403$). Увеличение выше величины нормы содержания IgA отмечено у 42,5 % пациентов из основной группы и 30,5 % пациентов из группы сравнения ($p = 0,403$). Статистически значимых отличий по уровню Ig A, M, G в крови пациентов в группах сравнения не выявлено.

У большинства пациентов обеих групп отмечено увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (по Хашковой) в крови (таблица 47), в основной группе – на 8,1 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,032$).

Таблица 48 – Оппортунистические инфекции на момент выявления туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак		Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	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)		
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)		

Продолжение таблицы 48

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	p
Оппортунистические инфекции с развернутой клинической картиной, абс. (%)				
ВЭБ-инфекция	27 (11,2)	5 (3,6)	14,196*	< 0,001
ВПГ-инфекция	3 (1,2)	5 (3,6)	1,378**	0,240
Токсоплазмоз	1 (0,4)	1 (0,5)	0,356**	0,551
Микоплазменная пневмония	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 таблиц сопряженности 2×2 ; из анализа исключены нулевые частоты.				

По современным представлениям, определенная концентрация в крови тех или иных классов иммуноглобулинов, как правило, коррелирует с динамикой инфекционного процесса и различными стадиями заболевания, поэтому выделение в сыворотке крови иммуноглобулинов класса G позволило судить об инфицировании пациентов тем или иным инфекционным агентом из числа возбудителей оппортунистических инфекций [70; 72; 107; 125; 178]. При оценке результатов иммуноферментного анализа крови на момент выявления туберкулеза (таблица 48) инфицирование вирусом Эпштейна – Барр установлено у 86,9 % пациентов от общего количества 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 исследовательских групп, соответственно ($p = 0,820$). Инфицирование микоплазмами выявлено у одного пациента в группе с неблагоприятным течением заболевания. 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 характерную клинику того или иного заболевания из группы оппортунистических инфекций, подтвержденную лабораторными тестами (ИФА – иммуноглобулины класса М, низкий индекс авидности антител, ПЦР сыворотки крови, ликвора) [365]. Активная ВЭБ-инфекция установлена у 27 (11,2 %) пациентов основной группы и 5 (3,6 %) – в группе сравнения ($p < 0,001$). Она клинически проявлялась длительной, как правило, фебрильной лихорадкой, умеренным интоксикационным синдромом (слабостью, недомоганием, снижением аппетита), лимфаденопатией (которая является также ведущим признаком ВИЧ-инфекции), гепатоспленомегалией (таблица 49), у каждого третьего больного основной группы и у 2 – в группе сравнения развился ВЭБ-гепатит с синдромами умеренного цитолиза и холестаза (таблица 50). Среднетяжелая форма болезни установлена у 11 (4,1 %) больных основной группы и у 3 (60,0 %) – в группе сравнения, тяжелая, соответственно – у 16 (59,3 %) и 2 (40,0 %) пациентов (ТТФ = 0,631; $p = 0,376$).

В связи с наличием длительной лихорадки и головной боли при сомнительной ригидности затылочных мышц, либо ее отсутствии, 10 больным основной группы и 2 – второй с диагностической целью проведена люмбальная пункция, при этом у всех больных выявлен лимфоцитарный плеоцитоз, нормальное или незначительно повышенное количество белка, нормальный уровень глюкозы в ликворе. На основании выявления ДНК ВЭБ в ликворе данным пациентам установлен диагноз серозного менингита ВЭБ-этиологии.

Таблица 49 – Клинические проявления ВЭБ-инфекции у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 27)*	Группа сравнения (n = 5)*	ТТФ	p
Острое начало заболевания	23 (85,2)	3 (60,0)	0,228	0,227
Фебрильная лихорадка	25 (92,6)	4 (80,0)	0,410	0,421
Снижение аппетита	24 (88,9)	4 (80,0)	0,512	0,602
Боль в горле	18 (66,7)	1 (20,0)	0,132	0,146
Увеличение лимфоузлов подчелюстной и задне-шейной групп	27 (100,0)	5 (100,0)	—	—
Гепатомегалия	18 (66,7)	4 (80,0)	1,000	0,948
Спленомегалия	16 (59,3)	3 (60,0)	1,000	0,976
Примечание: * количество пациентов с активной ВЭБ-инфекцией.				

У пациентов с установленным диагнозом активной ВЭБ-инфекции отмечен умеренный лейкоцитоз, увеличением СОЭ до 22–23 мм/ч (таблица 50). При оценке результатов биохимического анализа крови выявлено увеличение содержания общего билирубина на 25–30 %, АлАт – более, чем в 2 раза, АсАт – в 1,5 раза, тимоловой пробы – на 55 % от величины нормы, что свидетельствовало о наличии ВЭБ-гепатита.

Таблица 50 – Показатели гемограммы, биохимического анализа крови у пациентов с ВЭБ-инфекцией в группах сравнения, абс. (%)

Показатель	Основная группа (n = 27)*	Группа сравнения (n = 5)*	t	P
Общий анализ крови				
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$13,0 \pm 1,5$	$12,8 \pm 1,8$	0,09	0,933
СОЭ, мм/ч	$22,6 \pm 2,5$	$23,2 \pm 1,6$	0,200	0,841
Биохимический анализ крови				
Общий билирубин, мкмоль/л	$26,8 \pm 2,5$	$25,6 \pm 2,8$	0,320	0,752
АлАТ, Ед/л	$98,7 \pm 8,4$	$92,8 \pm 7,2$	0,530	0,598
АсАТ, Ед/л	$64,8 \pm 6,5$	$66,3 \pm 5,8$	0,170	0,864
Тимоловая проба, ед.	$6,2 \pm 0,4$	$5,9 \pm 0,5$	0,470	0,643

У 2 больных основной группы развилась первичная лимфома ЦНС, которая чрезвычайно редко появляется при сохраненном иммунитете и является одним из СПИД-индикаторных злокачественных новообразований ВЭБ-этиологии [15; 17; 29; 53; 106]. Клиническая картина у данных больных разворачивалась подостро, с поведенческих и личностных расстройств. Беспокоили головная боль, ухудшение памяти. При объективном обследовании отмечались когнитивные нарушения, повторные судороги с нарушением сознания и развитием комы у одного больного и очаговая симптоматика (афазия, атаксия, алексия, гемипарез) у другого. Заболевание развилось при уровне лимфоцитов ниже 50 кл/мкл. При исследовании ликвора воспалительных изменений не отмечалось, выявлена ДНК ВЭБ при ПЦР ликвора. На КТ головного мозга обнаружены множественные плотные объемные образования более 4 см в диаметре, расположенные в стволе мозга, вблизи желудочков. Заболевание у обоих больных имело летальный исход. Посмертно подтвержден диагноз лимфомы.

Микоплазменную пневмонию наблюдали у 2 пациентов в основной группе, у 2 – в группе сравнения ($p = 0,996$). Все случаи микоплазменной пневмонии характеризовались острым началом, фебрильной лихорадкой, выраженными симптомами интоксикации (головная боль, миалгия, общая слабость), малопродуктивным приступообразным кашлем. У 1 пациента основной группы отмечено появление макуло-папулезной сыпи на 5-й день от начала заболевания. При рентгенологическом обследовании в нижних долях легких с обеих сторон выявлены сегментарные инфильтраты неправильной формы. Диагноз был подтвержден после получения положительного результата ПЦР мокроты (выделение ДНК *Mycoplasma pneumoniae*). Заболевание было выявлено на этапе лечения пациентов в специализированном отделении инфекционного стационара. Антибактериальная терапия включала назначение джозамицина (вильпрафен) по 0,5 г внутрь, 2 раза в сутки [174]. При контрольном рентгенологическом обследовании (обзорная рентгенография органов грудной полости), которое проводили на 7–10 день от начала лечения, обратили внимание на замедленную динамику рассасывания инфильтрации в легочной ткани. Исследование мокроты

методом прямой бактериоскопии с окраской мазка по Цилю – Нельсону и ПЦР позволило выявить у пациентов наличие в мокроте кислотоустойчивых микобактерий и ДНК МБТ. Пациенты были осмотрены фтизиатром и переведены в противотуберкулезный стационар, 3 пациентам (2 – из основной группы, 1 из группы сравнения) впоследствии подтвержден диагноз инфильтративного туберкулеза легких, 1 больному из группы сравнения – туберкулеза внутригрудных лимфоузлов, осложненного бронхолегочным поражением нижней доли правого легкого.

Герпетическая инфекция, вызванная ВПГ-1 и ВПГ-2, возникла у 3 больных (1,2 %) основной группы и 5 (3,6 %) пациентов группы сравнения, соответственно ($p = 0,240$). Из них герпетическое поражение кожи и слизистых оболочек диагностировано у 2 и 3 больных соответственно, герпетическое поражение глаз – у 1 пациента основной группы; генитальный герпес – у 1 больного группы сравнения. У 2 больных основной группы и 1 – в группе сравнения отмечались тяжелые клинические проявления и рецидивирование при уровне CD4-лимфоцитов ниже 100 кл /мкл. Фарингит и гингивостоматит сопровождались лихорадкой, недомоганием, болезненностью слизистой полости рта, гиперсаливацией, затруднением при приеме пищи, увеличением шейных лимфоузлов. Герпетическая энантема локализовалась на мягком и твердом небе, деснах, языке, губах и лице в виде сгруппированных высыпаний на гиперемизированной коже и слизистых оболочках. Генитальный герпес представлял собой множественные пузырьковые и язвенные высыпания, склонные к слиянию, сопровождаемые неприятными ощущениями, зудом и выраженной болезненностью. Кроме того, отмечалось учащение мочеиспускания, умеренная болезненность увеличенных паховых лимфоузлов. Локальная симптоматика сочеталась с общими симптомами: слабостью, болями в мышцах, фебрилитетом. При развитии герпетического кератита пациент предъявлял жалобы на острую боль в пораженном глазу, ухудшение зрения, при осмотре отмечены гиперемия и отек конъюнктивы, помутнение и изъязвление роговицы, нейротрофические расстройства (понижением чувствительности роговицы). У 2 пациентов (по 1 в

каждой из групп) был подтвержден диагноз серозного менингита, обусловленного Herpes simplex virus (выделена ДНК вируса и HSV-IgM в спинномозговой жидкости). При МРТ головного мозга у пациентов отмечены явления умеренной гидроцефалии. Герпетический менингит протекал как первичный асептический или лимфоцитарный менингит с минимальным вовлечением вещества мозга в воспалительный процесс. Он начинался остро с фебрильной лихорадки, головной боли, гиперестезии, умеренной фотофобии. Продолжительность заболевания составила около 3 недель. Туберкулез легких был выявлен во время пребывания больных в инфекционном стационаре. Выздоровление наступило без неврологических последствий. Повторных эпизодов асептического менингита, связанных с реактивацией ВПГ, у наблюдаемых больных не отмечалось. Противовирусная терапия пациентов с герпетической инфекцией проводилась ацикловиром, препарат назначали по 400 мг 3 раза в день, внутрь, при среднетяжелой форме, при тяжелой – ацикловир в дозе 10 мг/кг внутривенно капельно каждые 8 часов до достижения регресса поражений с последующим переходом на пероральный прием по 400 мг 4–5 раз в день [174]; местное использование ацикловира, цидофовира позволили купировать манифестную герпетическую инфекцию, которая, однако, у двух больных основной группы и у 1 – группы сравнения в динамике рецидивировала при выраженном иммунодефиците, как уже было указано.

Токсоплазмоз выявлен у 1 пациента в основной группе и у 1 – в группе сравнения ($p = 0,625$). Во всех случаях это был менингоэнцефалит, с постепенным началом, фебрильной лихорадкой, выраженной головной болью, заторможенностью и нарушением сознания. У одного больного отмечались судороги, у всех – очаговая симптоматика (афазия, атаксия, алексия), а также нарушения в психическом статусе: снижение памяти, отсутствие критического отношения к своему состоянию, а также галлюцинации (чаще слуховые или зрительные), дезориентация в пространстве и времени.

На момент развития менингоэнцефалита содержание CD4⁺-лимфоцитов у пациентов было менее 100 кл/мл. В ликворе отмечалось повышение уровня белка

до 2 г/л, двузначный цитоз с лимфоцитарным составом. Диагноз подтвержден методом ПЦР (выделена ДНК *Toxoplasma gondii* в спинномозговой жидкости). При МРТ головного мозга у пациентов выявлены множественные узловые паренхиматозные изменения в церебральных гемисферах и базальных ганглиях, у 1 больного обнаружены мелкие кальцинаты. Больным проводилась терапия триметопримом/сульфаметоксазолом: начинали с 10 мг/кг триметоприма внутривенно 2 раза в день с последующим переходом на пероральный прием длительно, в течение нескольких месяцев. Ко-тримоксазол назначали в дозе 80/400 мг, по 2 таблетки 2 раза в сутки [174]. Химиопрофилактику рецидивов прекращали при увеличении количества CD4⁺-лимфоцитов > 200 клеток/мкл, сохраняющегося в течение не менее 6 месяцев до исчезновения очагов с контрастным усилением на МРТ у 2 пациентов в группе сравнения. У пациента из основной группы манифестация токсоплазмоза совпала с развитием ВСВИС, церебральный токсоплазмоз сочетался с диссеминированным туберкулезом легких и присоединившимся туберкулезным менингоэнцефалитом. Несмотря на проводимое комплексное лечение, пациент умер.

Диагноз ЦМВ-инфекции подтвержден 4,1 % и 5,8 % пациентов ($p = 0,640$). В 2 случаях в основной группе и в 4 – в группе сравнения выявлен ЦМВ-ретинит, в остальных случаях (8 – в основной группе и 4 – в группе сравнения) наблюдали ЦМВ-менингоэнцефалит. Он начинался подостро с длительной немотивированной ремиттирующей лихорадки, слабости, снижения массы тела, плохого аппетита, ночной потливости. У всех больных постепенно возникали изменения в психическом статусе с комплексом симптомов: снижением психической и двигательной активности, ослаблением памяти, нарушением ориентировки в месте и времени, прогрессирующим нарушением интеллектуальной деятельности. У некоторых пациентов выявлялась очаговая неврологическая симптоматика (нистагм, гемипарезы). Диагностика основывалась на определении ДНК возбудителя в спинномозговой жидкости и специфических АТ IgG в сыворотке крови пациентов. При МРТ головного мозга у пациентов выявлена кортикальная атрофия, субэпендимальные изменения,

явления вентикулита и очаги сливного характера в перивентрикулярной области и коре. У всех больных с ЦМВ-инфекцией на фоне отсутствия АРВТ, вследствие отсутствия приверженности к лечению, отмечался тяжелый иммунодефицит с содержанием CD4 клеток менее 50 кл/мл. При МСКТ органов грудной полости у 8 больных в основной группе и у 6 – в группе сравнения выявлена диссеминация с наличием полиморфных очагов разного размера, у 2 пациентов основной группы и у 1 – в группе сравнения – двусторонняя аденопатия внутригрудных лимфатических узлов (преимущественно, были поражены лимфатические узлы бронхопульмональной группы), двусторонний гидроторакс, у 1 пациента в группе сравнения в нижней доле левого легкого обнаружен участок инфильтрации средней интенсивности, неомогенный, с нечеткими контурами. При ПЦР мокроты у пациентов обнаружена ДНК МБТ, люминесцентной микроскопией установлено наличие кислотоустойчивых микобактерий у 6 пациентов основной группы и у 5 – в группе сравнения. Пациенты осмотрены фтизиатром и переведены для дальнейшего лечения в противотуберкулезный стационар. Клиническая эффективность ганцикловира (основной и поддерживающей схем) при ретините в сочетании с АРВТ оказалась высокой, что позволило предупредить слепоту. ЦМВ-вентрикулоэнцефалит, несмотря на проводимую терапию ганцикловиром, прогрессировал и привел к летальному исходу.

Хламидийная инфекция выявлена в 3,7 % и 1,4 % случаев ($p = 0,336$). У 7 больных основной группы и у 2 – в группе сравнения установлен диагноз хламидийной пневмонии с постепенным началом, повышением температуры тела до фебрильных цифр, явлениями ринофарингита. При рентгенологическом обследовании выявляли полисегментарную инфильтрацию и выраженные интерстициальные изменения. У 2 больных мужского пола из основной группы выявлен хронический уретрит, с постепенным началом, умеренно выраженными дизурическими симптомами (чувство жжения, зуд в уретре, боль при мочеиспускании), тянущего характера болью в промежности и эректильной дисфункцией. Пациенты осмотрены урологом, диагноз хламидийного уретрита

был подтвержден после выделения ДНК *Cl. tracomatis* в соскобе эпителия уретры и секрете предстательной железы, у пациентов с хламидийной пневмонией – ДНК *Cl. pneumoniae* в мокроте, а также – обнаружения высоких титров специфических АТ IgG, IgA с высоким титром (более 1 : 512, 1 : 256, соответственно) или четырехкратном повышении титра IgG в парных сыворотках. После проведения курса лечения (вильпрафен по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней [174]) самочувствие пациентов улучшилось, исчезли явления уретрита, у пациентов с пневмонией отмечено снижение температуры тела до субфебрильных цифр. При рентгенологическом исследовании отмечено частичное рассасывание воспалительной инфильтрации в легочной ткани. Учитывая сохраняющуюся субфебрильную лихорадку и кашель с выделением мокроты, проведено исследование мокроты методом простой бактериоскопии с окраской мазка по Цилю – Нельсону и ПЦР мокроты: у 5 больных в основной группе и у 2 – в группе сравнения были выделены кислотоустойчивые микобактерии и ДНК МБТ, у 2 пациентов в основной группе – только ДНК МБТ. Впоследствии наличие выделения МБТ в мокроте у пациентов было подтверждено при культуральном исследовании (Bactec MGIT 960, посев на среду Левенштейна – Йенсена).

Величины иммунорегуляторного индекса (ИРИ), уровень CD4-лимфоцитов, вирусная нагрузка (РНК ВИЧ копий/мл) к моменту начала противотуберкулезной терапии представлены в таблице 51.

Таблица 51 – Величина иммунорегуляторного индекса, уровень CD4+ лимфоцитов, вирусная нагрузка на момент начала химиотерапии туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак		Основная группа	Группа сравнения	χ^2	p
ИРИ (N 1–2,5)	менее 0,2	39(25,7)	13 (12,1)	7,141	0,008
	менее 0,5	39 (25,7)	27 (25,2)	0,006	0,939
	менее 0,7	22 (14,5)	23 (21,6)	2,157	0,142
	менее 1,0	44 (28,8)	36 (33,6)	0,649	0,421
	1,0–2,5	8 (5,3)	8 (7,5)	0,218**	0,641
Всего обследовано		152 (100)	107 (100)	—	

Продолжение таблицы 51

Признак	Основная группа	Группа сравнения	χ^2	p
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 обследовано	164 (100)	121 (100)	—	
Вирусная нагрузка на момент выявления туберкулеза, РНК ВИЧ 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)	9,279*	0,003
Всего обследованы	151 (100)	112 (100)	—	—
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса.				

Как видно из данных таблицы, снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) имели 94,7 % пациентов основной группы и 92,5 % пациентов – в группе сравнения, от числа обследованных ($p = 0,641$). Снижение уровня ИРИ до величин менее 0,2 характерно для 25,7 % больных основной группы против 12,1 % – в группе сравнения ($p = 0,008$). При оценке уровня CD4-лимфоцитов у пациентов в группах сравнения значимых отличий не выявлено ($p = 0,107$). Величина вирусной нагрузки более 100 тысяч копий/мл до начала терапии в группе с неблагоприятным течением туберкулеза 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 благоприятным течением ($p = 0,023$). По величине показателя вирусной нагрузки 20 000–100 000 РНК копий/мл в группах сравнения значимых отличий не выявлено ($p = 0,341$).

Результат однофакторного анализа характеристик ВИЧ-инфекции, связанных с неблагоприятным течением туберкулеза у пациентов с сочетанной патологией представлен в таблице 52.

Таблица 52 – Результат анализа характеристик ВИЧ-инфекции, связанных с неблагоприятным течением туберкулеза

Показатели	ϕ	ОШ	95 % ДИ ОШ	p
Активное потребление инъекционных наркотиков	0,134	$1,807 \pm 0,208$	1,202–2,715	0,005
Выявление ВИЧ-инфекции у лиц, ранее состоявших на учете по поводу туберкулеза	0,265	$4,560 \pm 0,283$	2,619–7,938	< 0,001
Наличие 4В стадии ВИЧ-инфекции при установлении диагноза туберкулеза	0,118	$3,808 \pm 0,564$	1,261–11,50 1	0,012
Наличие дополнительных (кроме туберкулеза) вторичных заболеваний при установлении диагноза туберкулеза	0,138	$1,852 \pm 0,209$	1,228–2,792	0,004
Дефицит массы тела	0,221	$2,525 \pm 0,198$	1,712–3,722	< 0,001
Наличие активной ВЭБ-инфекции	0,305	$6,063 \pm 0,520$	2,189–16,795	< 0,001
Величина вирусной нагрузки (количество РНК ВИЧ копий в 1 мл) при установлении диагноза туберкулеза более 100 000	0,188	$2,157 \pm 0,254$	1,311–3,547	0,003

Таким образом, из числа характеристик ВИЧ-инфекции выделены следующие факторы, связанные с неблагоприятным течением заболевания: парентеральный путь заражения ВИЧ-инфекцией ($p = 0,005$), выявление ВИЧ-инфекции у лиц, ранее состоявших на учете по поводу туберкулеза ($p < 0,001$), наличие дополнительных (двух и более) вторичных при установлении диагноза туберкулеза ($p = 0,012$), наличие дефицита массы тела ($p < 0,001$), активной ВЭБ-инфекции на момент выявления туберкулеза ($p < 0,001$), величина вирусной нагрузки при выявлении туберкулеза более 100 тысяч копий/мл ($p = 0,003$), что согласуется с публикациями отдельных авторов [3; 20; 334; 350].

4.4 Анализ влияния антиретровирусной терапии на клиническое течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

В ряде публикаций отечественных и зарубежных авторов отмечено позитивное влияние антиретровирусной терапии (АРВТ) на исход ВИЧ-ассоциированного туберкулеза [20; 35; 80; 90; 335].

Особенности проведения АРВТ представлены в таблице 53. Для анализа влияния курса антиретровирусной терапии (АРВТ) на течение туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией были отобраны следующие показатели: факт назначения и получения пациентом АРВТ, сроки назначения АРВТ относительно установления диагноза туберкулеза и начала курса лечения противотуберкулезными препаратами и развитие осложнений (побочных реакций, обусловленных АРВТ). В ходе анализа выявлено, что в основной группе удельный вес больных, регулярно принимавших антиретровирусные препараты, был на 16,6 % меньше, чем в группе сравнения ($< 0,001$). Самовольное прекращение приема препаратов отмечено у 10,9 % пациентов основной группы, в группе сравнения таковое не регистрировали.

Таблица 53 – Особенности АРВТ в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	p
Проведение АРВТ				
Проводилась	88 (35,5)	110 (52,1)	12,883	$< 0,001$
Не проводилась	133 (53,6)	101 (47,9)	4,883	0,028
Прервана	27 (10,9)	0	—	—
Время назначения АРВТ [^]				
До начала химиотерапии туберкулеза	32 (36,4)	20 (18,2)	10,266	0,002
Одновременно с началом химиотерапии туберкулеза	13 (14,8)	8 (7,4)	2,631	0,064

Продолжение таблицы 53

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	p
На фоне химиотерапии туберкулеза	43 (48,9)	82 (74,5)	13,853	< 0,001
Наличие осложнений АРВТ^				
Имелись	48 (54,5)	31 (28,2)	11,346	< 0,001
Отсутствовали	40 (45,5)	79 (71,8)		
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, из анализа исключены нулевые частоты; ^ – от числа пациентов, регулярно получавших АРВТ.				

Антиретровирусная терапия не была назначена в силу ряда причин (отсутствие показаний к назначению, по мнению специалистов ЦПБСИЗ, отказ пациента) 53,6 % больных в основной группе и 47,9 % – в группе сравнения ($p = 0,028$).

До начала химиотерапии туберкулеза АРВТ была назначена 36,4 % больных в основной группе – в 2 раза чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,002$). В медицинской документации пациентов основной группы сведения о проведении превентивной химиотерапии туберкулеза обнаружены у 5 (17,9 %) больных, в группе сравнения – у 6 (40,7 %) ($\chi^2 = 1,487$; $p = 0,113$). Средняя продолжительность (Me (Q₂₅ : Q₇₅)) превентивной химиотерапии в основной группе составила 10 (8 : 30) дней, в группе сравнения – 12 (7 : 35) дней ($U = 0,684$; $p = 0,227$). На наш взгляд, этот факт очень важен, поскольку позволяет расценивать развитие туберкулеза у пациента, получающего АРВТ как проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС) и в дальнейшем – разработать обоснованные рекомендации по тактике назначения АРВТ у больных в поздних стадиях ВИЧ-инфекции с выраженной иммуносупрессией [356; 395; 396].

Одновременное начало противотуберкулезной химиотерапии и АРВТ отмечено в 14,8 % случаев в основной группе против 7,4 % – в группе сравнения

($p = 0,064$). На фоне химиотерапии туберкулеза (в разные сроки, 95 % ДИ 3,5–6,4 недель от установления диагноза и госпитализации в противотуберкулезный стационар) АРВТ начата 48,9 % и в 74,5 % пациентам в группах сравнения, соответственно ($p = < 0,001$).

Наиболее часто назначаемые комбинации антиретровирусных препаратов (АРВП: зидовудин + эфавиренз получали 24 (27,3 %) пациентов в основной группе и 30 (27,3 %) в группе сравнения ($\chi^2 = 0,000$; $p = 1,000$), зидовудин/ламивудин + эфавиренз – 12 (13,6 %) и 14 (12,7 %) ($\chi^2 = 0,035$; $p = 0,851$), диданозин + ламивудин + эфавиренз – 11 (12,5 %) и 12 (10,9 %) ($\chi^2 = 0,121$; $p = 0,729$).

Осложнения АРВТ (таблица 54) наблюдали на 24,1 % чаще у пациентов в группе с неблагоприятным течением ВИЧ-ассоциированного туберкулеза ($p < 0,001$). Отдельные виды осложнений АРВТ у пациентов в группах сравнения, отражены в таблице 54.

Таблица 54 – Осложнения антиретровирусной терапии у пациентов в группах сравнения

Осложнения АРВТ	Основная группа (n = 88)*	Группа сравнения (n = 110)*	χ^2	p
Лекарственный гепатит	32 (36,4)	29 (26,4)	2,293	0,130
Диарея	2 (2,3)	1 (0,9)	0,038	0,846
Лекарственный нефрит	8 (9,1)	7 (6,4)	0,103	0,653
Токсическая кардиомиопатия	2 (2,3)	1 (0,9)	0,609	0,436
Аллергический дерматит	8 (9,1)	14 (12,7)	0,338	0,561
Токсическая энцефалопатия	14 (15,9)	20 (18,2)	0,178	0,674
Судороги	3 (3,4)	2 (1,8)	0,064	0,801
Воспалительный синдром восстановления иммунной системы	28 (31,8)	15 (13,6)	9,506	0,03
Анемия	20 (22,7)	26 (23,6)	0,004	0,951
Примечание: * количество пациентов с развившимися осложнениями АРВТ; ** χ^2 с поправкой Йейтса; ^ – ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 .				

Как видно из данных, представленных в таблице, значимых различий в частоте развития отдельных осложнений АРВТ (за исключением ВСВИС) отмечено не было.

Наиболее частыми осложнениями АРВТ были: лекарственный гепатит, развившийся в течение 1-2 месяца терапии у 36,4 % пациентов основной группы и у 26,4 % – в группе сравнения ($p = 0,130$), анемия – у 22,7 % и 23,6 % ($p = 0,951$). В основной группе у 28 (11,3 %) больных по совокупности клинических проявлений заподозрен воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС). В группе ВСВИС выявлен у 15 (7,1 %) больных ($\chi^2 = 9,506$; $p = 0,03$). Тонико-клонические судороги (обусловленные, вероятно, приемом зидовудина) наблюдали у 3 пациентов основной группы и 2 – в группе сравнения ($p = 0,801$). В основной группе у 20 пациентов осложнения АРВТ купированы в результате коррекции схемы лечения и проведения дополнительных лечебных мероприятий (противосудорожная терапия, переливание эритроцитарной массы, гормонотерапия), 8 пациентов умерли в разные сроки из-за развития и прогрессирующего течения туберкулезного менингоэнцефалита. У больных группы сравнения осложнения АРВТ удалось устранить. В основной группе в 26 (92,9 %) случаях СВИС был туберкулез-ассоциированным, у 1 пациента кроме признаков прогрессирования туберкулезного процесса (развитие туберкулезного менингоэнцефалита, подтвержденного бактериологическими и молекулярно-генетическими методами), обнаружены проявления токсоплазмоза (ДНК *T. gondii* в ликворе), у 2 – ВЭБ-инфекции (выделена ДНК ВЭБ в ликворе) у 2 – ЦМВИ (выделена ДНК ЦМВИ в ликворе). В группе сравнения у 15 (100 %) больных СВИС был туберкулез-ассоциированным.

Сведения о проведении превентивной химиотерапии туберкулеза, время начала АРВТ относительно начала курса химиотерапии активного туберкулеза у пациентов, получавших АРВТ с развившимся ВСВИС (АРВТ + ВСВИС) и без такового (АРВТ), представлены в таблице 55.

Таблица 55 – Сведения о проведении превентивной химиотерапии туберкулеза, время начала АРВТ относительно начала курса химиотерапии активного туберкулеза у пациентов, получавших АРВТ с развившимся ВСВИС и без такового, абс. (%)

Признак	АРВТ (n = 155)	АРВТ + ВСВИС (n = 43)	χ^2	p
Сведения о проведении превентивной химиотерапии туберкулеза до начала курса АРВТ				
Имеются	11 (7,1)	0	—	—
Отсутствуют	144 (92,9)	43 (100,0)		
Сроки назначения АРВТ				
До начала химиотерапии туберкулеза	20 (12,9)	22 (51,2)	29,483	< 0,001
Одновременно с химиотерапией туберкулеза	10 (6,5)	11 (25,6)	12,993	< 0,001
На фоне химиотерапии туберкулеза	125 (80,6)	10 (23,3)	64,741	< 0,001
Примечание: ** ТТФ для таблиц сопряженности 2 × 2.				

Как видно из таблицы, у пациентов с развившимся ВСВИС начало антиретровирусной терапии либо предшествовало началу лечения туберкулеза (ОШ = $7,071 \pm 0,388$; ДИ ОШ 3,306–15,125; $p < 0,001$) или совпадало с ним (ОШ = $4,984 \pm 0,479$; ДИ ОШ 1,951–12,735; $p < 0,001$). Причем сведения о назначении превентивной химиотерапии туберкулеза, которая могла бы предупредить развитие туберкулез-ассоциированного ВСВИС, в документации пациентов отсутствовали. Продолжительность химиотерапии туберкулеза до манифестации ВСВИС составляла, в среднем, 32 дня (95 % ДИ 12–125 дней). Парадоксальный ВСВИС, сопровождавшийся прогрессированием ранее имевшегося у пациента туберкулеза с появлением новой локализации туберкулезного процесса (туберкулезный менингоэнцефалит, туберкулез кишечника, плеврит, перикардит) наблюдали у 22 (51,2 %) больных, демаскирующий ВСВИС (развитие туберкулеза у пациентов, ранее им не болевших) – у 21 (48,8 %).

Структура клинических форм и отдельные характеристики туберкулезного процесса у пациентов, получавших АРВТ с развившимся ВСВИС и без такового,

представлены в таблице 56.

Таблица 56 – Структура клинических форм и отдельные характеристики туберкулезного процесса у пациентов, получавших АРВТ с развившимся ВСВИС и без такового, абс. (%)

Признак	АРВТ (n = 155)	АРВТ + ВСВИС (n = 43)	χ^2	p
Клиническая форма туберкулеза				
Очаговый туберкулез	1 (1,3)	0	—	—
Инфильтративный туберкулез	60 (38,7)	3 (6,9)	15,625**	< 0,001
Диссеминированный туберкулез	34 (21,9)	14 (32,6)	2,068	0,151
Милиарный туберкулез	2 (1,3)	16 (37,2)	48,293**	<0,001
Казеозная пневмония	4 (2,6)	1 (2,3)	0,207**	0,925
Фиброзно-кавернозный туберкулез	8 (5,2)	2 (4,6)	0,018	0,893
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	10 (6,5)	7 (16,3)	2,985*	0,085
Туберкулезный экссудативный плеврит	4 (2,6)	—	—	—
Генерализованный туберкулез	17 (10,9)	29 (67,4)	60,195	<0,001
Другие характеристики туберкулезного процесса				
Бактериовыделение	121 (78,1)	32 (74,4)	0,255	0,614
Распад легочной ткани	102 (65,8)	16 (37,2)	11,432	< 0,001
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ с поправкой Йейтса, из анализа исключены нулевые частоты.				

У пациентов с развившимся ВСВИС чаще наблюдали милиарный туберкулез ($p < 0,001$), ТВГЛУ, осложненный лимфогенной и гематогенной диссеминацией ($p < 0,001$) и генерализованные формы туберкулеза с поражением легких и других органов ($p < 0,001$). Напротив, инфильтративный (88,7 % против 6,9 %), ФКТ (5,2 % против 4,6 %) чаще отмечали у пациентов без ВСВИС, а очаговый туберкулез и туберкулезный плеврит – только в данной группе больных. У всех больных с ВСВИС генерализованные формы туберкулеза представляли собой сочетание туберкулеза легких и менингоэнцефалита, кроме этого у 2 пациентов наблюдали туберкулезный спондилит, у 2 – туберкулез кишечника.

У пациентов без ВСВИС в структуре генерализованных форм туберкулез легких у 7 больных сочетался с менингоэнцефалитом, у 4 – с туберкулезом кишечника, у 4 – с туберкулезом периферических лимфатических узлов. Бактериовыделение регистрировали с почти одинаковой частотой как у пациентов с ВСВИС, так и без такового ($p = 0,614$), распад легочной ткани на 28,6 % чаще выявляли у пациентов без ВСВИС ($p < 0,001$).

Развитие ВСВИС сопровождалось ухудшением общего состояния пациента, усилением проявления интоксикационного синдрома (фебрильная лихорадка, снижение веса, выраженная слабость, недомогание). Для уточнения причин ухудшения состояния больным проводили внеочередное обследование, включавшее общий анализ крови, мочи, развернутый биохимический анализ крови, исследование мокроты на МБТ (люминисцентная микроскопия, посев, ПЦР, тест на ЛЧ МБТ), рентгенограмму легких, по показаниям – исследование ликвора (биохимическое, цитологическое, бактериологическое, ПЦР), МРТ или МСКТ позвоночника, суставов, головного мозга, УЗИ абдоминальное, плевральных полостей. Наиболее значимые изменения отдельных показателей общего и биохимического анализов крови, выявленные у пациентов, получавших АРВТ с развившимся ВСВИС и без такового представлены в таблице 57.

Таблица 57 – Изменения отдельных показателей общего и биохимического анализов крови у пациентов, получавших АРВТ с развившимся ВСВИС и без такового, абс. (%)

Признак	АРВТ (n = 155)	АРВТ + ВСВИС (n = 43)	χ^2	p
Изменения в общем анализе крови				
Анэозинофилия	25 (16,1)	38 (88,4)	80,981	< 0,001
Лейкопения	12 (7,7)	21 (48,8)	40,931	< 0,001
Анемия	10 (6,5)	36 (83,7)	108,397	< 0,001
СОЭ 20–29 мм/ч	36 (23,2)	2 (4,6)	6,339**	0,012
СОЭ 30–40 мм/ч	94 (60,5)	20 (46,5)	2,275	0,098
СОЭ > 40 мм/ч	25 (16,1)	21 (48,8)	20,192	< 0,001

Продолжение таблицы 57

Признак	АРВТ (n = 155)	АРВТ + ВСВИС (n = 43)	χ^2	p
Изменения в биохимическом анализе крови				
СРБ 10–20 мг/л	30 (19,4)	3 (6,9)	2,876**	0,090
СРБ 21–30 мг/л	102 (65,8)	15 (34,9)	13,315	< 0,001
СРБ > 30 мг/л	23 (14,8)	25 (58,1)	34,366	< 0,001
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ с поправкой Йейтса, из анализа исключены нулевые частоты.				

Изменения в общем и биохимическом анализах крови у больных с ВСВИС отражали активность воспалительного процесса, обусловленного мощным выбросом воспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками [18; 219; 274; 345; 413]: анэозинофилию (на 72,3 %), лейкопению (на 11,1 %), анемию (на 76,0 %) чаще регистрировали в данной группе больных, как и увеличение СОЭ выше 40 мм/ч и содержания СРБ более 30 мг/л. Анэозинофилию, анемию в сочетании с высокой СОЭ (более 40 мм/ч) и уровнем СРБ, превышавшем 30 мг/л наблюдали у 7 (87,5 %) (ОШ = $36,400 \pm 1,091$; ДИ 4,289–308,947; $p < 0,001$), лейкопению различной выраженности ($3,2 \cdot 10^9/\text{л}$ (ДИ 2,25– $3,75 \cdot 10^9/\text{л}$) у 6 (75,0 %) пациентов с ВСВИС, впоследствии погибших от прогрессирования туберкулезного менингоэнцефалита (ОШ = $35,750 \pm 0,870$; ДИ 6,496–196,734; $p < 0,001$).

Следует отметить, что ни у одного пациента, из числа включенных в исследование, ВСВИС не был включен в формулировку клинического диагноза. У 12 из 43 больных предположение о связи прогрессирования туберкулеза на фоне АРВТ с развитием ВСВИС высказано в тексте дневниковых записей истории болезни. В данном исследовании диагноз ВСВИС устанавливали ретроспективно, на основании результатов обследования пациентов, отраженных в медицинской документации, с учетом критериев Френча (2004) и Робертсона (2006) [18].

Критерии диагностики СВИ по Френчу (2004):

Диагноз СВИ считали определенным при наличии у пациента 2 больших критериев (А + Б) или 1 большого и 2 малых критериев.

Большие критерии: А. Парадоксальное (атипичное) развитие оппортунистических инфекций и опухолей у пациентов с эффективной (иммунологически и вирусологически) АРВТ, проявляющееся в виде:

- локализованного заболевания;
- избыточной воспалительной реакцией;
- атипичной воспалительной реакцией в пораженных тканях;
- прогрессирования органной дисфункции и ухудшения течения ранее существующих заболеваний после достоверного клинического улучшения на фоне этиологического лечения перед началом АРВТ, исключая токсическое действие препаратов.

Б. Значительное снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ (РНК ВИЧ) более чем в 10 раз от первоначального количества.

Малые критерии:

- повышение количества CD4-лимфоцитов в крови после начала АРВТ;
- усиление иммунного ответа;
- спонтанное излечение заболевания в условиях продолжения АРВТ.

Критерии диагностики СВИ по Робертсону (2006).

Обязательные критерии:

- ухудшение течения воспалительных заболеваний;
- временная связь с началом АРВТ;
- отличие клинических симптомов от ранее выявленных и перенесенных заболеваний или типичное течение перенесенного инфекционного заболевания до начала АРВТ;

- значительное снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ (РНК ВИЧ) более чем в 10 раз от первоначальной концентрации. Вспомогательные критерии:

- повышение уровня CD4-лимфоцитов в крови после начала АРВТ (> 25 кл/мкл);

- подтвержденное по материалам биопсии гранулематозное воспаление или нетипичная избыточная воспалительная реакция в тканях.

При диагностике ВСВИС у пациентов исключали возможность прогрессирования туберкулеза, обусловленную лекарственной устойчивостью МБТ, дефектами химиотерапии туберкулеза (неполная комбинация ПТП, заниженные дозировки препаратов), перерывами в лечении, связанными с отменой препаратов из-за развития побочного действия ПТП или с низкой приверженностью больного к выполнению врачебных рекомендаций. Средняя продолжительность АРВТ у пациентов с развившимся ВСВИ составила 28 (ДИ 15–63) дней.

Основные характеристики ВИЧ-инфекции (количество CD4+-лимфоцитов, величина вирусной нагрузки (ВН), длительность приема АРВТ до развития СВИС у пациентов с развившимся ВСВИС и без такового представлены в таблице 58.

Таблица 58 – Характеристики ВИЧ-инфекции, длительность АРВТ до развития СВИС у пациентов с развившимся ВСВИС и без такового, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 155) Me (Q ₂₅ : Q ₇₅)	Группа сравнения (n = 43) Me (Q ₂₅ : Q ₇₅)	U	P
Количество CD4+-лимфоцитов, кл/мкл	123 (36 : 110)	36 (16 : 58)	4,338	0,024
ВН, РНК ВИЧ копий/мл	124 864 (103 520 : 246 057)	306 484 (286 832 : 350 422)	3,987	0,033
Примечание: Me – медиана, Q ₂₅ – 25 % квартиль, Q ₇₅ – 75 % квартиль; U – критерий Манна – Уитни.				

Как следует из таблицы, средняя величина содержания CD4+-лимфоцитов в 1 мкл крови к моменту начала АРВТ у пациентов с развившимся впоследствии ВСВИС было ниже ($p = 0,024$), вирусная нагрузка – в 3 раза больше, чем у больных без ВСВИС ($p = 0,033$).

После дообследования 35 (81,4 %) пациентам проведена коррекция

комплексной терапии: назначен преднизолон в суточной дозе 0,5 мг/кг массы тела, дезинтоксикационная терапия, 8 (18,6 %) больным назначение гормональных препаратов было отложено до получения результатов теста на ЛЧ МБТ. Эти 8 пациентов впоследствии умерли от прогрессирования менингоэнцефалита (5 – туберкулезного, 3 – смешанной этиологии (церебральный токсоплазмоз у 1, ВЭБ-менингоэнцефалит у 2 больных).

Основные характеристики ВИЧ-инфекции (количество CD4+-лимфоцитов, величина вирусной нагрузки (ВН), длительность приема АРВТ до развития СВИС у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением туберкулеза представлены в таблице 59.

Таблица 59 – Характеристики ВИЧ-инфекции, длительность АРВТ до развития СВИС у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением и исходом ВСВИС, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 8) Me (Q ₂₅ : Q ₇₅)	Группа сравнения (n = 35) Me (Q ₂₅ : Q ₇₅)	U	P
Количество CD4+-лимфоцитов, кл/мкл	24 (10 : 54)	38 (16 : 58)	0,986	0,058
ВН, РНК ВИЧ копий/мл	657 864 (320 420 : 826 046)	306 484 (286 832 : 350 422)	8,965	0,032
Длительность АРВТ, дни	12 (10 : 42)	28 (15 : 63)	0,965	0,056
Примечание: Me – медиана, Q ₂₅ – 25 % квартиль, Q ₇₅ – 75 % квартиль; U – критерий Манна – Уитни.				

Как следует из данных, представленных в таблице 59, достоверных различий количества CD4+-лимфоцитов и продолжительности АРВТ до развития ВСВИС у пациентов с неблагоприятным и благоприятным его течением и исходом не выявлено, тогда как величина вирусной нагрузки у больных, умерших вследствие прогрессирования туберкулезного менингоэнцефалита, обусловленного развитием этого синдрома, была на 53,4 % больше (p = 0,032).

Продолжительность химиотерапии туберкулеза от момента госпитализации в стационар до развития ВСВИС составляла (Me ($Q_{25} : Q_{75}$)) в основной группе 32,0 (15–145) дня, в группе сравнения 36,0 (12–150) дней ($U = 0,762$; $p = 0,187$).

Как показали результаты однофакторного анализа, с развитием ВСВИС у пациентов, получавших АРВТ, были значимо связаны (таблица 60): назначение АРВТ до начала химиотерапии туберкулеза или одновременно с ней, наличие у пациента милиарного туберкулеза, ТВГЛУ, осложненного лимфогенной и гематогенной диссеминацией, генерализованных форм туберкулеза, анэозинофилии, анемии и лейкопении, вероятно, обусловленных действием антиретровирусных препаратов и выраженность воспалительных реакций в организме пациента, которую отражали увеличение СОЭ (по результатам общего анализа , крови) выше 40 мм/ч и уровень СРБ более 30 мг/л (по результатам биохимического анализа крови).

Таблица 60 – Результат анализа факторов, связанных с развитием ВСВИС

Показатели	ϕ	ОШ	95 % ДИ ОШ	p
Развитие анемии	0,754	$74,571 \pm 0,527$	26,555–209,413	$< 0,001$
Анэозинофилия	0,640	$39,520 \pm 0,523$	14,116–110,254	$< 0,001$
Лейкопения	0,455	$11,375 \pm 0,428$	4,914–26,322	$< 0,001$
Величина СОЭ > 40 мм/ч	0,319	$4,964 \pm 0,373$	2,379–10,355	$< 0,001$
СРБ > 30 мг/л	0,417	$7,971 \pm 0,383$	3,736–16,883	$< 0,001$
Назначение АРВТ до начала химиотерапии туберкулеза	0,386	$7,071 \pm 0,388$	3,306–15,125	$p < 0,001$
Назначение АРВТ одновременно с химиотерапией туберкулеза	0,262	$4,984 \pm 0,479$	1,951–12,735	$< 0,001$
Милиарный туберкулез	0,380	$45,330 \pm 0,779$	9,857–208,495	$p < 0,001$
ТВГЛУ, осложненный лимфогенной и гематогенной диссеминацией	0,145	$2,819 \pm 0,527$	1,004–7,918	$p < 0,001$
Генерализованный туберкулез	0,148	$16,815 \pm 0,415$	7,459–37,906	$p < 0,00$

Негативное влияние на течение и исход ВСВИС оказывали сочетание у пациента туберкулеза и оппортунистических инфекций с поражением ЦНС,

развитие анэозинофилии, анемии, лейкопении, обусловленных приемом антиретровирусных препаратов на фоне бурно протекающих воспалительных процессов, дефекты лечения ВСВИС (несвоевременное назначение преднизолона), величина вирусной нагрузки к моменту начала АРВТ 320 420–826 046 РНК копий ВИЧ/мл.

Таким образом, с учетом результатов однофакторного анализа (таблица 61), значимое негативное влияние на течение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза у пациентов, включенных в исследование, оказывали: отсутствие АРВТ, назначение АРВТ до начала химиотерапии туберкулеза ($p = 0,002$), развитие осложнений АРВТ ($p < 0,001$). На поздних стадиях ВИЧ-инфекции, при отсутствии АРВТ, в условиях продолжающегося размножения вирусных частиц и прогрессирующего нарастания иммунодефицита активизируются разнообразные возбудители вторичных и оппортунистических инфекций, что сопровождается развитием ряда взаимоотношающихся заболеваний, нередко приводящих к летальному исходу [90; 104]. Назначение антиретровирусных препаратов пациенту с выраженной иммуносупрессией без предшествующей, адекватной по срокам превентивной химиотерапии туберкулеза нередко приводит к развитию туберкулез-ассоциированного синдрома восстановления иммунной системы, с поражением двух и более органов. Осложнения АРВТ в ряде случаев служат причиной отказа пациента от продолжения АРВТ, что также, как и их несвоевременная диагностика и лечение, создает высокий риск неблагоприятного течения заболевания.

Таблица 61 – Результат анализа факторов, связанных с неблагоприятным течением туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Показатели	ϕ	ОШ	95 % ДИ ОШ	p
Отсутствие АРВТ	0,134	$1,980 \pm 0,191$	1,361–2,881	$< 0,001$
Назначение АРВТ до начала химиотерапии туберкулеза	0,223	$2,829 \pm 0,330$	1,480–5,406	0,002
Развитие осложнений АРВТ	0,262	$3,221 \pm 0,324$	1,706–6,082	$< 0,001$

4.5 Оценка влияния противотуберкулезной химиотерапии на течение заболевания при сочетании 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 в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания (2014) и Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (2015), а также – Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [223; 224; 225].

Используемые для лечения пациентов режимы химиотерапии туберкулеза представлены в таблице 62. По схеме I режима химиотерапии получали лечение 15,7 % пациентов основной группы и 39,8 % – в группе сравнения ($p < 0,001$). II режим назначали 10,1 % и 6,6 % пациентов в каждой из групп соответственно ($p = 0,188$). III режим определен 17,7 % больным основной группы и 24,2 % – в группе сравнения ($p = 0,091$). Лечение по IV режиму химиотерапии получали 14,1 % пациентов в группе с неблагоприятным исходом и 10,4 % пациентов в группе с благоприятным исходом ($p = 0,233$). Индивидуальную схему химиотерапии на 19,8 % чаще использовали в основной группе ($p < 0,001$). Показаниями для назначения индивидуальной схемы являлись непереносимость больным определенных препаратов, противопоказания к их назначению ввиду наличия сопутствующей патологии, лекарственная устойчивость МБТ, спектр которой не позволял назначить полноценный IV или V режим химиотерапии. Лечение по схеме V режима химиотерапии получали 3 пациента основной группы и 4 – в группе сравнения ($p = 0,551$).

Таблица 62 – Режимы химиотерапии туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 248)	Группа сравнения (n = 211)	χ^2	p
Режим химиотерапии				
I	39 (15,7)	84 (39,8)	33,712	< 0,001
II	25 (10,1)	14 (6,6)	1,741	0,188
III	44 (17,7)	51 (24,2)	2,871	0,091
IV	35 (14,1)	22 (10,4)	1,424	0,233
V	3 (1,2)	4 (1,9)	0,357	0,551
Индивидуальная схема	102 (41,1)	45 (21,3)	20,535	< 0,001
Изменение режима химиотерапии				
Не было	202 (81,5)	150 (71,1)	6,847	0,009
Было изменение	46 (18,5)	61 (28,9)		
Причины изменения режима химиотерапии^				
В связи с неустраняемыми побочными реакциями на ПТП	2 (4,3)	5 (8,2)	0,960	0,174
В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии	2 (4,3)	9 (14,8)	4,446	0,016
В связи с новыми данными по ЛУ	30 (65,2)	31 (50,8)	0,460	0,415
Противопоказания ввиду сопутствующей патологии	12 (26,1)	16 (26,2)	1,499	0,221
Побочные реакции на ПТП				
Выявлены	23 (9,3)	38 (18,0)	6,810	0,007
Отсутствовали	233 (90,7)	173 (82,0)		
Аллергические побочные реакции на ПТП				
Выявлены	6 (2,4)	10 (4,7)	1,199	0,177
Отсутствовали	242 (97,6)	201 (95,3)		
Токсические побочные реакции на ПТП				
Выявлены	5 (2,1)	28 (3,6)	21,639	< 0,001
Отсутствовали	237 (97,9)	183 (96,4)		
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, ** ТТФ для таблиц сопряженности 2 × 2; ^ – от числа пациентов, которым был изменен режим химиотерапии.				

Изменение режима химиотерапии в основной группе происходило на 10,4 % чаще ($p = 0,009$). Изменение режима химиотерапии в связи с отсутствием эффекта от проводимого лечения на 10,5 % чаще наблюдали в группе с благоприятными исходами ($p = 0,016$). В связи с новыми данными о лекарственной устойчивости МБТ изменение режима химиотерапии чаще встречалось в группе пациентов с неблагоприятными исходами – у 65,2 % против 50,8 % – в группе сравнения ($p = 0,415$). Отмена отдельных противотуберкулезных препаратов по причине выявления противопоказаний, обусловленных особенностями течения сопутствующих заболеваний, встречалась в 26,1 % и 26,2 % случаев, соответственно ($p = 0,221$).

Неблагоприятные побочные реакции противотуберкулезных препаратов были зарегистрированы в 9,3 % случаев в основной группе, в группе сравнения – в 18,0 % ($p = 0,007$) (таблица 62).

Аллергические реакции на противотуберкулезные препараты зарегистрированы в 2,4 % случаев в основной группе и в 4,7 % – в группе сравнения ($p = 0,177$). Токсические реакции на противотуберкулезные препараты встречались в 2,1 % и в 3,6 % случаев, соответственно ($p < 0,001$).

Умерли 84 (33,9 %) больных основной группы, 52 (20,9 %) и 180 (85,3 %) успешно завершили основной курс лечения ($\chi^2 = 188,79$; $p < 0,001$), преждевременное прекращение терапии отмечено у 112 (45,2 %) пациентов в основной группе и у 31 (14,7 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 49,346$; $p < 0,001$). При этом самовольный уход из стационара зарегистрирован у 88 (78,6 %) больных в основной группе и у 20 (64,5 %) – в группе сравнения (от числа пациентов, прервавших лечение), нарушение больничного режима – у 20 (21,4 %) и 11 (35,5 %) ($\chi^2 = 2,595$; $p = 0,108$).

Причины повторной госпитализации представлены в таблице 63. Основной причиной повторной госпитализации в группе пациентов с неблагоприятным течением туберкулеза была необходимость продолжения прерванного курса химиотерапии (81,3 % против 50,0 % – в группе сравнения). В группе сравнения 35,7 % больных повторно, после выписки, поступали в стационар в связи с

ухудшением общего состояния на фоне прогрессирования туберкулезного процесса на амбулаторном этапе лечения ($p = 0,002$). Рецидив заболевания был причиной повторной госпитализации в 9 случаях – в основной группе и в 4 – в группе сравнения ($p = 0,309$).

Таблица 63 – Характеристика причин повторного проведения курса стационарного этапа лечения в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 112)	Группа сравнения (n = 28)	χ^2	p
Прогрессирование процесса на амбулаторном этапе лечения	12 (10,7)	10 (35,7)	10,570	0,002
Рецидив заболевания	9 (8,0)	4 (14,3)	1,039	0,309**
Продолжение ранее прерванного курса химиотерапии	91 (81,3)	14 (50,0)	11,667	< 0,001
Примечание: ** ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 .				

К моменту завершения основного курса химиотерапии туберкулеза в основной группе бактериовыделение прекратилось у 102 (72,9 %) пациентов с зарегистрированным бактериовыделением в основной группе и у 82 (100 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 18,610$; $p < 0,001$). Закрытие полостей распада установлено у 44 (25,4 %) больных в основной группе и у 80 (97,6 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 8,104$; $p = 0,012$).

Результаты однофакторного анализа особенностей химиотерапии туберкулеза, связанных с неблагоприятным исходом заболевания у больных ВИЧ-инфекцией, отражен в таблице 64.

Таблица 64 – Результат анализа особенностей химиотерапии, связанных с неблагоприятным течением туберкулеза

Показатели	ϕ	ОШ	95 % ДИ ОШ	p
Лечение по индивидуальной схеме	0,212	$2,577 \pm 0,212$	1,701–3,904	$< 0,001$
Преждевременное прекращение курса химиотерапии	0,328	$4,782 \pm 0,233$	3,031–7,543	$< 0,001$
Изменение режима химиотерапии	0,122	$0,560 \pm 0,876$	0,362–0,876	0,009
Необходимость повторного курса лечения из-за прогрессирования туберкулеза на амбулаторном этапе лечения	0,275	$0,216 \pm 0,499$	0,081–0,574	0,002

При анализе особенностей химиотерапии туберкулеза в группах сравнения факторами, ассоциированными с неблагоприятным течением заболевания у больных ВИЧ-инфекцией, были: лечение по индивидуальной схеме ($p < 0,001$); преждевременное прерывание курса химиотерапии ($p < 0,001$). Индивидуальная схема лечения, зачастую, не обеспечивала полноценной комбинации противотуберкулезных препаратов, необходимой для подавления жизнедеятельности микробной популяции. Преждевременное прекращение курса химиотерапии с длительным последующим перерывом в лечении, как правило, являлось одной из причин формирования или амплификации лекарственной устойчивости МБТ, что также негативно сказывалось на эффективности повторного курса терапии и исходе заболевания.

4.6 Моделирование вариантов течения заболевания у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом

Полученные результаты позволили нам выделить 23 показателя, значения которых в группах сравнения имели значимые различия в ходе расчета отношения шансов (ОШ) в процедуре однофакторного анализа.

Из выбранных для процедуры многофакторного анализа риска развития неблагоприятного течения заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом были отобраны следующие показатели:

- 1) активное потребление пациентом инъекционных наркотиков;
- 2) распространенность процесса с поражением 2-х и более долей легких;
- 3) наличие туберкулеза ЦНС;
- 4) наличие МЛУ МБТ;
- 5) наличие хронической формы туберкулеза;
- 6) наличие дополнительных вторичных заболеваний при установлении диагноза туберкулеза;
- 7) дефицит массы тела;
- 8) наличие развернутой клинической картины ВЭБ-инфекции;
- 9) величина вирусной нагрузки при выявлении туберкулеза более 100 000 РНК копий ВИЧ в 1 мл;
- 10) отсутствие АРВТ;
- 11) преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза;
- 12) назначение АРВТ до начала химиотерапии туберкулеза;
- 13) развитие осложнений АРВТ.

Из переменных 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 избрано пошаговое включение. Результаты анализа представлены в таблице 65.

Таблица 65 – Результаты многофакторного анализа предикторов неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Показатели		В	ОШ (Exp В)	Станд ошибка (Exp В)	95 % ДИ (Exp В)	р
Наличие хронической формы туберкулеза	—	–0,12	0,887	0,312	0,629–0,832	0,117
Активное потребление пациентом инъекционных наркотиков	X ₁	–0,18	1,332	0,120	1,256–1,753	0,014
Распространенность процесса с поражением 2-х и более долей легких	X ₂	–0,16	1,112	0,126	1,086–1,658	0,003
Дефицит массы тела	X ₃	0,35	2,265	0,330	1,987–3,130	0,003
Наличие дополнительных вторичных заболеваний при установлении диагноза туберкулеза	—	0,17	0,850	0,150	0,620–0,996	0,115
МЛУ МБТ	X ₄	0,28	1,740	0,112	1,655–1,780	0,015
Назначение АРВТ до начала химиотерапии туберкулеза	—	0,32	0,675	0,172	0,550–1,005	0,224
Наличие туберкулеза ЦНС	X ₅	0,54	1,622	0,540	1,082–2,162	0,042
Наличие осложнений АРВТ	X ₆	–0,18	1,230	0,652	1,115–2,657	0,004
Наличие активной ВЭБ-инфекции	X ₇	1,15	2,220	0,140	1,680–2,456	0,008
Величина вирусной нагрузки при выявлении туберкулеза > 100 000 РНК ВИЧ, копий/мл	X ₈	–0,38	2,563	0,120	2,440–2,920	0,012
Отсутствие АРВТ	X ₉	1,15	3,250	0,220	2,980–3,680	0,003

Продолжение таблицы 65

Показатели		В	ОШ (Exp В)	Станд ошибка (Exp В)	95 % ДИ (Exp В)	р
Преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза	X ₁₀	2,03	3,015	0,332	2,896–3,550	0,0012
Константа В ₀	—	–12,03	1,15	—	—	0,0001

Константа (В₀) – константа, рассчитываемая при стандартной процедуре логистической регрессии, является безразмерной величиной, для нее не предусмотрено вычисление доверительного интервала. Уравнение регрессии, коэффициенты которого представлены в таблице 65, позволяет рассчитать вероятность (Р) развития неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией по формуле:

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

где $y = -12,03 \times -0,18X_1 - 0,16X_2 + 0,35X_3 + 0,28X_4 + 0,54X_5 - 0,18X_6 + 1,15X_7 - 0,38X_8 + 1,15X_9 + 2,03X_{10} + 0,12$.

Параметры регрессионной модели:

- $\chi^2 = 122,38$, $p < 0,001$; $R^2 = 0,186$;
- Критерий Хосмера – Лемешова: $\chi^2 = 5,16$, $p = 0,267$;

Чувствительность – 78,0 %, специфичность – 83,2 %.

Как показывают полученные результаты, процедурой бинарной логистической регрессии подтверждена прогностическая значимость у 10 из 13 факторов, отобранных при расчете отношения шансов: активное потребление пациентом инъекционных наркотиков, распространенность процесса с поражением 2-х и более долей легких, дефицит массы тела, МЛУ МБТ, наличие туберкулеза ЦНС, активной ВЭБ-инфекции, величина вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл, отсутствие АРВТ, преждевременное прекращение курса

химиотерапии туберкулеза, развитие осложнений АРВТ. Регрессионная модель обладает прогностическими возможностями и может быть использована для разработки алгоритмов ведения пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, для оценки вероятности неблагоприятного неблагоприятного течения заболевания.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, основными чертами социального портрета больного ВИЧ-ассоциированным туберкулезом являются: молодой возраст (18–24 года), слабая адаптация в обществе – отсутствие семьи, специального образования, пребывание в местах лишения свободы, активное потребление инъекционных наркотиков – совокупность факторов, обуславливающая, по мнению ряда авторов [68; 118; 128; 172; 330], низкую приверженность пациента к лечению и выполнению врачебных рекомендаций. Следствие низкого комплайенса и невнимательного отношения пациентов к собственному здоровью – неблагоприятное течение заболевания с распространенными процессами, занимающими более 2 долей легких, развитием туберкулеза ЦНС, наличием лекарственной устойчивости МБТ, в том числе, множественной, хронических форм туберкулеза. Наличие у пациента дополнительных (кроме туберкулеза) вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций, в частности – активной ВЭБ инфекции на фоне выраженной иммуносупрессии и высокой вирусной нагрузки (более 100 000 РНК-копий ВИЧ в 1 мл), при отсутствии антиретровирусной терапии или нерегулярном приеме препаратов способствует прогрессированию туберкулеза и повышает риск летального исхода.

Причинами развития ВСВИС являются: назначение АРВТ до начала химиотерапии туберкулеза или одновременно с ней, наличие у пациента милиарного туберкулеза, ТВГЛУ, осложненного лимфогенной и гематогенной диссеминацией, генерализованных форм туберкулеза, анэозинофилии, анемии и лейкопении, обусловленных побочным действием антиретровирусных препаратов, а также выраженность воспалительных реакций в организме пациента, которая может быть не только результатом избыточной экспрессии

провоспалительных цитокинов при восстановлении функциональной активности иммунокомпетентных клеток, но и следствием мутаций в промоторных участках генов, отвечающих за синтез и выработку про- и противовоспалительных цитокинов [90; 291].

Негативное влияние на течение и исход ВСВИС оказывают сочетание у пациента туберкулеза и оппортунистических инфекций с поражением ЦНС, наличие анэозинофилии, анемии, лейкопении, обусловленных приемом антиретровирусных препаратов и их отрицательная динамика на фоне бурно протекающих воспалительных процессов, дефекты лечения ВСВИС (несвоевременное назначение преднизолона), величина вирусной нагрузки к моменту начала АРВТ 320 420–826 046 РНК копий ВИЧ/мл.

При анализе особенностей химиотерапии туберкулеза в группах сравнения факторами, значимо увеличивает риск неблагоприятного течения заболевания лечение по индивидуальной схеме и преждевременное прерывание курса химиотерапии. Индивидуальная схема лечения, зачастую, не обеспечивает полноценной комбинации противотуберкулезных препаратов, необходимой для подавления жизнедеятельности микробной популяции, преждевременное прекращение курса химиотерапии с длительным последующим перерывом в лечении, как правило, является причиной формирования или амплификации имеющейся лекарственной устойчивости МБТ, что также негативно отражается на эффективности лечения и, в конечном итоге – на исходе заболевания.

ГЛАВА 5 ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ $TNF\alpha$, $IL1\alpha$, $IL6$ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

В публикациях последних лет рядом авторов высказывается предположение о влиянии на характер течения воспалительного процесса при туберкулезе и ВИЧ-инфекции, а также – на эффективность лечения этих социально-значимых заболеваний генетических факторов – мутаций в промоторных участках генов, ассоциированных с экспрессией определенных про- и противовоспалительных цитокинов [12; 66; 156; 256; 291]. На 4 этапе исследования проведен анализ влияния полиморфизма генов фактора некроза опухоли-альфа ($TNF-\alpha$), интерлейкина 1 альфа ($IL1\alpha$), интерлейкина 6 ($IL6$), а также их сопряженности на клиническое течение заболевания и результаты лечения у больных туберкулезом органов дыхания.

С целью изучения частоты встречаемости полиморфизма генов TNF , $IL1\alpha$, $IL6$, их сопряженности и возможной связи с неблагоприятным течением заболевания у больных туберкулезом органов дыхания на 4 этапе в исследование включены 187 пациентов. Основную группу (неблагоприятное течение заболевания) составили 67 больных: мужчин – 40 (59,7 %), женщин – 27 (40,3 %); средний возраст больных в группе был $(35,0 \pm 1,2)$ лет. В группу сравнения (благоприятное течение заболевания) включили 120 пациентов: мужчин – 80 (66,7 %), женщин – 40 (33,3 %) ($\chi^2 = 0,907$; $p = 0,341$); средний возраст – $(37,2 \pm 1,8)$ лет ($t = 1,02$, $p = 0,310$). В контрольную группу включили 228 условно здоровых доноров: 84 (36,8 %) мужчины, 144 (36,8 %) женщины ($\chi^2 = 31,536$; $p < 0,001$), средний возраст $45,8 \pm 1,1$ лет ($F = 17,224$; $p < 0,001$).

Частоту встречаемости отдельных генотипов и аллелей генов цитокинов рассчитывали по формуле [156]:

$$f = \frac{n}{N}$$

где n – количество раз встречаемости признака;

N – количество обследованных в группе.

На 4 этапе критериями неблагоприятного течения заболевания являлись отсутствие положительной динамики в результате проведенного лечения: сохраняющиеся бактериовыделение и/или полости распада в легочной ткани; отсутствие клинко-рентгенологической динамики – для случаев без бактериовыделения и деструкции легочной ткани, летальный исход, прогрессирование процесса на фоне лечения при контрольном рентгенологическом исследовании по завершению 6 месяцев стационарного лечения. Критериями благоприятного течения заболевания являлись: закрытие полостей распада (при наличии у пациента полостей деструкции в легких), прекращение бактериовыделения (при его наличии), положительная клинко-рентгенологическая динамика при отсутствии полостей деструкции и бактериовыделения.

Структура клинических форм туберкулеза и основные характеристики туберкулезного процесса у пациентов в группах сравнения представлены в таблице 66.

Таблица 66 – Структура клинических форм и характеристики туберкулезного процесса у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа ($n = 67$)	Группа сравнения ($n = 120$)	χ^2	P
Клинические формы туберкулеза				
Очаговый туберкулез легких	0	4	—	—
Инфильтративный туберкулез легких	52 (77,6)	97 (80,8)	0,276	0,600
Диссеминированный туберкулез легких	3 (4,5)	14(11,7)	1,336	0,248**
Казеозная пневмония	2 (2,9)	2 (1,7)	2,871	0,091
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	4 (5,9)	0	—	—

Продолжение таблицы 66

Признак	Основная группа (n = 67)	Группа сравнения (n = 120)	χ^2	P
Туберкулема легких	6 (8,9)	3 (2,5)	3,289	0,070
Характеристика туберкулезного процесса				
МБТ +	53 (79,1)	68 (56,7)	9,478	0,003
МЛУ МБТ	42 (62,7)	41 (34,7)	14,167	< 0,001
Распад легочной ткани	65 (97,0)	60 (50,0)	42,881	< 0,001
Ограниченный процесс (1-2 сегмента)	6 (8,9)	25 (20,8)	3,570	0,059
Поражение в пределах 1 доли легкого	32 (47,8)	70 (58,3)	0,707	0,401
Поражение занимает более 1 доли легкого	29 (43,3)	20 (16,7)	6,655	0,010
Двусторонняя локализация	39 (58,3)	28 (23,3)	22,745	< 0,001

Как следует из данных таблицы 66, значимых различий в частоте встречаемости отдельных клинических форм туберкулеза органов дыхания в группах сравнения на момент включения пациентов в исследование отмечено не было. В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания преобладал ИТЛ, выявленный у 77,6 % больных основной группы и у 80,8 % – в группе сравнения ($p = 0,600$), диссеминированный туберкулез легких более, чем в 2 раза чаще наблюдали в группе сравнения ($p = 0,248$), казеозная пневмония отмечена у 2 пациентов в каждой из групп ($p = 0,091$), ФКТ подтвержден у 4 больных основной группы, в группе сравнения таковые отсутствовали. Туберкулема легких выявлена у 6 пациентов основной группы и у 3 – в группе сравнения ($p = 0,070$). Бактериовыделение регистрировали на 22,4 % чаще у пациентов основной группы ($p = 0,003$); МЛУ МБТ подтверждена у 62,7 % и у 34,7 % больных, соответственно ($p < 0,001$). Распад легочной ткани отмечен на 47,0 % чаще в основной группе ($p < 0,001$). Ограниченные процессы с поражением 1-2 сегмента легкого в 4 раза чаще наблюдали в группе сравнения, распространенные, с поражением доли легкого и более (на 10,5 % и 26,6 %) –

в основной группе.

Сопутствующие заболевания (таблица 67) выявлены у 43,3 % больных в основной группе и у 39,2 % – в группе сравнения ($\chi^2 = 0,907$; $p = 0,341$).

Таблица 67 – Сопутствующие заболевания у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 67)	Группа сравнения (n = 120)	χ^2	p
Сопутствующие заболевания всего	29 (43,3)	47 (39,2)	0,907	0,341
ХОБЛ	14 (20,9)	34 (28,3)	0,785	0,386
Сахарный диабет	2 (2,9)	0	0	0
Хронический гастрит, гастроудоденит	3 (4,5)	13 (10,8)	1,482	0,224**
Артериальная гипертензия	5 (7,5)	5 (4,1)	0,386	0,337**
Хронический вирусный гепатит (В, С)	5 (7,5)	0	—	—
Доброкачественные новообразования	0	2 (1,7)	—	—
Примечание: ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 .				

Достоверных различий в частоте отдельных соматических и инфекционных заболеваний в группах сравнения не выявлено. В основной группе на 3,4 % чаще встречалась артериальная гипертензия, только в основной группе диагностировали сахарный диабет и вирусные гепатиты. В группе сравнения на 7,4 % чаще отмечена ХОБЛ, на 6,3 % чаще – хронический гастрит, гастроудоденит, только у 2 пациенток группы сравнения выявлены доброкачественные новообразования (фибромиома матки).

Частота встречаемости отдельных генотипов, аллелей генов цитокинов у больных туберкулезом органов дыхания и условно здоровых лиц (контрольная группа) представлена в таблице 68.

Таблица 68 – Частота встречаемости отдельных генотипов, аллелей генов цитокинов у больных туберкулезом органов дыхания и условно здоровых лиц

Генотип, аллель	Больные ТОД (n = 1870)	Контроль (доноры) (n = 228)	χ^2	p	ОШ (ДИ ОШ)
IL α G0889A rs1800587					
A/A	0,331	0,057	52,297	< 0,001	2,249 (1,890–2,675)
G/A	0,336	0,425	3,400	0,066	0,686 (0,459–1,025)
G/G	0,331	0,518	14,470	< 0,001	0,462 (0,310–0,690)
G	0,668	0,943	52,297	< 0,001	1,879 (1,260–2,804)
A	0,668	0,482	14,470	< 0,001	2,163 (1,449–3,227)
IL6 G-174C rs1800795					
C/C	0,465	0,171	42,054	< 0,001	4,216 (2,692–6,604)
G/C	0,262	0,482	21,121	< 0,001	0,381 (0,251–0,578)
G/G	0,272	0,346	2,599	0,107	0,707 (0,466–1,078)
C	0,749	0,653	4,400	0,036	15,973 (10,991–23,214)
G	0,251	0,829	139,743	< 0,001	0,069 (0,043–0,112)
TNF α G-308A rs1800629					
G/G	0,379	0,798	75,634	< 0,001	0,155 (0,100–0,240)
G/A	0,235	0,193	1,101	0,295	0,155 (0,100–0,240)
A/A	0,385	0,009	96,715	< 0,001	70,138 (16,906–290,974)
G	0,615	0,991	96,750	< 0,001	0,014 (0,003–0,058)
A	0,620	0,202	75,634	< 0,001	6,374 (4,117–9,869)

Интерлейкин 1 α – провоспалительный цитокин семейства интерлейкина 1 (IL-1), участвующий в регуляции иммунных реакций, воспалительных процессов, гемопоэза, а также в синтезе простагландинов, активации Т-лимфоцитов и продукции IL-2. Равновесие между экспрессией и ингибированием синтеза IL-1 является определяющим в развитии, регуляции и исходе воспалительного процесса. Известно, что нуклеотидные замены в гене IL1 α могут приводить к изменению характера его экспрессии. Аллель Т гена IL1 α , имеющий в регуляторной области гена (промотере) в позиции (-889) азотистое основание тимин (Т), ассоциирован с увеличением продукции IL1 α . Влияние полиморфизма

гена на характер воспаления может реализовываться следующим образом: носительство неизмененных вариантов гена определяет адекватную регуляцию воспалительного процесса и продукцию соответствующих белков; у носителей аллеля Т воспаление протекает активнее. Генотип С/С характеризуется нормальным уровнем продукции интерлейкина, С/Т – повышенным уровнем, Т/Т – высоким уровнем продукции IL1 α [182].

Как следует из данных, представленных в таблице, частота аллеля А гена IL1 α у обследованных больных туберкулезом органов дыхания составила 0,668, в контрольной группе – данный аллель встречался в 6 раз реже, с частотой 0,052 ($p < 0,001$). Частота аллеля G у больных туберкулезом органов дыхания – 0,668, у здоровых – 0,943 ($p < 0,001$). Гомозиготный генотип А/А чаще встречался у больных туберкулезом органов дыхания, гетерозиготный и G/A и гомозиготный G/G генотипы – в контрольной группе.

Интерлейкин 6 (IL6) – интерлейкин, который может функционировать как про- и противовоспалительный цитокин. Синтезируется макрофагами и Т-клетками после их активации патоген-связанными молекулами (части вирусов, бактерий, грибов, липополисахариды), опосредованной толл-подобными рецепторами. Кроме этого, выработка IL6 активируется другими медиаторами ответа острой фазы воспаления – IL1 и ФНО- α . Белок IL6 кодируется геном IL6. Участок ДНК в регуляторной области этого гена в позиции –572, в котором происходит замена гуанина (G) на цитозин (C), называется генетическим маркером G (–572) C. Ген может существовать в двух аллельных вариантах – G-аллеля и C-аллеля. Известно, что генотип С/С обладает защитными свойствами, генотипы С/G и G/G – увеличивают риск развития заболевания в 2,2 раза [89; 182].

Частота аллеля С гена IL6 у больных туберкулезом органов дыхания составила 0,749, в контрольной группе этот аллель встречался с частотой 0,653 ($p = 0,036$). Распространенность аллеля G у больных туберкулезом органов дыхания – 0,251, у здоровых – более, чем в 3 раза выше – 0,829 ($p < 0,001$). Гомозиготный генотип С/С чаще встречался у больных туберкулезом органов дыхания, гетерозиготный и G/C и гомозиготный G/G генотипы – в контрольной

группе, хотя различия в распространенности G/G генотипа были не значимы ($p = 0,107$).

Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) – провоспалительный цитокин, синтезируемый, в основном, моноцитами и макрофагами. Основные функции ФНО- α : стимуляция продукции других провоспалительных цитокинов (IL1 β , IL6, IFN- γ) и хемокинов; усиление продукции непосредственных медиаторов воспаления – простагландинов, лейкотриенов, токсических дериватов кислорода, влияние на созревание и активацию клеток, участвующих в воспалении (нейтрофилов и моноцитов/макрофагов); усиление экспрессии молекул адгезии (ICAM-1) на эндотелии, что облегчает миграцию клеток в зону воспаления; усиление выработки протеолитических ферментов; участие в уничтожении внутриклеточных микроорганизмов (МБТ, *Listeria*, *Salmonella* и др.); участие (в качестве одного из ключевых факторов) в образовании гранул, и, тем самым, ограничении распространения МБТ [156; 246; 276; 291]. TNF α играет отрицательную роль в патогенезе ВИЧ-инфекции. Он способствует дальнейшему инфицированию иммунокомпетентных клеток, а также вирусной репликации. TNF α индуцирует гибель неинфицированных Т-лимфоцитов CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ по механизму апоптоза, что обеспечивает прогрессирование иммунодефицита. По данным результатов исследования, повышение содержания TNF α в плазме ВИЧ-инфицированных следует рассматривать в качестве маркера прогрессирования заболевания [156].

Частота аллеля G гена TNF α у больных туберкулезом органов дыхания составила 0,615, в контрольной группе этот аллель встречался с частотой 0,991 ($p < 0,001$). Распространенность аллеля A, у больных туберкулезом органов дыхания – 0,620, у здоровых – 0,202 ($p < 0,001$). Гомозиготный генотип G/G чаще встречался у здоровых лиц ($p < 0,001$), гетерозиготный G/A, связанный с повышением экспрессии фактора некроза опухоли альфа и гомозиготный A/A генотипы – у больных туберкулезом, хотя различия в распространенности G/A генотипа были не значимы ($p = 0,295$).

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма IL1 α G-889Ars1800587

гена в группах сравнения представлено в таблице 69.

Таблица 69 – Распределение генотипов и аллелей полиморфизма IL1α G-889Ars1800587 гена в группах сравнения, абс. (%)

Показатель	Основная группа n = 67	Группа сравнения n = 120	χ^2	ϕ	p
Генотип A/A	7 (10,4)	55 (45,8)	22,721*	0,553	< 0,001
Генотип G/A	46 (68,6)	17 (14,2)	54,144	0,392	< 0,001
Генотип G/G	14 (21,0)	48 (40,0)	7,081	0,340	0,008
Аллель G	60 (89,6)	65 (54,2)	22,721	0,360	< 0,001
Аллель A	53 (79,1)	72 (60,0)	7,081	0,195	0,008
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса.					

Как видно из таблицы, у лиц с неблагоприятным течением туберкулеза органов дыхания достоверно чаще наблюдали генотип G/A (ОШ = 13,272 ± 0,371; ДИ 6,410–27,480; p < 0,001), связанный с повышенной экспрессией кодируемого цитокина – на 35,4 %, на 38,8 % реже – генотип A/A, на 19,0 % реже – генотип G/G (p = 0,008).

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs1150754 гена IL6 в группах сравнения отражено в таблице 70.

Таблица 70 – Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs1150754 гена IL6 в группах сравнения, абс. (%)

Показатель	Основная группа n = 67	Группа сравнения n = 120	χ^2	ϕ	p
Генотип C/C	20 (29,9)	67 (55,8)	10,350	0,292	0,002
Генотип G/C	21 (31,3)	28 (21,6)	5,808	0,087	0,016
Генотип G/G	26 (38,8)	25 (20,8)	7,002	0,194	0,009
Аллель C	41 (61,2)	99 (82,5)	11,257	0,236	< 0,001
Аллель G	27 (40,3)	53 (44,2)	4,516	0,037	0,034

При анализе распределения генотипов полиморфизма rs1150754 гена IL6

установлено, что в основной группе на 25,9 % реже выявлен генотип C/C ($p = 0,002$), на 9,7 % чаще – генотип G/C (ОШ = $1,500 \pm 0,341$; ДИ 0,770–2,924; $p = 0,016$), на 10,0 % чаще – генотип G/G (ОШ $2,410 \pm 0,337$; ДИ 1,246–4,662; $p = 0,009$). Большее распространение генотипа C/C, ответственного за подавление экспрессии IL6 и оказывающего защитное действие, препятствующее дальнейшему распространению воспалительной реакции на интактные ранее ткани у больных с благоприятным течением заболевания отчасти объясняет лучший меньший удельный вес распространенных двусторонних процессов у больных данной группы и более редкое развитие полостей деструкции в легочной ткани. Наличие генотипа C/C интерлейкина-6 у заболевшего, вероятно, можно считать фактором, снижающим риск неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания.

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs1800629 гена TNF α в группах сравнения представлено в таблице 71.

Таблица 71 – Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs1800629 гена TNF α в группах сравнения, абс. (%)

Показатель	Основная группа n = 67	Группа сравнения n = 120	χ^2	ϕ	p
Генотип G/G	43 (64,2)	28 (23,3)	30,456	0,404	< 0,001
Генотип G/A	20 (29,9)	24 (20,0)	2,319	0,111	0,128
Генотип A/A	4 (5,9)	68 (56,7)	44,552**	0,500	< 0,001
Аллель G	47 (70,1)	52 (43,3)	12,410	0,258	< 0,001
Аллель A	20 (29,9)	92 (76,7)	39,229	0,458	< 0,001
Примечание: ** ТТФ для таблиц сопряженности 2 $\times$ 2.					

Оценка частоты встречаемости разных генотипов и аллелей полиморфизма 1800629 гена TNF в группах сравнения (таблица 71) показала, что у пациентов группы с неблагоприятным течением заболевания на 40,9 % чаще обнаружен генотип G/G (ОШ = $5,887 \pm 0,334$; ДИ 3,059–11,327; $p < 0,001$), на 9,9 % чаще – генотип G/A (ОШ = $1,702 \pm 0,351$; ДИ 0,855–3,388; $p = 0,128$), ассоциированный с

повышением продукции ФНО-альфа и отмеченный у пациентов с двусторонними процессами, с наклонностью к прогрессированию, на 50,8 % реже – генотип А/А (ОШ = $0,049 \pm 0,548$; ДИ 0,017–0,142; $p < 0,001$), который чаще обнаруживался у пациентов с благоприятным течением туберкулезного процесса и, вероятно, обладавший протективными свойствами. По отдельным публикациям, минорный аллель А (в данном случае, чаще выявляемый в группе пациентов с неблагоприятным течением) ассоциирован с повышенным уровнем в сыворотке крови эндотелина 1 и оксида азота, что отражает выраженность эндотелиальной дисфункции и повышает риск неблагоприятного исхода при целом ряде заболеваний [246], в частности – при сахарном диабете 2 типа, случаи которого выявлены только в данной группе пациентов. У 86,0% пациентов с неблагоприятным течением туберкулеза органов дыхания и низкой эффективностью лечения имеет место сочетание однонуклеотидных замен в промоторных участках генов: G/A генотип rs1800587 гена IL1 α ($p < 0,001$), G/G генотип rs1800629 гена TNF- α ($p < 0,001$), G/G ($p = 0,016$) или G/C ($p = 0,009$) генотипы rs1800795 гена IL6.

При оценке эффективности лечения туберкулеза установлено, что в основной группе к завершению 6 месяца основного курса лечения бактериовыделение прекратилось у 57 (85,1 %) больных, в группе сравнения – у 120 (100 %) ($\chi^2 = 18,922$; $p < 0,001$). Закрытие полостей распада наблюдали только в группе сравнения: у 15 (25,0 %) пациентов с определявшимися до начала курса химиотерапии полостями деструкции легочной ткани по завершении 2 месяца химиотерапии, у 20 (33,3 %) – через 4 месяца, у 25 (41,7 %) – к окончанию 6 месяца лечения.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, в ходе анализа было установлено, что у 86 % пациентов с неблагоприятным течением низкой эффективностью туберкулеза органов дыхания имеет место сочетание однонуклеотидных замен в промоторных участках генов: G/A генотип rs1800587 гена IL1 α ($p < 0,001$), G/G генотип rs1800629 гена TNF- α ($p < 0,001$), G/G ($p = 0,016$) или G/C ($p = 0,009$) генотипы

rs1800795 гена IL6. Полученные данные свидетельствуют о возможном повышении риска развития неблагоприятного течения заболевания при подобной сопряженности представленных полиморфизмов генов цитокинов. Эти результаты могут быть экстраполированы и на случаи ВИЧ-ассоциированного туберкулеза.

ГЛАВА 6 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Ранее нами был рассмотрен процесс создания логит-регрессионной модели прогнозирования вариантов течения туберкулеза для больных с ВИЧ-инфекцией (Глава 4, п. 4.6). Как показали полученные результаты, регрессионная модель обладает прогностическими возможностями и может быть использована для разработки алгоритмов ведения коморбидных пациентов.

В представленном виде полученная модель сложна для использования в повседневной клинической практике, поэтому нами была предпринята попытка разработки способа прогнозирования вариантов течения заболевания у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Для этого создана «Шкала оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией», в которой каждому из включенных в нее факторов, значимо увеличивающих риск неблагоприятного течения заболевания (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 неблагоприятного течения туберкулеза. В основу разработки шкалы положена методика, описанная в статье Д. А. Чичеватова «Модель шкалы прогнозирования бинарных переменных в медицинских исследованиях» [244]. При создании шкалы мы использовали методики категориальной и бинарной логистической регрессии.

Процесс разработки шкалы оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией состоял из нескольких этапов. На 1-м этапе осуществляли отбор предикторов с учетом результатов многофакторного анализа: 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 сформирован список предикторов для создания шкалы (Глава 4, п. 4.6).

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 72.

Таблица 72 – Результаты категориального регрессионного анализа

Предикторы	Стандартизованные коэффициенты		F	p	Вес (коэффициент важности)
	β	Бутстреп- оценка (1000) стандартной ошибки			
Активное потребление пациентом инъекционных наркотиков	-0,18	0,120	3,564	0,013	0,098
Распространенность процесса с поражением 2 и более долей легких	-0,16	0,126	4,321	0,003	0,083
Дефицит массы тела	0,26	0,328	3,658	0,02	0,104
МЛУ МБТ	0,28	0,365	1,223	0,0015	0,108
Наличие туберкулеза ЦНС	0,54	0,540	6,220	0,023	0,124
Наличие осложнений АРВТ	-0,16	0,226	2,543	0,015	0,086
Наличие активной ВЭБ-инфекции	1,15	0,140	5,664	0,003	0,130
Величина вирусной нагрузки при выявлении туберкулеза более 100 000 РНК копий ВИЧ/мл	-0,38	0,120	7,223	0,001	0,120
Отсутствие АРВТ	1,15	0,220	5,087	0,005	0,132
Преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза	2,03	0,332	5,120	0,04	0,153
Наличие ХОБЛ	0,23	0,250	1,322	0,015	0,115
Развитие лекарственного гепатита	0,35	0,330	2,112	0,006	0,116
Величина индекса коморбидности Charlson более 8 баллов	0,32	0,228	2,628	0,014	0,117

Зависимая переменная – исход стационарного этапа лечения. Параметры регрессии: $R^2 = 0,928$, $F 84,664$, $p < 0,0001$. Как видно из таблицы 72, 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 подсчитан его балл: значение соответствующего коэффициента важности умножено на 100 и, далее, округлено до целых, дополнительно в число факторов нами включены наличие у пациента ХОБЛ, развитие лекарственного гепатита, величина индекса коморбидности Charlson более 8 баллов, поскольку рассчитанные коэффициенты важности этих факторов превышали значение 0,115 (допускается методикой создания шкальной модели). В результате была получена следующая шкала (таблица 73).

Таблица 73 – Шкала суммарной балльной оценки риска неблагоприятного течения заболевания у коморбидных пациентов

Предикторы	Значение	Баллы
1. Активное потребление пациентом инъекционных наркотиков	есть	+ 10
2. Распространенность процесса с поражением 2 и более долей легких	есть	+ 8
3. Дефицит массы тела	есть	+ 10
4. МЛУ МБТ	да	+ 10
5. Наличие туберкулеза ЦНС	да	+ 12
6. Наличие осложнений АРВТ	да	+ 9
7. Наличие активной ВЭБ-инфекции	да	+ 13
8. Величина вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл	да	+ 12
9. Отсутствие АРВТ	да	+ 13
10. Преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза	да	+ 15
11. Наличие ХОБЛ	да	+ 12
12. Развитие лекарственного гепатита	да	+ 12
13. Величина индекса коморбидности Charlson более 8 баллов	да	+ 12

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

На следующем, 4-м этапе, нами определена вероятность прогноза (степени риска) и оценка полученной шкальной модели. Для определения соответствия значений суммарного балла (интервалов) определенному уровню вероятности неблагоприятного течения заболевания 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) = 0,023 (SE = 0,010), $p < 0,0021$;
- $\chi^2 = 112,3$, $p < 0,001$;
- Критерий Хосмера – Лемешова: $\chi^2 = 1,5$, $p = 0,121$;
- % корректно предсказанных: общий – 85,8 (394/459), в основной группе – 92,7 (230 из 248 человек), в группе сравнения – 57,8 (122/211).

Уравнение регрессии: $y = 0,023x - 2,668$ (х-абсолютное значение суммарного балла).

Вероятность прогноза рассчитывали по формуле: $P = 1 / 1 + e^y$.

Для использования в практике предложена интервальная оценка набранного суммарного балла и степени риска неблагоприятного течения заболевания (таблица 74). Верхние и нижние границы интервальной оценки вероятности неблагоприятного течения обусловлены минимальными и максимальными значениями суммарного балла пациентов, дающего возможность получить вероятность прогноза 85 % и выше.

Таблица 74 – Оценка степени риска неблагоприятного течения заболевания по балльной прогностической шкале

Суммарный балл по шкале риска	Вероятность развития неблагоприятного течения 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. Больная М., 1972 года рождения (история болезни № 423). Профессия – продавец продовольственных товаров. В разводе. Курит в течение 15 лет по 1 пачке сигарет в день, периодически злоупотребляет алкоголем. Изменения в легких впервые выявлены в апреле 2018 года при обращении к врачу с жалобами на кашель с выделением слизисто-гнойной мокроты, слабость, повышение температуры тела. Предыдущее флюорографическое обследование проходила 1 год назад. Дообследована, при прямой микроскопии мазка мокроты выявлены кислотоустойчивые микобактерии. При рентгенологическом обследовании (обзорная рентгенограмма, МСКТ) выявлено наличие диссеминации (тотально, по всем полям обоих легких), полости распада неправильной формы размером 2,5 см в диаметре в S₂ слева. Пациентка направлена на госпитализацию с диагнозом: Диссеминированный туберкулез легких в фазе распада, КУМ (+). При обследовании методом ИФА в сыворотке крови обнаружены антитела к ВИЧ. Ранее пациентка на учете в ЦПБСИЗ не состояла. При иммунологическом обследовании выявлено снижение содержания CD4+ до 12 % (80 кл/мкл), вирусная нагрузка составила 230 000 копий/мл. Осмотрена инфекционистом, диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний (IVБ), рекомендована АРВТ, от которой пациентка отказалась. В

мокроте обнаружена ДНК МБТ, устойчивых к рифампицину. Начато лечение туберкулеза по схеме IV стандартного режима химиотерапии. С мая 2018 года переведена на IV индивидуализированный режим химиотерапии (пиразинамид, капреомицин, левофлоксацин, протионамид, циклосерин и ПАСК) в связи с выявленной множественной лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, канамицину. За время пребывания в стационаре трижды отмечали самовольный уход, отсутствовала по 5–6 дней, была выписана для продолжения лечения в амбулаторных условиях. В процессе лечения произошло прогрессирование процесса. Индекс коморбидности Charlson 9.0 баллов.

Риск неблагоприятного течения заболевания по шкале суммарной бальной оценки (таблица 73), составил для данного случая 67 баллов. Таким образом, вероятность неблагоприятного течения (таблица 74) у данной пациентки высокая, $p = 0,75$. Повторно госпитализирована 22.08.2018 г в БУЗОО КПТД № 4 г. Омска, в связи с развитием менингоэнцефалита, 22.08.2018 г установлен диагноз генерализованного туберкулеза с поражением легких и ЦНС. 15.09.2018 г пациентка умерла.

Пример 2. Больной М., 1959 года рождения (история болезни № 236). Ранее туберкулезом не болел, на учете у фтизиатра не состоял. Контакт с больным туберкулезом не установлен. Курит по 1,6 пачки сигарет в день в течение 15 лет, наблюдается у пульмонолога в течение последних 5 лет по поводу хронической обструктивной болезни легких, получает базисную терапию бронхолитиками. В апреле 2013 г. попал в автомобильную аварию, с переломом правой большеберцовой кости и закрытой черепно-мозговой травмой попал в стационар. 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, IVA стадия. Изменения в лёгких выявлены в мае 2018 года при очередном профилактическом осмотре. Госпитализирован в стационар с диагнозом: Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого, в фазе распада и обсеменения ($S_{6, 8, 9}$ слева), МБТ (+).

В анализе мокроты обнаружена ДНК МБТ, чувствительных ко всем ПТП. Получал лечение по схеме I режима химиотерапии (изониазид, пиразинамид, этамбутол, рифабутин). 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, головная боль) была проведена коррекция схемы лечения (изониазид заменен на феназид). По шкале суммарной балльной оценки пациент имел несколько факторов риска неблагоприятного исхода: распространенность процесса, с поражением более 2-х долей легких, наличие развернутой клинической картины ВЭБ-инфекции, сумма баллов = 30 (таблица 73). Риск неблагоприятного течения заболевания (таблица 74) у пациента средний ($p = 0,25$), пациенту был назначен курс дезинтоксикационной терапии, кавинтон, мексидол. Общий курс химиотерапии составил 11 месяцев, в апреле 2019 года переведен в III группу диспансерного учета.

Учитывая значимость фактора «Преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза» и его влияние на результаты лечения пациентов и дальнейшее течение туберкулеза у данной категории больных, нами была предпринята попытка создания «Шкалы оценки риска низкой приверженности больного лечению» по тем же принципам, что была создана вышеуказанная «Шкала оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекции» [244]. Для этого были отобраны факторы, по мнению разных авторов, связанные с низкой приверженностью больных лечению: возраст 18–35 лет, отсутствие специального образования, семьи, пребывание в ИТУ, активное потребление пациентом инъекционных наркотиков, нерегулярный прием препаратов, нарушение больничного режима, самовольный уход из стационара.

Для создания модели мы использовали модуль CATREG v. 3.0 пакета программ SPSS v. 20.0. Полученные результаты представлены в таблице 75.

Таблица 75 – Результаты категориального регрессионного анализа факторов, связанных с низкой приверженностью лечению

Предикторы	Стандартизованные коэффициенты		F	p	Вес (коэффициент важности)
	β	бутстреп- оценка (1 000) стандартной ошибки			
Возраст 18–35 лет	0,003	0,131	0,123	0,726	0,009
Отсутствие специального образования	0,15	0,025	9,097	0,003	0,019
Отсутствие семьи	–0,007	0,050	0,094	0,834	0,0009
Пребывание в ИТУ	0,28	0,035	4,374	0,037	0,096
АПИН*	–0,06	0,057	0,875	0,350	0,002
Нерегулярный прием препаратов	0,85	0,063	9,652	< 0,001	0,061
Нарушение больничного режима	0,13	0,032	9,817	< 0,001	0,093
Самовольный уход из стационара	0,11	0,040	2,514	< 0,001	0,021
Примечание: * активное потребление инъекционных наркотиков.					

Зависимая переменная – приверженность лечению. Параметры регрессии: $R^2 = 0,915$, $F = 91,764$, $p < 0,0001$. Как видно из таблицы 75, 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.

Далее, для каждого из 5 предикторов с $p < 0,05$ подсчитан его балл: значение соответствующего коэффициента важности умножено на 100 и, далее, округлено до целых. В результате была получена следующая шкала (таблица 76).

Таблица 76 – Шкала суммарной балльной оценки риска низкой приверженности больного лечению

Предикторы	Значение	Баллы
1. Отсутствие специального образования	да	+ 2
2. Пребывание в ИТУ	да	+ 10
3. Нерегулярный прием препаратов	да	+ 6
4. Нарушение больничного режима	да	+ 9
5. Самовольный уход из стационара	да	+ 2

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 низкой приверженности пациента лечению.

Далее определена вероятность прогноза (степени риска) и оценка полученной шкальной модели. Для определения соответствия значений суммарного балла (интервалов) определенному уровню вероятности низкой приверженности пациента лечению 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) = 0,018 (SE = 0,020), $p < 0,003$;
- $\chi^2 = 124,6$, $p < 0,001$;
- Критерий Хосмера – Лемешова: $\chi^2 = 12,3$, $p = 0,138$;
- % корректно предсказанных: общий – 88,2 (405/459), в основной группе – 86,7 (215 из 248 человек), в группе сравнения – 52,1 (110/211).

Уравнение регрессии: $y = 0,018x - 3,201$ (х-абсолютное значение суммарного балла).

Вероятность прогноза рассчитывали по формуле:

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

Для использования в практике предложена интервальная оценка набранного суммарного балла и степени риска низкой приверженности лечению (таблица 77). Верхние и нижние границы интервальной оценки вероятности низкой приверженности лечению обусловлены минимальными и максимальными значениями суммарного балла пациентов, дающего возможность получить вероятность прогноза 88 % и выше.

Таблица 77 – Оценка степени риска низкой приверженности больного к лечению по балльной прогностической шкале

Суммарный балл по шкале риска	Вероятность развития низкой приверженности больного лечению	
	числовая оценка	уровень риска
< 10	0,0–0,10	низкий
11–20	0,11–0,20	средний
21–25	0,21–0,25	высокий
26–29	0,26–0,29	очень высокий

Для использования в практике нами предложен печатный вариант шкалы.

Проведенная оценка эффективности использования шкалы оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией позволила разработать алгоритм тактики ведения и пути коррекции комплексной терапии у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и другими соматическими и инфекционными заболеваниями.

Пример алгоритма представлен на рисунке 10.

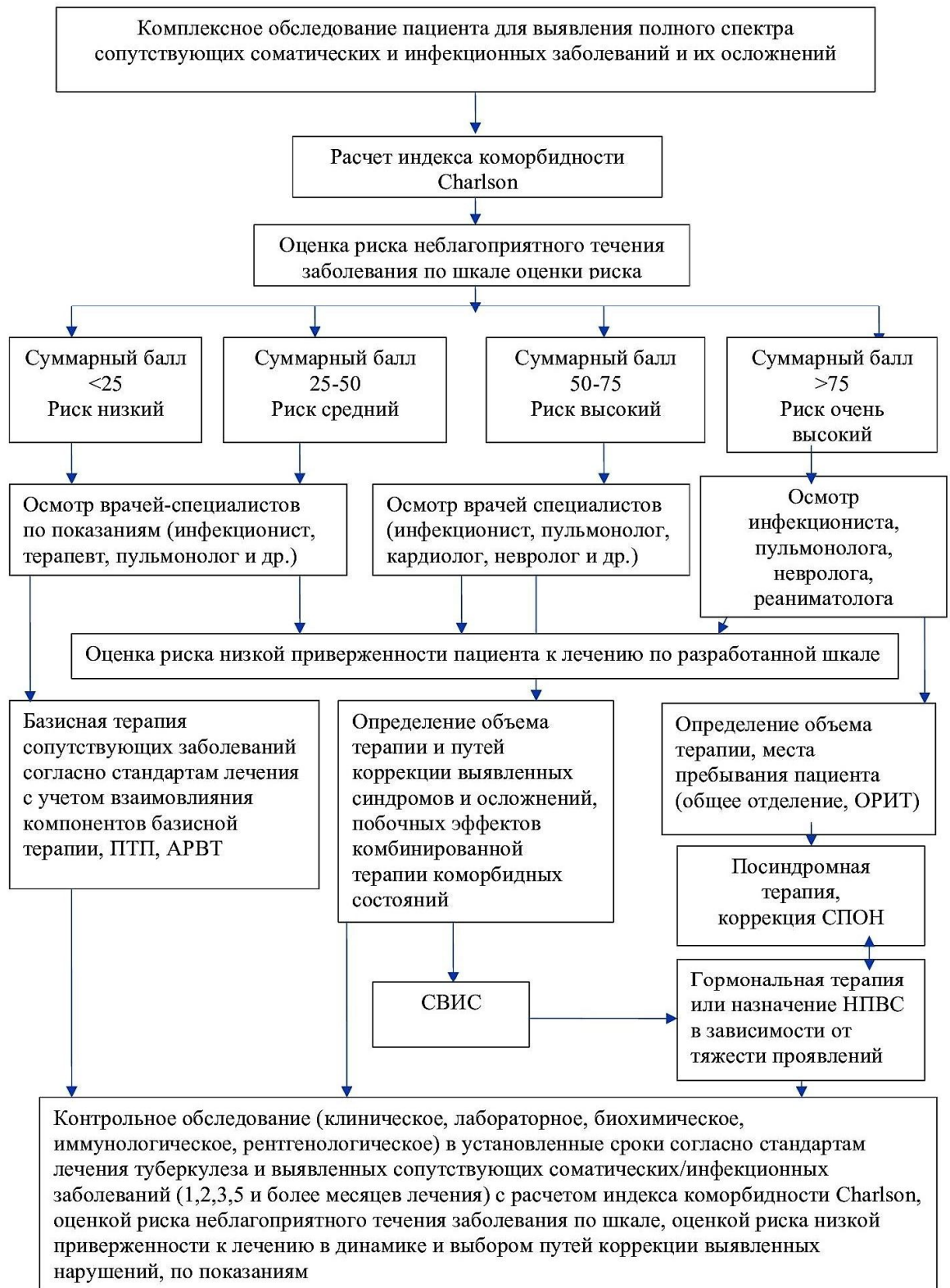


Рисунок 7 – Алгоритм выбора тактики ведения и коррекции комплексной терапии у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией

РЕЗЮМЕ

Таким образом, в ходе многофакторного анализа установлено, что факторами, значимо связанными с неблагоприятным течением ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (предикторами) являются:

- активное потребление инъекционных наркотиков;
- распространенность процесса с поражением 2-х и более долей легких;
- туберкулез ЦНС;
- МЛУ МБТ;
- дефицит массы тела;
- наличие активной ВЭБ-инфекции;
- наличие других вторичных заболеваний на момент выявления туберкулеза;
- величина вирусной нагрузки более 100000 РНК-копий ВИЧ/мл на момент выявления туберкулеза;
- величина индекса коморбидности Charlson более 8 баллов;
- отсутствие АРВТ;
- наличие осложнений АРВТ;
- наличие лекарственного гепатита;
- преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза.

Шкала оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией обладает прогностическими возможностями. Разработанный на ее основе алгоритм выбора тактики ведения и коррекции комплексной терапии больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом может быть рекомендован к применению в клинической практике.

ГЛАВА 7 ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность внедрения полученных результатов оценивали на 6 этапе, в открытом проспективном сравнительном исследовании (дизайн исследования отражен на рисунке 4), в которое включили 120 больных с впервые выявленным активным туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Пациентов рандомизировали в 2 группы, методом конвертов, с учетом возраста, пола, клинической формы туберкулеза, наличия/отсутствия полостей распада и бактериовыделения, характера лекарственной устойчивости МБТ. В 1-ю (основную) группу включили 60 пациентов (40 (75,0 %) мужчин, 20 (25,0 %) женщин, средний возраст $(35,7 \pm 1,5)$ лет), во 2-ю (группа сравнения) – 60 больных (40 (75,0 %) мужчин, 20 (25,0 %) женщин ($\chi^2 = 0,000$; $p = 1,000$), средний возраст $(35,5 \pm 1,8)$ лет ($t = 0,09$, $p = 0,932$).

Пациентов включали в исследование и рандомизировали в группы через 2 недели после поступления в стационар и проведения комплексного обследования (клиническое, лабораторное, рентгенологическое, бактериологическое, иммунологическое, вирусологическое, расчет индекса коморбидности Charlson). С учетом анамнестических данных и результатов обследования больным оценивали риск неблагоприятного течения заболевания и риск низкой приверженности пациента к лечению по разработанным шкалам и далее ведение больных 1-й группы осуществляли по предложенному алгоритму, во 2-й группе алгоритм не использовали. В зависимости от величины суммарного балла по шкале, степени риска неблагоприятного течения заболевания и наличия показаний пациентов осматривали врачи-специалисты, назначалась базисная терапия выявленных заболеваний и их осложнений с учетом общепринятых стандартов и протоколов. В зависимости от степени риска низкой приверженности пациента лечению осуществлялась консультация психолога (пациентов 1-й группы курировал психолог – доцент кафедры практической психологии Омского государственного педагогического университета, к. п. н.

Удалова Т. Ю., которая разработала различные пути психокоррекции и направления обучения пациента). Контрольное обследование (клиническое, лабораторное, рентгенологическое, бактериологическое, иммунологическое, расчет индекса коморбидности Charlson) проводили в сроки 1, 2, 3, 5 и более месяцев. Обследование завершали оценкой риска неблагоприятного течения заболевания и риска низкой приверженности пациента лечению по вышеуказанным шкалам и выбором путей коррекции выявленных нарушений, по показаниям.

Характеристика туберкулезного процесса у больных в группах сравнения представлена в таблице 78.

Таблица 78 – Характеристика туберкулезного процесса у больных сравниваемых групп, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 60)	2-я группа (n = 60)	χ^2	p
Клиническая форма туберкулеза				
Инфильтративный туберкулез легких	42 (70,0)	46 (76,7)	0,682	0,409
Диссеминированный туберкулез легких	18 (30,0)	14 (23,3)		
Распространенность процесса				
Односторонний	22 (36,7)	21 (35,0)	0,036	0,856
Двусторонний	38 (63,3)	39 (65,0)		
Другие характеристики				
Распад легочной ткани	22 (36,7)	21 (35,0)	0,036	0,856
МБТ (+)	30 (50,0)	28 (46,7)	0,133	0,715
МЛУ МБТ	15 (25)	14 (23,3)	0,045	0,832
Полирезистентность	3 (5,0)	2 (3,3)	0,209	0,648**
ШЛУ МБТ	3 (5,0)	4 (6,7)	0,152	0,697**
Примечание: ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2 × 2.				

Как видно из данных, представленных в таблице 78, значимых различий характеристик туберкулезного процесса на момент включения в исследование в группах сравнения не выявлено. Как в 1-й группе, так и во 2-й преобладал ИТЛ,

составивший 70,0 % и 76,7 %, соответственно ($p = 0,409$). Диссеминированный туберкулез на 7,6 % чаще отмечен у больных 1-й группы ($p = 0,409$). Двустороннюю локализацию процесса наблюдали у 63,3 % и 65,0 %, односторонние – у 36,7 % и 35,0 % пациентов ($p = 0,856$). Распад легочной ткани установлен у 36,7 % и 35,0 % ($p = 0,856$), бактериовыделение зарегистрировано у 50,0 % и 46,7 % человек ($p = 0,715$). МЛУ МБТ выявлена у 25,0 % и 23,3 % больных ($p = 0,832$), полирезистентность – у 5,0 % и 3,3 % ($p = 0,648$), ШЛУ МБТ – у 5,0 % и 6,7 % пациентов ($p = 0,697$).

Осложнения туберкулеза выявлены у 11 (18,3 %) больных в 1-й группе и у 10 (16,7 %) – во 2-й ($\chi^2 = 0,058$; $p = 0,811$). У 3 пациентов 1-й группы наблюдали экссудативный плеврит, у 3 – туберкулез бронхов, у 5 – дыхательную недостаточность различной степени выраженности. Во 2-й группе экссудативный плеврит установлен в 4 случаях, в 2 – туберкулез бронхов и в 4 – дыхательная недостаточность.

Стадии ВИЧ-инфекции у пациентов в группах сравнения отражены в таблице 79.

Таблица 79 – Стадии ВИЧ-инфекции у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Стадия ВИЧ-инфекции	1-я группа (n = 60)	2-я группа (n = 60)	χ^2	p
2 В	15 (25,0)	16 (26,6)	0,043	0,835
3	8 (13,3)	7 (11,7)	0,076	0,783*
4 А	30 (50,0)	31 (51,7)	0,033	0,856
4 Б	7 (11,7)	6 (10,0)	0,086	0,769*
Примечание: * χ^2 поправкой Йейтса.				

По частоте встречаемости отдельных стадий ВИЧ-инфекции в группах сравнения значимых различий не выявлено: чаще всего наблюдали 4А стадию – у 50,0 % и 51,7 % пациентов ($p = 0,856$), 2В стадия установлена у 25,0 % и 26,7 % больных ($p = 0,835$), 3 стадия – у 13,3 % и 11,7 % ($p = 0,783$), 4Б – у 11,7 % и 10 % ($p = 0,769$).

Сопутствующие заболевания у пациентов в группах сравнения представлены в таблице 80.

Таблица 80 – Сопутствующие заболевания у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 60)	2-я группа (n = 60)	χ^2	p
ХОБЛ	12 (20,0)	10 (16,7)	0,223	0,683
Анемия	3 (5,0)	4 (6,7)	0,152	0,697**
Хронический гастрит	5 (8,3)	4 (6,7)	0,120	0,729**
Язвенная болезнь желудка	3 (5,0)	2 (3,3)	0,209	0,648
Кардиомиопатия	2 (3,3)	2 (3,3)	0,000	1,000**
Адгезивный перикардит	2 (3,3)	2 (3,3)	0,000	1,000**
Хронический вирусный гепатит В	4 (6,7)	5 (8,7)	0,120	0,729**
Хронический вирусный гепатит С	38 (63,3)	32 (53,3)	1,234	0,267
Хронический вирусный гепатит В+С	6 (10,0)	8 (13,3)	0,323	0,520*
Сопутствующие заболевания, всего	50 (83,3)	48 (80,0)	0,223	0,683
Примечание: * χ^2 поправкой Йейтса, ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 .				

Как видно из данных таблицы, сопутствующие заболевания имели 83,3 % и 80,0 % пациентов в исследовательских группах ($p = 0,683$). Достоверных различий в частоте встречаемости отдельных видов соматической и инфекционной патологии в группах сравнения не выявлено. В 1-й группе несколько чаще выявляли ХОБЛ, хронический гастрит, язвенную болезнь желудка, хронический вирусный гепатит С (в том числе, в сочетании с гепатитом В). Во 2-й группе чаще наблюдали анемию, хронический вирусный гепатит В. Кардиомиопатии и адгезивный перикардит встречались с одинаковой частотой в каждой из групп. Индекс коморбидности (ИК) Charlson у больных 1-й группы составил $(8,2 \pm 0,5)$ баллов, во 2-й группе – $(8,4 \pm 0,8)$ баллов ($t = 0,210$; $p = 0,832$). В 1-й группе пациентов с величиной ИК более 8 баллов было 12 (20,0 %), во 2-й группе – 11 (18,3 %) ($\chi^2 = 0,054$; $p = 0,817$).

Инфицирование ВПГ установлено у 9 (15,0 %) больных, во 2-й группе – у 7 (11,7 %) ($\chi^2 = 0,054$; $p = 0,816$); инфицирование ВЭБ – у 5 (8,3 %) и у 3 (5,0 %),

соответственно ($\chi^2 = 0,134$; $p = 0,715$).

Все пациенты в группах сравнения получали основной курс противотуберкулезной химиотерапии на фоне патогенетического (дезинтоксикационная терапия, витамины, антиоксиданты, гепатопротекторы (по показаниям) и симптоматического лечения в соответствии с основными положениями приказа Минздрава России от 21.03.2003 № 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» [139; 223; 224; 225].

Режимы химиотерапии туберкулеза, назначенные пациентам в группах сравнения, представлены в таблице 81.

Таблица 81 – Режимы химиотерапии в группах сравнения, абс. (%)

Режим химиотерапии	1-я группа (n = 60)	2-я группа (n = 60)	χ^2	p
I	9 (15,0)	8 (13,3)	0,069	0,794*
II	3 (5,0)	2 (3,3)	0,209	0,648**
III	30 (50,0)	32 (53,3)	0,133	0,715
IV стандартный	5 (8,3)	5 (8,3)	0,000	1,000*
IV индивидуал.	10 (16,7)	9 (15,0)	0,063	0,803*
V	3 (5,0)	4 (6,7)	0,152	0,697**
Примечание: * χ^2 поправкой Йейтса, ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 .				

Как следует из данных, представленных в таблице 81, значимых различий в частоте назначения отдельных режимов химиотерапии туберкулеза пациентам исследовательских групп не выявлено. В 1-й группе пациентов несколько чаще регистрировали на лечение по схеме I, II, IV индивидуализированного режимов, во 2-й – чаще определяли III и V режимы.

Антиретровирусную терапию (АРВТ) назначали в соответствии с Клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у взрослых» [32]. АРВТ была назначена 39 (65,0 %) пациентам в 1-й группе и 37 (61,7 %) – во 2-й ($\chi^2 = 0,144$; $p = 0,705$).

Комбинации антиретровирусных препаратов, назначенные пациентам в группах сравнения, перечислены в таблице 82.

Таблица 82 – Комбинации антиретровирусных препаратов, назначенные пациентам в группах сравнения, абс., (%)

Режим химиотерапии	1-я группа (n = 39)*	2-я группа (n = 36)	χ^2	p
Ламивудин, зидовудин, эфавиренз	26 (66,7)	24 (66,7)	0,000	1,000
Фосфазид, невирапин, ламивудин	4 (10,3)	2 (5,6)	0,676**	0,747
Атаназавир, ритонавир, зидовудин	3 (7,7)	3 (8,3)	1,000**	0,746
Диданозин, атаназавир, эфавиренз	4 (10,3)	3 (8,3)	0,676**	0,454
Эфавиренз, дизавирокс, вирокомб	3 (7,7)	4 (11,1)	0,704**	0,912
Примечание: * Количество больных в группах, получавших АРВТ; ** ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 .				

Как видно из данных, представленных в таблице, более половины (по 67 %) больных в каждой из групп получали комбинацию ламивудин+зидовудин+эфавиренз. Достоверных различий в частоте назначения отдельных комбинаций АРВП у пациентов в группах сравнения не было.

Осложнения АРВТ выявлены у 8 (20,5 %) больных в 1-й группе и у 9 (25,0 %) – во 2-й ($\chi^2 = 0,035$; $p = 0,852$). В 1-й группе: у 3 (7,7 %) больных выявлена анемия, у 2 (5,1 %) – головная боль и нарушения сна, у 3 (7,7 %) – повышение содержания трансаминаз в сыворотке крови в 2 раза от уровня нормы. Во 2-й группе анемия установлена в 4 (11,1 %) случаях ($\chi^2 = 1,000$; $p = 0,998$), головная боль и снижение памяти – в 3 (8,3 %) ($\chi^2 = 0,666$; $p = 0,929$), повышение содержания трансаминаз в 3,5 раз от уровня нормы у 1 пациента ($\chi^2 = 0,616$; $p = 0,666$). Воспалительный синдром восстановления иммунной системы

(ВСВИС) развился у 3 (7,7 %) больных 1-й группы и у 4 (11,1 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 0,666$; $p = 0,929$). У 1 (2,6 %) пациента из 1-й группы ВСВИ проявился развитием туберкулезного менингита, у 1 (2,6 %) – двустороннего экссудативного плеврита, у 1 (2,6 %) – плеврита в сочетании с перикардитом. Во 2-й группе менингит развился у 2 (%) больных, плеврит – у 1 (2,8 %), и у 1 (2,8 %) больного через 5 недель АРВТ появились боли в животе, неустойчивый стул и, после дообследования (УЗИ абдоминальное, бактериологическое исследование кала) был подтвержден диагноз абдоминального туберкулеза с поражением мезентериальных лимфоузлов, кишечника и брюшины (в кале были обнаружены МБТ и ДНК МБТ – в асцитической жидкости).

Общая продолжительность наблюдения за пациентами составила 8 месяцев, к концу срока наблюдения у 17 (77,3 %) больных из числа пациентов с установленной деструкцией легочной ткани отмечено закрытие полости распада, во 2-й группе таковых было 9 (42,9 %), то есть на 34,4 % меньше ($p < 0,05$, ТТФ = 0,031). Бактериовыделение прекратилось у 25 (83,3 %) и 16 (57,1 %) пациентов (от числа бактериовыделителей) соответственно, то есть эффективность лечения по данному показателю в 1-й группе была на 26,2 % выше ($p < 0,05$, ТТФ = 0,043). У 5 (8,3 %) пациентов 2-й группы сформировался ФКТ, 10 (16,7 %) больных умерли от прогрессирования туберкулеза на фоне отсутствия АРВТ. В 1-й группе ФКТ сформировался у 1 (1,7 %) пациента ($\chi^2 = 0,117$; $p = 0,209$), случаев летального исхода не отмечено, у 3 (5 %) больных сформировались туберкулемы, двоим из них выполнена операция резекции легкого.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, выделение основных предикторов неблагоприятных исходов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и разработанные на их основе «Шкала оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией» и алгоритм выбора пути коррекции комплексной (противотуберкулезной, антиретровирусной, патогенетической) терапии позволили совершенствовать лечебно-диагностический процесс, формировать

индивидуальную тактику ведения пациентов с учетом имеющихся в каждом конкретном случае, эпидемиологических, иммунологических и клинических особенностей течения сочетанной патологии, а также степени коморбидности. Внедрение данных разработок способствовало повышению эффективности лечения туберкулеза по критерию «прекращение бактериовыделения» на 26,2 %, по критерию «закрытие полости распада» – на 34,4 %.

ГЛАВА 8 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы на общем фоне снижения величин основных показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу (заболеваемость, распространенность смертность) [36; 57; 58; 76; 211] в Российской Федерации эта инфекция остается проблемой здравоохранения, требующей постоянного внимания, надзора и контроля [140; 200; 212; 247; 268]. Несмотря на кажущееся благополучие, существует ряд тенденций, не позволяющих сокращать объем и интенсивность проводимых противотуберкулезных мероприятий: сохраняющиеся высокие темпы роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией с вовлечением в эпидемический процесс широких слоев населения, увеличение удельного веса больных ВИЧ-инфекцией среди заболевших туберкулезом, рост количества случаев туберкулеза с множественной и широкой устойчивостью возбудителя, предельно низкие показатели эффективности лечения больных [57; 58; 126; 233; 240]. В России эффективность лечения больных с МЛУ-туберкулезом составляет 48 %, с ШЛУ – 28 % [57; 58; 229; 265].

В 2018 г., впервые за много лет в России отмечено снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией на 2,2 % [140], при этом пораженность населения увеличилась с 643,0 в 2017 г. до 686,2 в 2018 г. (на 2,8 %), что может быть связано с увеличением охвата больных ВИЧ-инфекцией антиретровирусной терапией (с 35,5 % в 2017 г. до 42,5 %). В Омской области, занимающей 11 место среди регионов с высокой пораженностью населения ВИЧ-инфекцией [140; 141], в 2018 г. показатель заболеваемости снизился на 5,4 % (от 104,3 в 2017 г. до 98,7 на 100 000 населения), пораженность увеличилась на 32,8 % (с 721,9 до 958,8 на 100 000 населения) [141].

В то же время наша страна находится на очередном этапе развития эпидемии ВИЧ-инфекции, особенностью которого является постепенное старение лиц, живущих с ВИЧ, сопровождающееся увеличением числа тяжелых соматических и психоневрологических заболеваний у данной категории

пациентов [103; 136; 169; 170; 250]. Эпидемия перешла в новую стадию коморбидных и тяжелых форм ВИЧ-инфекции, что требует от клиницистов переосмысления существующих организационных и клинических подходов к тактике ведения пациентов [60; 81; 103; 104; 418]. Надежды на снижение смертности больных сочетанной инфекцией не оправдываются в полной мере – показатели летальности от туберкулеза остаются достаточно высокими. Эффективность лечения больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом значительно ниже - доля успешного лечения, удельный вес умерших больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией равны 75 % и 11 %, тогда как без ВИЧ-инфекции – 83 % и 3 % [211; 217], ведущей причиной смерти у больных ВИЧ-инфекцией, по-прежнему, является туберкулез [7; 21; 26; 140; 269]. Подходы к терапии туберкулеза, протекающего в условиях ВИЧ-инфекции, существенным образом отличаются от тактики ведения туберкулеза как моноинфекции [48; 167; 191; 405; 418].

В связи с этим, настоящее исследование проведено с целью повышения эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией на основе дифференцированного подхода к выбору тактики ведения пациентов в зависимости от степени риска неблагоприятного исхода заболевания и степени коморбидности.

План исследования включал последовательное решение восьми основных задач, которое осуществлялось на 6 этапах. Решение первой задачи предполагало сравнительный анализ социально-демографических, эпидемиологических, клинических и рентгенологических характеристик и эффективности лечения туберкулеза органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией и без такового. Объектом исследования были 1036 случаев активного туберкулеза органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией, рандомизированных в 2 группы. Основную группу составили 459 случаев туберкулеза органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией, группу сравнения – 577 случаев туберкулеза органов дыхания без ВИЧ-инфекции. Превалирование в группе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом лиц мужского пола в возрасте 18–44 лет

отражало известные тенденции, характерные для популяции больных ВИЧ-инфекцией [153; 160; 163]. В группе без ВИЧ-инфекции, напротив, был выше удельный вес лиц старше 45 лет (на 8,9 %), только в этой группе встречались женщины 55–60 лет [267].

Наличие у пациента одновременно двух социально-значимых заболеваний обычно предполагает большую степень социальной дезадаптации [402; 403]. Как показал анализ социальных характеристик, больные с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом хуже адаптированы в обществе: в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции, имеют более низкий образовательный ценз (в 2 раза больше доля лиц с неполным средним образованием, в 4 раза меньше – закончивших ВУЗ), среди них в 3 раза больше безработных трудоспособного возраста и инвалидов. Эта категория пациентов не стремится создать семью (лиц, состоящих в зарегистрированном или не зарегистрированном браке на 32,3 % меньше), доля лиц, чей ежемесячный доход ниже прожиточного минимума на 8,6 % больше, чем в группе без ВИЧ-инфекции, а лиц, в прошлом имевших различной продолжительности сроки тюремного заключения – на 19,3 % больше. Перечисленные социальные характеристики являются причинами низкой приверженности пациента к выполнению врачебных рекомендаций и создают риск неудачи в лечении [118; 362; 377; 384; 397]. Ограниченность социальных связей пациентов данной категории объясняет тот факт, что при уточнении эпидемиологического анамнеза в группе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом пациенты на 8,4 % чаще не могут указать источник заражения туберкулезом, на 12,5 % реже имеют семейный контакт с бактериовыделителем.

Низкая приверженность пациента выполнению врачебных рекомендаций объясняет нерегулярность прохождения профилактического обследования на туберкулез (среди ВИЧ-инфицированных доля лиц, обследованных флюорографически 1 год назад, была на 23,9 % больше, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции). В то же время, больший удельный вес случаев туберкулеза, выявленного при обращении к врачу, в группе с ВИЧ-инфекцией (75,4 % против 36,9 % в группе сравнения) может быть также связан и с

особенностями течения туберкулеза у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и с низким комплайнсом и, в том числе – с дефектами работы общей лечебной сети и ЦПБСИЗ по привлечению к профилактическому обследованию [81; 87; 94; 97]. Наличие вредных привычек также было больше выражено в группе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (за исключением курения табака, которое встречалось на 5,6 % реже, чем в группе сравнения). ВИЧ-инфицированные на 10,8 % чаще злоупотребляли алкоголем и на 28,1 % чаще являлись активными потребителями инъекционных наркотиков. Следует отметить, что длительное злоупотребление алкоголем является причиной развития хронического гепатита, гастрита и язвенной болезни желудка, алкогольной кардиомиопатии, энцефалопатии, наличие которых затрудняет переносимость противотуберкулезной химиотерапии и оказывает негативное влияние на результаты лечения [46; 208; 258; 355]. Активное потребление инъекционных наркотиков нередко сопровождается развитием токсического пневмонита, а в дальнейшем – интерстициального фиброза, создающих предпосылки, с одной стороны – для развития и прогрессирующего течения пневмоний и туберкулеза, с другой стороны – препятствует рассасыванию очаговых и инфильтративных изменений в процессе их лечения [127; 128; 317; 322].

Сопутствующие заболевания в группе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом выявляли на 27,9 % чаще, чем в группе сравнения, что подтверждает известное мнение о данной коинфекции, как мультиорбидном заболевании [104; 117; 137; 151; 152]. Этот тезис подтверждает и тот факт, что у больных в основной группе величина индекса коморбидности Charlson была на 34,2 % выше. В основной группе чаще диагностировали вирусные гепатиты: гепатит В – на 0,8 %, гепатит С – на 53,8 %, сочетание гепатитов В и С – на 13,7 % чаще, чем в группе сравнения. Также, у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом чаще выявляли гастрит и язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, что объяснялось широким распространением вредных зависимостей (злоупотребление алкоголем, активное потребление

инъекционных наркотиков), а также – нерегулярным, неполноценным питанием, свойственным этой группе пациентов [127; 128; 208].

Структура клинических форм туберкулеза у больных основной группы характеризовалась преобладанием распространенных, с двусторонней локализацией процессов. Частота обнаружения диссеминированного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных более чем в 6 раз превышала таковую у больных в группе сравнения. Только в основной группе зарегистрированы больные генерализованным туберкулезом, среди которых различные клинические варианты туберкулеза ЦНС диагностировали в 69,6 % случаев (у 39 из 56 пациентов с генерализованным туберкулезом). Удельный вес случаев с распадом легочной ткани в группе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом был на 26,8 % меньше, бактериовыделение выявляли на 35,1 % реже (что согласуется с данными ряда авторов [39; 40; 119; 284; 285]), но, при этом количество случаев с зарегистрированным выделением МБТ с множественной лекарственной устойчивостью – на 7,5 % больше. Вероятно, последнее объясняется значительной долей лиц с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и выраженной иммуносупрессией в основной группе, для которых характерны редкость формирования полостей деструкции и выделения возбудителя в мокроте [39; 40; 120; 136; 293].

Большой удельный вес распространенных, двусторонних процессов с наклонностью к прогрессированию на фоне иммуносупрессии определяет большую выраженность интоксикационного синдрома [2; 151; 206; 212; 231], дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности в основной группе. Дефицит массы тела, в ряде случаев являющийся одним из предикторов неблагоприятного исхода заболевания на 7,0 % чаще обнаруживали у пациентов в группе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом [231; 232; 351; 415]. Большой удельный вес отрицательных реакций на кожные аллергические пробы (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с АТР) – на 38,1 % и 13,2 % выше по сравнению с показателями пациентов в группе сравнения – также связан с выраженностью иммуносупрессии и степенью снижения содержания CD4+ лимфоцитов [56; 168; 176; 184; 245; 251] у больных в основной группе, как и предполагаемая более

высокая чувствительность тестов *in vitro* (квантиферонового теста, T-SpotTB-Gold) у данной категории больных [354].

Из-за широкого распространения множественной лекарственной устойчивости [8; 363; 400; 404; 422] больным основной группы на 3,4 % чаще назначали IV режим химиотерапии ($p = 0,076$) и, соответственно – на 12,2 % реже – I режим ($p < 0,001$). Низкая приверженность к лечению с большей частотой (на 7,4 %) приводила к необходимости изменения режима химиотерапии из-за отсутствия эффекта от проводимой терапии, с новыми данными по лекарственной устойчивости – на 9,4 % чаще, в связи с развившимися побочными реакциями на противотуберкулезные препараты – на 0,6 % чаще. Преждевременное прекращение курса химиотерапии наблюдали на 24,3 % чаще ($p < 0,001$). Из побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом на 8,0 % чаще отмечены аллергические реакции, на 1,5 % – токсическая кардиомиопатия, на 15,8 % чаще – лекарственный гепатит. Одним из условий развития токсической кардиомиопатии, обусловленной приемом противотуберкулезных препаратов может быть активное потребление инъекционных наркотиков и злоупотребление алкоголем, которое является причиной развития кардиомиопатии у данной группы больных.

Средняя продолжительность курса стационарного лечения у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом составляла 216,2 дня, на 29,5 % превышая таковую у пациентов в группе сравнения. Продолжительность пребывания больных данной группы на больничной койке определяли распространенность осложненных, генерализованных форм туберкулеза с поражением ЦНС и большой удельный вес случаев с выделением лекарственно-устойчивых штаммов МБТ. Эффективность лечения больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекцией была значительно ниже, чем в группе сравнения: закрытие полости распада регистрировали на 25,6 % реже (в 52,6 % случаев против 79,4 %, $p < 0,001$, $\chi^2 = 43,032$), прекращение бактериовыделения – на 10,6 % реже (в 71,6 % случаев против 82,2 %, $p < 0,001$, $\chi^2 = 10,112$). Летальный исход на 8,2 %

чаще наблюдали в основной группе ($p < 0,001$, $\chi^2 = 13,351$), в основной группе более половины случаев смерти (60,9 %) были обусловлены прогрессирующим течением ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний, в группе сравнения, напротив, основными причинами смерти были осложнения туберкулеза органов дыхания (дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность).

Особенностями химиотерапии туберкулеза у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом были: высокий удельный вес препаратов резерва 2 и 3 ряда в схеме лечения пациентов, обусловленным широким распространением лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий, выделяемых пациентами, частые самовольные перерывы в лечении, связанные с низкой приверженностью больных к выполнению врачебных рекомендаций. Необходимость сочетания противотуберкулезной химиотерапии с АРВТ создает дополнительные трудности: побочные реакции на антиретровирусные и противотуберкулезные препараты имеют сходные клинические проявления, сложны для своевременной диагностики, особенно на фоне манифестации ряда вторичных и оппортунистических заболеваний у пациентов с выраженной иммуносупрессией (вирусные гепатиты [236], цитомегаловирусная, герпетическая, ВЭБ-инфекция и др.). Все это требует от врачей клиницистов умения ориентироваться в условиях быстро меняющейся ситуации, для своевременной диагностики перечисленных состояний и заболеваний [281; 282; 283].

Для решения второй, третьей и 4 задач исследования проведено открытое ретроспективное сравнительное исследование, в ходе которого изучены эпидемиологические, социальные, клинические, иммунологические, рентгенологические особенности ВИЧ-инфекции и туберкулеза при их сочетании в зависимости от варианта течения коинфекции (благоприятный, неблагоприятный).

Критериями неблагоприятного течения заболевания были: отсутствие динамики в результате проведенного лечения: сохраняющееся бактериовыделение

для случаев с бацилловыделением, отсутствие клинико-рентгенологической динамики для случаев без бактериовыделения, летальный исход, прогрессирование процесса на фоне лечения. Критериями благоприятного исхода являлись: закрытие полости распада, прекращение бактериовыделения, положительная клинико-рентгенологическая динамика для случаев без бактериовыделения.

В исследование включены 459 случаев ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания, разделенные на 2 группы. Основную группу составили 248 случаев с неблагоприятным течением заболевания, группу сравнения – 211 случаев с благоприятным течением. Пациенты в группах сравнения были сопоставимы по полу и возрасту: в основной группе было 186 (75,0 %) мужчин и 62 (25,0 %) женщины, средний возраст составил $(35,0 \pm 1,5)$ лет; в группе сравнения – 160 (75,8 %) мужчин и 51 (24,2 %) женщина ($\chi^2 = 0,04$; $p = 0,842$); средний возраст – $(37,0 \pm 2,3)$ лет ($t = 0,73$, $p = 0,467$). Как в основной группе, так и в группе сравнения преобладали лица мужского пола (75,0 % и 75,8 %), в группе с неблагоприятным течением ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в 4,6 раз было больше мужчин в возрасте 18–24 лет ($p < 0,001$).

Уровень образования был более низким в группе с неблагоприятным течением заболевания, где более половины больных (51,6 %) не имели специального образования (неполное среднее, среднее). Значимых различий в социальном статусе (наличие постоянного места работы, отсутствие семьи, судимость в анамнезе) пациентов в группе сравнения не отмечено. Доля инвалидов в группе с неблагоприятным течением туберкулеза была в 2 раза больше. Как в основной группе, так и в группе сравнения, более чем у половины больных (56,0 % и 55,9 %) не удалось установить контакт с больным туберкулезом. Различные виды контакта (семейный, бытовой) встречались с почти одинаковой частотой в каждой из групп. Достоверных различий величин удельного веса табакокурения и злоупотребления алкоголем у пациентов в группах сравнения не установлено. Доля активных потребителей инъекционных наркотиков была на 9,5 % больше в группе с неблагоприятным течением

туберкулеза ($p = 0,033$).

Сопутствующие заболевания диагностировали почти с равной частотой в каждой из групп (у 95,2 % и 90,9 % больных). Достоверных различий в частоте обнаружения разного вида соматических и инфекционных заболеваний в группах сравнения не установлено. Так, почти две трети больных (72,3 % и 74,9 %) в каждой из групп страдали вирусными гепатитами ($p = 0,188$), как в основной группе, так и в группе сравнения преобладал хронический вирусный гепатит С (77,7 % и 78,5 % от общего числа больных с вирусными гепатитами в группе). Доля хронического вирусного гепатита В составляла 2,8 и 1,9 %, сочетание гепатитов В и С обнаружили у 19,6 % больных в каждой из групп, причем достоверных различий в выраженности клинических проявлений гепатитов в группах сравнения выявлено не было.

По результатам анализа социально-демографических и медико-биологических факторов, значимо связанными с неблагоприятным течением заболевания были возраст 18–24 лет, отсутствие семьи, специального образования, проживание в неблагоустроенном жилье и активное потребление инъекционных наркотиков.

При изучении структуры клинических форм туберкулеза у пациентов в группе с неблагоприятным течением на 6,6 % чаще наблюдали генерализованные формы с поражением 2 и более органов ($p = 0,036$), туберкулез ЦНС в основной группе наблюдали в 2 раза чаще, чем в группе сравнения. Специфическое поражение периферических лимфоузлов на 1,7 % чаще регистрировали в группе с благоприятным течением заболевания, как и туберкулез костей и суставов, в основной же группе, напротив – чаще выявляли урогенитальный туберкулез; абдоминальный туберкулез зарегистрирован у 4 больных в каждой из групп, туберкулезный перикардит установлен у 1 пациента основной группы. Туберкулез легких, осложненный плевритом, диагностировали с почти равной частотой (6,9 % и 6,6 %) в обеих группах, ТВГЛУ и экссудативный туберкулезный плеврит – в группе с благоприятным исходом.

У пациентов с неблагоприятным течением на 21,5 % чаще наблюдали двустороннее поражение легких, на 31,9 % чаще – процессы, занимающие 2 доли

легкого и более ($p < 0,001$).

В структуре клинических форм туберкулеза в каждой из групп преобладал ИТЛ, составивший 45,6 % и 61,6 % случаев, соответственно ($p < 0,001$). Диссеминированный туберкулез легких выявлен у 15,7 % и 16,6 % больных ($p = 0,128$), казеозная пневмония – у 4,4 % и 1,9 % ($p = 0,145$), ФКТ – у 21,4 % в основной группе, милиарный туберкулез в 2 раза чаще выявляли в основной группе. Очаговый туберкулез легких на 4,1 % чаще встречался у больных в группе с благоприятным исходом. Распад легочной ткани на 31,9 % чаще наблюдали в основной группе, как и бактериовыделение, которое установлено у 56,5 % и у 38,9 % – в группе сравнения ($p < 0,001$). По массивности бактериовыделения значимых различий в группах сравнения не установлено (в 68,9 % и 64,5 % случаев бактериовыделение подтверждено методом микроскопии – простой или люминесцентной). Ту или иную форму лекарственной устойчивости возбудителя на 17,1 % чаще регистрировали в группе с неблагоприятным исходом, как и множественную лекарственную устойчивость, зарегистрированную у 44,7 % пациентов – против 27,5 % – в группе сравнения ($p = 0,002$). Большая распространенность процесса в группе с неблагоприятным течением заболевания может быть обусловлена большей степенью иммуносупрессии, сопровождающейся быстрым прогрессированием воспалительных изменений в легких и других органах, но с учетом большей частоты выявления деструктивных изменений в легких и бактериовыделения в той группе, нельзя исключить влияние низкого комплайенса пациентов к выполнению рекомендаций врача, поскольку деструкция легочной ткани является объективным признаком несвоевременного выявления туберкулеза, особенно в случаях диссеминированного туберкулеза. Косвенным подтверждением ведущей роли приверженности пациента выполнению врачебных рекомендаций для прогноза течения заболевания является больший удельный вес в основной группе случаев повторного лечения туберкулеза (обострение процесса – на 5,4 %, хроническая форма туберкулеза – на 24,8 %).

По результатам однофакторного анализа, с неблагоприятным течением

туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией были значимо связаны наличие распространенных процессов с поражением 2-х и более долей легких, туберкулеза ЦНС, лекарственной устойчивости МБТ, в том числе – множественной и хроническое течение процесса.

При анализе путей заражения ВИЧ-инфекцией установлено, что у пациентов основной группы на 12,2 % чаще встречался парентеральный путь заражения, в группе сравнения, соответственно – половой (на 9,5 %). У пациентов с благоприятным течением туберкулеза ВИЧ-инфекцию выявляли раньше (52,6 % против 33,5 %) или одновременно (38,9 % против 36,7 %) с выявлением туберкулеза, у больных с неблагоприятным течением – через несколько лет после установления диагноза туберкулеза (29,8 % против 8,5 %), на фоне ранее сформировавшихся нарушений клеточного звена иммунитета. В основной группе доля случаев с неустановленной стадией ВИЧ-инфекции (обычно – из-за краткости пребывания в противотуберкулезном стационаре и незавершенного обследования, чаще – из-за низкой приверженности пациента, реже – из-за наступления летального исхода) была на 7,5 % больше, чем в группе сравнения. Более половины случаев в обеих группах составляла стадия вторичных заболеваний: 4А стадия была установлена у 38,3 % пациентов основной группы и у 42,2 % – в группе сравнения, 4 Б чаще встречалась в основной группе (17,7 % против 11,4 %) как и 4В стадия – в 6,9 % против 1,9 % случаев. Достоверного отличия в частоте установления 2А-3 стадии ВИЧ-инфекции у пациентов в группах сравнения не установлено. Другие вторичные заболевания диагностированные к моменту выявления туберкулеза наблюдали на 12,5 % чаще у пациентов основной группы ($p = 0,012$). Среди этих заболеваний в основной группе достоверно чаще встречался стоматит (на 7,6 %), менингит и менингоэнцефалит различной этиологии в 2 раза чаще, как и сепсис и пневмония, грибковые заболевания кожи и слизистых оболочек – на 8,7 %. Большая частота выявленных вторичных заболеваний к моменту установления диагноза туберкулеза в основной группе, вероятно, обусловлена более выраженной иммуносупрессией (у пациентов в этой группе чаще устанавливали 4Б и 4В

стадию ВИЧ-инфекции). Этот же факт объясняет большую распространенность у больных этой группы кандидозного эзофагита – 4 случая против 2 и кандидозного колита (2 случая, выявлены только в основной группе). Онихомикоз диагностировали у 3 больных в основной группе и у 2 – в группе сравнения. Отрубевидный лишай – у 2 и 3 больных, соответственно, аспергиллез легких наблюдали с почти равной частотой в каждой из групп – у 2,5 % и у 2,1 % пациентов.

Индекс коморбидности (ИК) Charlson у пациентов основной группы составил $(8,6 \pm 0,9)$ баллов; в группе сравнения – $(5,6 \pm 0,8)$ баллов ($p = 0,013$), причем пациентов с величиной ИК 8 и более баллов в группе с неблагоприятным течением заболевания было 59,7 %, в группе сравнения – 15,2 % ($p < 0,001$). Дефицит массы тела, обусловленный прогрессирующим течением коинфекции, имели 50,4 % пациентов в основной группе и 37,9 % – в группе сравнения ($p = 0,014$).

Часть пациентов – 21,4 % в основной группе и 17,2 % – в группе сравнения имели характерную клинику того или иного заболевания из группы оппортунистических инфекций, подтвержденную лабораторными тестами (ИФА – иммуноглобулины класса М, низкий индекс avidности антител, ПЦР сыворотки крови, ликвора). Активная ВЭБ-инфекция установлена у 27 (11,2 %) пациентов основной группы и 5 (3,6 %) – в группе сравнения ($p < 0,001$). У каждого третьего больного основной группы и у 2 – второй развился ВЭБ-гепатит с синдромами умеренного цитолиза и холестаза, 10 больным основной группы и 2 – группы сравнения на основании выявления ДНК ВЭБ в ликворе установлен диагноз серозного менингита ВЭБ-этиологии. У 2 больных основной группы развилась первичная лимфома ЦНС, которая чрезвычайно редко появляется при сохраненном иммунитете и является одним из СПИД-индикаторных злокачественных новообразований ВЭБ-этиологии [15; 17; 29; 106; 425].

Микоплазменную пневмонию наблюдали у 2 пациентов в основной группе, у 2 – в группе сравнения ($p = 0,996$). Герпетическая инфекция, вызванная ВПГ-1 и ВПГ-2, возникла у 3 больных (1,2 %) основной группы и 5 (3,6 %) пациентов

группы сравнения, соответственно ($p = 0,240$). Из них герпетическое поражение кожи и слизистых оболочек диагностировано у 2 и 3 больных, соответственно, герпетическое поражение глаз – у 1 пациента основной группы; генитальный герпес – у 1 больного группы сравнения. У 2 пациентов (по 1 в каждой из групп) был подтвержден диагноз серозного менингита, обусловленного *Herpes simplex virus* (выделена ДНК вируса и HSV-IgM в спинномозговой жидкости). Токсоплазмоз выявлен у 1 пациента в основной группе и у 1 – в группе сравнения ($p = 0,625$). Во всех случаях это был менингоэнцефалит, с постепенным началом, фебрильной лихорадкой, выраженной головной болью, заторможенностью и нарушением сознания. На момент выявления оппортунистических инфекций содержание CD4⁺ лимфоцитов у пациентов, как правило, не превышало 100 кл/мл. Диагноз ЦМВ-инфекции подтвержден 4,1 % и 5,8 % пациентов ($p = 0,640$). В 2 случаях в основной группе и в 4 – в группе сравнения выявлен ЦМВ-ретинит, в остальных случаях (8 – в основной группе и 4 – в группе сравнения) наблюдали ЦМВ-менингоэнцефалит. Хламидийная инфекция выявлена в 3,7 % и 1,4 % случаев ($p = 0,336$). У 7 больных основной группы и у 2 – в группе сравнения установлен диагноз хламидийной пневмонии с постепенным началом, повышением температуры тела до фебрильных цифр, явлениями ринофарингита. У 2 больных мужского пола из основной группы выявлен хронический уретрит, с постепенным началом, умеренно выраженными дизурическими симптомами, тянущего характера болью в промежности и эректильной дисфункцией. Развитие оппортунистических инфекций, как правило, обусловлено нарастанием иммуносупрессии, что подтверждается результатами иммунологического обследования пациентов в группах сравнения [287; 373; 431].

Так, снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) установлено у 94,7 % пациентов основной группы и 92,5 % пациентов – в группе сравнения, от числа обследованных ($p = 0,641$), в том числе снижение уровня ИРИ до величин менее 0,2 – у 25,7 % больных основной группы против 12,1 % – в группе сравнения ($p = 0,008$). При оценке уровня CD4-лимфоцитов у пациентов в группах сравнения значимых отличий не выявлено ($p = 0,107$). Величина вирусной нагрузки более

100 тысяч копий/мл до начала терапии в группе с неблагоприятным течением туберкулеза 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 благоприятным течением ($p = 0,023$).

Из числа клинических характеристик ВИЧ-инфекции с неблагоприятным течением туберкулеза были связаны: парентеральный путь заражения ВИЧ-инфекцией ($\phi = 0,134$; $p = 0,005$), выявление ВИЧ-инфекции у лиц, ранее состоявших на учете по поводу туберкулеза ($\phi = 0,265$; $p < 0,001$), наличие 4 В стадии ВИЧ-инфекции и клинических признаков иммунодефицита на момент начала терапии туберкулеза ($\phi = 0,118$; $p = 0,012$), дефицит массы тела ($\phi = 0,221$; $p < 0,001$), величина вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл ($\phi = 0,188$; $p = 0,003$), что согласуется с публикациями отдельных отечественных и зарубежных авторов [153; 213; 221; 334; 308; 309], а также наличие активной ВЭБ-инфекции ($\phi = 0,305$; $p < 0,001$) и дополнительных (кроме туберкулеза) вторичных заболеваний.

В ряде публикаций отечественных и зарубежных авторов отмечено позитивное влияние антиретровирусной терапии (АРВТ) на исход ВИЧ-ассоциированного туберкулеза [20; 35; 80; 90; 286]. В основной группе доля больных, регулярно принимавших антиретровирусные препараты, была на 16,6 % меньше, чем в группе сравнения ($< 0,001$). Самовольное прекращение приема препаратов отмечено у 10,9 % пациентов основной группы, в группе сравнения таковое не регистрировали. АРВТ не была назначена в силу ряда причин (отсутствие показаний к назначению, по мнению специалистов ЦПБСИЗ, отказ пациента) 53,6 % больных в основной группе и 47,9 % – в группе сравнения ($p = 0,028$).

До начала химиотерапии туберкулеза АРВТ была назначена 36,4 % больных в основной группе – в 2 раза чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,002$). В медицинской документации пациентов основной группы сведения о проведении превентивной химиотерапии туберкулеза обнаружены у 5 (17,9 %) больных, в группе сравнения – у 6 (40,7 %) ($p = 0,113$), что не позволяет оценить охват

пациентов, включенных в исследование, этим видом профилактики и ее эффективность. Средняя продолжительность превентивной химиотерапии в основной группе составила 10 (8 : 30) дней, в группе сравнения – 12 (7 : 35) дней ($p = 0,227$). На наш взгляд, этот факт позволяет расценивать развитие туберкулеза у пациента, получающего АРВТ, как проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС) и в дальнейшем – разработать обоснованные рекомендации по тактике назначения АРВТ у больных в поздних стадиях ВИЧ-инфекции с выраженной иммуносупрессией.

Наиболее часто назначаемые комбинации антиретровирусных препаратов (АРВП): зидовудин + эфавиренз получали 24 (27,3 %) пациента в основной группе и 30 (27,3 %) в группе сравнения ($p = 1,000$), зидовудин/ламивудин + эфавиренз – 12 (13,6 %) и 14 (12,7 %) ($p = 0,851$), диданозин + ламивудин + эфавиренз – 11 (12,5 %) и 12 (10,9 %) ($p = 0,729$). Осложнения АРВТ наблюдали на 24,1 % чаще у пациентов в группе с неблагоприятным течением ВИЧ-ассоциированного туберкулеза ($p < 0,001$). Наиболее частыми осложнениями АРВТ были: лекарственный гепатит, развившийся в течение 1–2 месяца терапии у 36,4 % пациентов основной группы и у 26,4 % – в группе сравнения ($p = 0,130$), анемия – у 22,7 % и 23,6 % ($p = 0,951$), воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС), заподозренный по совокупности клинических проявлений у 28 (31,8 %) больных основной группы и у 15 (13,6 %) больных в группе сравнения ($p = 0,03$). В основной группе у 20 пациентов осложнения АРВТ купированы в результате коррекции схемы лечения и проведения дополнительных лечебных мероприятий (противосудорожная терапия, переливание эритроцитарной массы, гормонотерапия), 8 пациентов умерли в разные сроки из-за развития и прогрессирующего течения туберкулезного менингоэнцефалита. У больных группы сравнения осложнения АРВТ удалось устранить. В основной группе в 26 (92,9 %) случаях СВВС был туберкулез-ассоциированным, у 1 пациента кроме признаков прогрессирования туберкулезного процесса (развитие туберкулезного менингоэнцефалита, подтвержденного бактериологическими и молекулярно-генетическими методами),

обнаружены проявления токсоплазмоза (ДНК *T. gondii* в ликворе), у 2 – ВЭБ-инфекции (выделена ДНК ВЭБ в ликворе), у 2 – ЦМВИ (выделена ДНК ЦМВИ в ликворе). В группе сравнения у 15 (100 %) больных СВИС был туберкулез-ассоциированным.

У пациентов с развившимся ВСВИС начало антиретровирусной терапии либо предшествовало началу лечения туберкулеза ($p < 0,001$), либо совпадало с ним ($p < 0,001$). Сведения о назначении превентивной химиотерапии туберкулеза, которая могла бы предупредить развитие туберкулез-ассоциированного ВСВИС, в документации пациентов отсутствовали. Продолжительность химиотерапии туберкулеза до манифестации ВСВИС составляла, в среднем, 32 дня (95 % ДИ 12–125 дней). Парадоксальный ВСВИС, сопровождавшийся прогрессированием ранее имевшегося у пациента туберкулеза с появлением новой локализации туберкулезного процесса (туберкулезный менингоэнцефалит, туберкулез кишечника, плеврит, перикардит) наблюдали у 22 (51,2 %) больных, демаскирующий ВСВИС (развитие туберкулеза у пациентов, ранее им не болевших) – у 21 (48,8 %).

У пациентов с развившимся ВСВИС чаще наблюдали милиарный туберкулез ($p < 0,001$), ТВГЛУ, осложненный лимфогенной и гематогенной диссеминацией ($p=0,085$) и генерализованные формы туберкулеза с поражением легких и других органов ($p < 0,001$). Напротив, ИТЛ (88,7 % против 6,9 %), ФКТ (5,2 % против 4,6 %) чаще отмечали у пациентов без ВСВИС, а очаговый туберкулез и туберкулезный плеврит – только в данной группе больных. У всех больных с ВСВИС генерализованные формы туберкулеза представляли собой сочетание туберкулеза легких и менингоэнцефалита, кроме этого у 2 пациентов наблюдали туберкулезный спондилит, у 2 – туберкулез кишечника. У пациентов без ВСВИС в структуре генерализованных форм туберкулез легких у 7 больных сочетался с менингоэнцефалитом, у 4 – с туберкулезом кишечника, у 4 – с туберкулезом периферических лимфатических узлов. Бактериовыделение регистрировали с почти одинаковой частотой как у пациентов с ВСВИС, так и без такового ($p = 0,614$), распад легочной ткани на 28,6 % чаще выявляли у пациентов

без ВСВИС ($p < 0,001$).

Изменения в общем и биохимическом анализах крови у больных с ВСВИС отражали активность воспалительного процесса, обусловленного мощным выбросом воспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками [18; 219]: анэозинофилию (на 72,3 %), лейкопению (на 11,1 %), анемию (на 76,0 %) чаще регистрировали в данной группе больных, как и увеличение СОЭ выше 40 мм/ч и содержания СРБ более 30 мг/л. Анэозинофилию, анемию в сочетании с высокой СОЭ (более 40 мм/ч) и уровнем СРБ, превышавшем 30 мг/л наблюдали у 7 (87,5 %) ($p < 0,001$), лейкопению различной выраженности ($3,2 \cdot 10^9/\text{л}$ (ДИ $2,25\text{--}3,75 \times 10^9/\text{л}$) у 6 (75,0 %) из 8 пациентов с ВСВИС, впоследствии погибших от прогрессирования туберкулезного менингоэнцефалита ($p < 0,001$). Следует отметить, что ни у одного пациента, из числа включенных в исследование, ВСВИС не был включен в формулировку клинического диагноза. Средняя величина содержания CD4+-лимфоцитов в 1 мкл крови к моменту начала АРВТ у пациентов с развившимся впоследствии ВСВИС было ниже – 36 клеток в 1 мкл против 123 клеток ($p = 0,024$), вирусная нагрузка – в 3 раза больше, чем у больных без ВСВИС ($p = 0,033$).

Достоверных различий количества CD4+-лимфоцитов и продолжительности АРВТ до развития ВСВИС у пациентов с неблагоприятным и благоприятным его течением и исходом не выявлено, тогда как величина вирусной нагрузки у больных, умерших вследствие прогрессирования туберкулезного менингоэнцефалита, обусловленного развитием этого синдрома, была на 53,4 % больше ($p = 0,032$). Продолжительность химиотерапии туберкулеза от момента госпитализации в стационар до развития ВСВИС составляла в основной группе 32,0 (15–145) дня, в группе сравнения 36,0 (12–150) дней ($p = 0,187$), что подтверждает сходство полученных результатов с ранее опубликованными другими авторами [191; 289; 343; 348; 368].

С развитием ВСВИС у пациентов, получавших АРВТ, были статистически значимо связаны ($p < 0,001$): назначение АРВТ до начала химиотерапии туберкулеза или одновременно с ней, наличие у пациента милиарного

туберкулеза, ТВГЛУ, осложненного лимфогенной и гематогенной диссеминацией, генерализованных форм туберкулеза, анэозинофилии, анемии и лейкопении, вероятно, обусловленных действием антиретровирусных препаратов и выраженность воспалительных реакций в организме пациента, которую отражали увеличение СОЭ (по результатам общего анализа крови) выше 40 мм/ч и уровень СРБ более 30 мг/л (по результатам биохимического анализа крови).

Негативное влияние на течение и исход ВСВИС оказывали сочетание у пациента туберкулеза и оппортунистических инфекций с поражением ЦНС [311], развитие анэозинофилии, анемии [272; 381; 393], лейкопении, обусловленных приемом антиретровирусных препаратов [273; 301; 306] на фоне бурно протекающих воспалительных процессов, дефекты лечения ВСВИС (несвоевременное назначение преднизолона), величина вирусной нагрузки к моменту начала АРВТ 320 420–826 046 РНК копий ВИЧ/мл.

Этиотропная терапия, являющаяся основным методом лечения больных туберкулезом, назначалась пациентам в группах сравнения в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания (2014) и Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (2015), а также – Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [223; 224; 225].

По схеме I режима химиотерапии получали лечение 15,7 % пациентов основной группы и 39,8 % – в группе сравнения ($p < 0,001$). II режим назначали 10,1 % и 6,6 % пациентов в каждой из групп соответственно ($p = 0,188$). III режим определен 17,7 % больным основной группы и 24,2 % – в группе сравнения ($p = 0,091$). Лечение по IV режиму химиотерапии получали 14,1 % пациентов в группе с неблагоприятным исходом и 10,4 % пациентов в группе с благоприятным исходом ($p = 0,233$). Индивидуальную схему химиотерапии на 19,8 % чаще использовали в основной группе ($p < 0,001$). Показаниями для назначения индивидуальной схемы являлись непереносимость больным

определенных препаратов, противопоказания к их назначению ввиду наличия сопутствующей патологии, лекарственная устойчивость МБТ, спектр которой не позволял назначить полноценный IV или V режим химиотерапии. Лечение по схеме V режима химиотерапии получали 3 пациента основной группы и 4 – в группе сравнения ($p = 0,551$).

Изменение режима химиотерапии в основной группе происходило на 10,4 % реже ($p = 0,009$). Изменение режима химиотерапии в связи с отсутствием эффекта от проводимого лечения на 10,5 % чаще наблюдали в группе с благоприятными исходами ($p = 0,016$). В связи с новыми данными о лекарственной устойчивости МБТ изменение режима химиотерапии чаще встречалось в группе пациентов с неблагоприятными исходами – у 65,2 % против 50,8 % – в группе сравнения ($p = 0,415$). Отмена отдельных противотуберкулезных препаратов по причине выявления противопоказаний, обусловленных особенностями течения сопутствующих заболеваний, встречалась в 26,1 % и 26,2 % случаев, соответственно ($p = 0,221$).

Неблагоприятные побочные реакции противотуберкулезных препаратов были зарегистрированы в 9,3 % случаев в основной группе, в группе сравнения – в 18,0 % ($p = 0,007$).

До достижения клинического эффекта от проводимой терапии умерли 33,9 % больных основной группы, 20,9 % и 85,3 % - в группе сравнения успешно завершили основной курс лечения ($p < 0,001$), преждевременное прекращение терапии отмечено у 45,2 % пациентов в основной группе и у 14,7 % – в группе сравнения ($p < 0,001$). К моменту завершения основного курса химиотерапии туберкулеза в основной группе бактериовыделение прекратилось у 72,9 % пациентов с зарегистрированным бактериовыделением в основной группе и у 100 % – в группе сравнения ($p < 0,001$). Закрытие полостей распада установлено у 25,4 % больных в основной группе и у 97,6 % – в группе сравнения ($\chi^2 = 8,104$; $p = 0,012$).

Из особенностей химиотерапии туберкулеза в группах сравнения факторами, связанными с неблагоприятным течением заболевания у больных

ВИЧ-инфекцией, были: лечение по индивидуальной схеме ($p < 0,001$); преждевременное прерывание курса химиотерапии ($p < 0,001$). Индивидуальная схема лечения, зачастую, не обеспечивала полноценной комбинации противотуберкулезных препаратов, необходимой для подавления жизнедеятельности микробной популяции, преждевременное прекращение курса химиотерапии с длительным последующим перерывом в лечении, как правило, являлось одной из причин формирования или амплификации лекарственной устойчивости МБТ, что также негативно сказывалось на эффективности повторного курса терапии и исходе заболевания.

Решение 4 задачи предполагало выделение предикторов неблагоприятного течения у больных ВИЧ-инфекцией и создание логит-регрессионной модели прогноза неблагоприятного варианта течения заболевания. Из 120 факторов, проанализированных на предыдущих этапах исследования, по данным однофакторного анализа значимо увеличивали риск неблагоприятного течения у больных ВИЧ-инфекцией 23. Из них для процедуры многофакторного анализа в модуле бинарной логистической регрессии были отобраны 13. Результатом анализа стало уравнение регрессии, которое позволяет рассчитать вероятность (P) развития неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией по формуле:

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

где $y = -12,03 \times -0,18X_1 - 0,16X_2 + 0,35X_3 + 0,28X_4 + 0,54X_5 - 0,18X_6 + 1,15X_7 - 0,38X_8 + 1,15X_9 + 2,03X_{10} + 0,12$

Параметры регрессионной модели:

- $\chi^2 = 122,38$, $p < 0,001$; $R^2 = 0,186$;

- Критерий Хосмера – Лемешова: $\chi^2 = 5,16$, $p = 0,267$;

Чувствительность – 78,0 %, специфичность – 83,2 %.

Прогностическая значимость подтверждена у 10 из 13 факторов, отобранных при расчете отношения шансов: активное потребление пациентом

инъекционных наркотиков, распространенность процесса с поражением 2-х и более долей легких, дефицит массы тела, МЛУ МБТ, наличие туберкулеза ЦНС, активной ВЭБ-инфекции, величина вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл, отсутствие АРВТ, преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза, развитие осложнений АРВТ. Регрессионная модель обладает прогностическими возможностями и может быть использована для разработки алгоритмов ведения пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, для оценки вероятности неблагоприятного течения заболевания. Как показали результаты анализа, большинство факторов являются либо причиной (активное потребление пациентом инъекционных наркотиков), либо следствием (распространенность процесса с поражением 2-х и более долей легких, дефицит массы тела, МЛУ МБТ) низкой приверженности пациента к выполнению врачебных рекомендаций. Наличие у пациента других (кроме туберкулеза) вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций, в частности – активной ВЭБ инфекции на фоне выраженной иммуносупрессии и высокой вирусной нагрузки (более 100 000 РНК-копий ВИЧ в 1 мл), при отсутствии антиретровирусной терапии или нерегулярном приеме препаратов способствует прогрессированию туберкулеза и повышает риск летального исхода.

Для решения пятой задачи был проведен анализ частоты встречаемости, влияния однонуклеотидных замен в промоторных участках генов фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкина 1 альфа (IL1 α), интерлейкина 6 (IL6), а также их сопряженности на исход заболевания у больных туберкулезом органов дыхания. В исследование включены 187 пациентов с активным туберкулезом органов дыхания. Основную группу (неблагоприятное течение заболевания) составили 67 пациентов, в группу сравнения (благоприятное течение) включены 120 больных. Пациенты в группах были сопоставимы по полу и возрасту.

В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания преобладал ИТЛ, выявленный у 77,6 % больных основной группы и у 80,8 % – в группе сравнения ($p = 0,600$), диссеминированный туберкулез легких более, чем в 2 раза чаще наблюдали в группе сравнения ($p = 0,248$), казеозная пневмония отмечена

у 2 пациентов в каждой из групп ($p = 0,091$), ФКТ подтвержден у 4 больных основной группы, в группе сравнения таковые отсутствовали. Туберкулема легких выявлена у 6 пациентов основной группы и у 3 – в группе сравнения ($p = 0,070$). Бактериовыделение регистрировали на 22,4 % чаще у пациентов основной группы ($p = 0,003$); МЛУ МБТ подтверждена у 62,7 % и у 34,7 % больных, соответственно ($p < 0,001$). Распад легочной ткани отмечен на 47,0 % чаще в основной группе ($p < 0,001$). Ограниченные процессы с поражением 1-2 сегмента легкого в 4 раза чаще наблюдали в группе сравнения, распространенные, с поражением доли легкого и более (на 10,5 % и 26,6 %) – в основной группе. Достоверных различий в частоте отдельных соматических и инфекционных заболеваний в группах сравнения не выявлено. В основной группе на 3,4 % чаще встречалась артериальная гипертензия, только в основной группе диагностировали сахарный диабет и вирусные гепатиты. В группе сравнения на 7,4 % чаще отмечена ХОБЛ, на 6,3 % чаще – хронический гастрит, гастродуоденит, только у 2 пациенток группы сравнения выявлены доброкачественные новообразования (фибромиома матки). При изучении частоты встречаемости отдельных аллелей и генотипов установлено, что частота аллеля А гена IL1 α у обследованных больных туберкулезом органов дыхания составила 0,668, в контрольной группе – данный аллель встречался в 6 раз реже, с частотой 0,482 ($p < 0,001$). Частота аллеля G у больных туберкулезом органов дыхания – 0,668, у здоровых – 0,943 ($p < 0,001$). Гомозиготный генотип A/A чаще встречался у больных туберкулезом органов дыхания, гетерозиготный и G/A и гомозиготный G/G генотипы – в контрольной группе. Частота аллеля С гена IL6 у больных туберкулезом органов дыхания составила 0,749, в контрольной группе этот аллель встречался с частотой 0,653 ($p = 0,036$). Распространенность аллеля G у больных туберкулезом органов дыхания – 0,251, у здоровых – более, чем в 3 раза выше – 0,829 ($p < 0,001$). Гомозиготный генотип C/C чаще встречался у больных туберкулезом органов дыхания, гетерозиготный и G/C и гомозиготный G/G генотипы – в контрольной группе, хотя различия в распространенности G/G генотипа были не значимы ($p = 0,107$).

Частота аллеля G гена TNF α у больных туберкулезом органов дыхания составила 0,615, в контрольной группе этот аллель встречался с частотой 0,991 ($p < 0,001$). Распространенность аллеля A, у больных туберкулезом органов дыхания – 0,620, у здоровых – 0,202 ($p < 0,001$). Гомозиготный генотип G/G чаще встречался у здоровых лиц ($p < 0,001$), гетерозиготный G/A, связанный с повышением экспрессии фактора некроза опухоли альфа и гомозиготный A/A генотипы – у больных туберкулезом, хотя различия в распространенности G/A генотипа были не значимы ($p = 0,295$).

Оценка частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма гена IL1 α G-889Ars1800587 показала, что у лиц с неблагоприятным течением туберкулеза органов дыхания достоверно чаще встречался генотип G/A (ОШ = $13,272 \pm 0,371$; ДИ 6,410–27,480; $p < 0,001$), связанный с повышенной экспрессией кодируемого цитокина – на 35,4 %, на 38,8 % реже – генотип A/A, на 19,0 % реже – генотип G/G ($p = 0,008$). При анализе распределения генотипов полиморфизма rs1150754 гена IL6 установлено, что в основной группе на 25,9 % реже выявлен генотип C/C ($p = 0,002$), на 9,7 % чаще – генотип G/C (ОШ = $1,500 \pm 0,341$; ДИ 0,770–2,924; $p = 0,016$), на 10,0 % чаще – генотип G/G (ОШ = $2,410 \pm 0,337$; ДИ 1,246–4,662; $p = 0,009$). Большее распространение генотипа C/C, ответственного за подавление экспрессии IL6 и оказывающего защитное действие, препятствующее дальнейшему распространению воспалительной реакции на интактные ранее ткани [89; 182] у больных с благоприятным течением заболевания, отчасти объясняет лучший меньший удельный вес распространенных двусторонний процессов у больных данной группы и более редкое развитие полостей деструкции в легочной ткани. Наличие генотипа C/C интерлейкина-6 у заболевшего, вероятно, можно считать фактором, снижающим риск неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания. Оценка частоты встречаемости разных генотипов и аллелей полиморфизма 1800629 гена TNF в группах сравнения показала, что у пациентов группы с неблагоприятным исходом на 40,9 % чаще обнаружен генотип G/G (ОШ = $5,887 \pm 0,334$; ДИ 3,059–11,327; $p < 0,001$), на 9,9 % чаще – генотип G/A

(ОШ = $1,702 \pm 0,351$; ДИ 0,855–3,388; $p = 0,128$), ассоциированный с повышением продукции ФНО-альфа и отмеченный у пациентов с двусторонними процессами, с склонностью к прогрессированию, на 50,8 % реже – генотип А/А (ОШ = $0,049 \pm 0,548$; ДИ 0,017–0,142; $p < 0,001$), который чаще обнаруживался у пациентов с благоприятным течением туберкулезного процесса и, вероятно, обладавший протективными свойствами. По отдельным публикациям, минорный аллель А (в данном случае, чаще выявляемый в группе пациентов с неблагоприятным течением) ассоциирован с повышенным уровнем в сыворотке крови эндотелина 1 и оксида азота, что отражает выраженность эндотелиальной дисфункции и повышает риск неблагоприятного исхода при целом ряде заболеваний [246], в частности – при сахарном диабете 2 типа, случаи которого выявлены только в данной группе пациентов. С учетом того, что фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин 6 играют важную роль в формировании клеточного звена противотуберкулезного иммунитета и, одновременно, активируют репликацию вируса [156; 246; 276; 284], наличие мутаций в промоторных участках генов, ответственных за экспрессию данных цитокинов может либо обеспечивать защитный эффект, препятствующий развитию и неблагоприятному течению туберкулеза у ВИЧ-инфицированного, либо, напротив – определять условия для быстрого его прогрессирования. При оценке эффективности лечения туберкулеза установлено, что в основной группе к завершению 6 месяца основного курса лечения бактериовыделение прекратилось у 85,1 % больных, в группе сравнения – у 100 % ($p < 0,001$). Закрытие полостей распада наблюдали только в группе сравнения: у 25,0 % пациентов с определявшимися до начала курса химиотерапии полостями деструкции легочной ткани по завершении 2 месяца химиотерапии, у 33,3 % – через 4 месяца, у 41,7 % – к окончанию 6 месяца лечения. У 86,0% пациентов с неблагоприятным течением туберкулеза органов дыхания и низкой эффективностью лечения имеет место сочетание однонуклеотидных замен в промоторных участках генов: G/A генотип rs1800587 гена IL1 α ($p < 0,001$), G/G генотип rs1800629 гена TNF- α ($p < 0,001$), G/G ($p = 0,016$) или G/C ($p = 0,009$) генотипы rs1800795 гена IL6.

Для решения седьмой задачи, на основе полученных на предыдущих этапах результатов, по методике Д. А. Чичеватова была создана «Шкала оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией», в которой каждому из включенных в нее предикторов соответствовало определенное количество баллов. При создании шкалы использованы методики категориальной и бинарной логистической регрессии.

Вероятность прогноза риска неблагоприятного течения по шкале составила 85,8 %. Для использования в практике предложена интервальная оценка набранного суммарного балла и степени риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения. Верхние и нижние границы интервальной оценки вероятности неблагоприятного течения заболевания были обусловлены минимальными и максимальными значениями суммарного балла пациентов, дающего возможность получить вероятность прогноза 85 % и выше.

Проведенная оценка эффективности использования шкалы оценки риска неблагоприятного течения заболевания у коморбидных пациентов позволила разработать алгоритм тактики ведения больного туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и другими соматическими и инфекционными заболеваниями.

С учетом значимости фактора «Преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза» и его влияния на результаты лечения пациентов и дальнейшее течение туберкулеза у данной категории больных была создана «Шкала оценки риска низкой приверженности больного лечению». Для этого были отобраны факторы, по мнению разных авторов, связанные с низкой приверженностью больного к лечению: возраст 18–35 лет, отсутствие специального образования, семьи, пребывание в ИТУ, активное потребление пациентом инъекционных наркотиков, нерегулярный прием препаратов, нарушение больничного режима, самовольный уход из стационара. Для создания модели использовали модуль CATREG v. 3.0 пакета программ SPSS v. 20.0 [244]. 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 низкой приверженности к лечению. Вероятность прогноза низкой приверженности пациента лечению по результатам использования данной шкалы составила 88 %.

Эффективность внедрения полученных результатов оценивали в открытом проспективном сравнительном исследовании, в которое включили 120 больных с впервые выявленным активным туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Пациентов рандомизировали в 2 группы по 60 человек, методом конвертов. Больные в группах были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии. Пациентов включали в исследование и рандомизировали в группы через 2 недели после поступления в стационар и проведения комплексного обследования (клиническое, лабораторное, рентгенологическое, бактериологическое, иммунологическое, вирусологическое, расчет индекса коморбидности Charlson). С учетом анамнестических данных и результатов обследования больным оценивали риск неблагоприятного течения заболевания по разработанной шкале и далее ведение больных 1-й группы осуществляли по предложенному алгоритму, во 2-й группе алгоритм не использовали. В зависимости от величины суммарного балла по шкале, степени риска неблагоприятного течения заболевания и наличия показаний пациентов осматривали врачи-специалисты, назначалась базисная терапия выявленных заболеваний и их осложнений с учетом общепринятых стандартов и протоколов. Контрольное обследование (клиническое, лабораторное, рентгенологическое, бактериологическое, иммунологическое, расчет индекса коморбидности Charlson) проводили в сроки 1, 2, 3, 5 и более месяцев. Обследование завершали оценкой риска неблагоприятного течения заболевания по шкале и выбором путей коррекции выявленных нарушений, по показаниям.

По частоте встречаемости отдельных стадий ВИЧ-инфекции в группах сравнения значимых различий не выявлено: чаще всего наблюдали 4А стадию – у 50,0 % и 51,7 % пациентов ($p = 0,856$), 2В стадия установлена у 25,0 % и 26,7 % больных ($p = 0,835$), 3 стадия – у 13,3 % и 11,7 % ($p = 0,783$), 4Б – у 11,7 % и 10 % ($p = 0,769$).

Сопутствующие заболевания имели 83,3 % и 80,0 % пациентов в исследовательских группах ($p = 0,683$). Достоверных различий в частоте встречаемости отдельных видов соматической и инфекционной патологии в группах сравнения не выявлено. В 1-й группе несколько чаще выявляли ХОБЛ, хронический гастрит, язвенную болезнь желудка, хронический вирусный гепатит С (в том числе, в сочетании с гепатитом В). Во 2-й группе чаще наблюдали анемию, хронический вирусный гепатит В. Кардиомиопатии и адгезивный перикардит встречались с одинаковой частотой в каждой из групп. Индекс коморбидности (ИК) Charlson у больных 1-й группы составил $(8,2 \pm 0,5)$ баллов, во 2-й группе – $(8,4 \pm 0,8)$ баллов ($t = 0,210$; $p = 0,832$). В 1-й группе пациентов с величиной ИК более 8 баллов было 12 (20,0 %), во 2-й группе – 11 (18,3 %) ($\chi^2 = 0,054$; $p = 0,817$).

Значимых различий в частоте назначения отдельных режимов химиотерапии туберкулеза пациентам исследовательских групп не выявлено. В 1-й группе пациентов несколько чаще регистрировали на лечение по схеме I, II, IV индивидуализированного режимов, во 2-й – чаще определяли III и V режимы. Более половины (по 67 %) больных в каждой из групп получали комбинацию ламивудин + зидовудин + эфавиренз. Достоверных различий в частоте назначения отдельных комбинаций АРВП у пациентов в группах сравнения не было. Осложнения АРВТ выявлены у 8 (20,5 %) больных в 1-й группе и у 9 (25,0 %) – во 2-й ($p = 0,852$). В 1-й группе: у 3 (7,7 %) больных выявлена анемия, у 2 (5,1 %) – головная боль и нарушения сна, у 3 (7,7 %) – повышение содержания трансаминаз в сыворотке крови в 2 раза от уровня нормы. Во 2-й группе анемия установлена в 4 (11,1 %) случаях ($p = 0,998$), головная боль и снижение памяти – в 3 (8,3 %) ($p = 0,929$), повышение содержания трансаминаз в 3,5 раза от уровня нормы у 1 пациента ($\chi^2 = 0,616$; $p = 0,666$). Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС) развился у 3 (7,7 %) больных 1-й группы и у 4 (11,1 %) – в группе сравнения ($\chi^2 = 0,666$; $p = 0,929$).

Общая продолжительность наблюдения за пациентами составила 8 месяцев, к концу срока наблюдения у 77,3 % больных из числа пациентов с установленной деструкцией легочной ткани отмечено закрытие полости распада, во 2-й группе

таковых было 42,9 %, то есть на 34,4 % меньше ($p < 0,05$). Бактериовыделение прекратилось у 83,3 % и 57,1 % пациентов (от числа бактериовыделителей) соответственно, то есть эффективность лечения по данному показателю в 1-й группе была на 26,2 % выше ($p < 0,05$). У 8,3 % пациентов 2-й группы сформировался ФКТ, 16,7 % больных умерли от прогрессирования туберкулеза на фоне отсутствия АРВТ. В 1-й группе ФКТ сформировался у 1,7 % пациента ($p = 0,209$), случаев летального исхода не отмечено, у 3 (5 %) больных сформировались туберкулемы, двоим из них выполнена операция резекции легкого.

Полученные результаты позволяют заключить, что выделение основных предикторов неблагоприятных исходов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и разработанные на их основе «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода туберкулеза у коморбидных пациентов» и алгоритм коррекции комплексной (противотуберкулезной, антиретровирусной, патогенетической) терапии позволили совершенствовать лечебно-диагностический процесс, формировать индивидуальную тактику ведения пациентов с учетом имеющихся в каждом конкретном случае, эпидемиологических, иммунологических и клинических особенностей течения сочетанной патологии, а также степени коморбидности. Внедрение данных разработок способствовало повышению эффективности лечения туберкулеза по критерию «прекращение бактериовыделения на 26,2 %, по критерию «закрытие полости распада» – на 34,4 %.

ВЫВОДЫ

1. Основными клиническими особенностями течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией являются распространенность процесса в легких (54,2 %), высокий удельный вес генерализованных форм (12,2 %) с поражением центральной нервной системы (8,5 %), дефицит массы тела (42,5 %), дыхательная (61,4 %) и легочно-сердечная недостаточность (21,4 %) на момент установления диагноза туберкулеза.

2. Эффективность лечения больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом значительно ниже, чем без ВИЧ-инфекции: закрытие полостей распада регистрировалось на 25,6 % реже ($p < 0,001$, $\chi^2 = 43,032$), прекращение бактериовыделения – на 10,6 % реже ($p < 0,001$, $\chi^2 = 10,112$), летальный исход – на 8,2 % чаще ($p < 0,001$, $\chi^2 = 13,351$). В 60,9 % случаев причиной смерти больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом было прогрессирование туберкулеза и/или развитие иных СПИД-ассоциированных заболеваний, у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции – только прогрессирование туберкулеза.

3. У больных ВИЧ-инфекцией неблагоприятное течение туберкулеза связано с распространенностью процесса в легких ($p < 0,001$, $\chi^2 = 49,600$), с наличием туберкулеза ЦНС ($p < 0,001$, $\chi^2 = 92,100$), с лекарственной устойчивостью МБТ, в том числе, множественной ($p < 0,001$, $\chi^2 = 14,620$), с хроническим течением заболевания ($p < 0,001$, $\chi^2 = 36,637$). Клинические особенности ВИЧ-инфекции при неблагоприятном течении заболевания связаны с парентеральным путем заражения ВИЧ-инфекцией ($\phi = 0,134$; $p = 0,005$), с наличием ВИЧ-инфекции у лиц, ранее состоявших на учете по поводу туберкулеза ($\phi = 0,265$; $p < 0,001$), с наличием 4В стадии ВИЧ-инфекции, других вторичных заболеваний на момент начала терапии туберкулеза ($\phi = 0,118$; $p = 0,012$), с дефицитом массы тела ($\phi = 0,221$; $p < 0,001$), с величиной вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл ($\phi = 0,188$; $p = 0,003$), с наличием активной ВЭБ-инфекции ($\phi = 0,305$; $p < 0,001$).

4. Наличие у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ миллиарного

туберкулеза, туберкулеза внутригрудных лимфоузлов, осложненного лимфогенной и гематогенной диссеминацией, генерализованных форм туберкулеза, анэозинофилии, анемии и лейкопении связано с неправильной тактикой ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией (недостаточный охват антиретровирусной и превентивной противотуберкулезной химиотерапией, $p = 0,028$) и развитием воспалительного синдрома восстановления иммунитета ($p < 0,001$).

5. Эффективность лечения больных с туберкулез-ассоциированным ВСВИС зависит от своевременности назначения гормональной терапии и отсутствия у пациента вторичных и оппортунистических инфекций с поражением центральной нервной системы (ВЭБ, ЦМВ, токсоплазменной, туберкулезной этиологии).

6. У 86,0 % пациентов с неблагоприятным течением туберкулеза органов дыхания и низкой эффективностью лечения имеет место сочетание однонуклеотидных замен в промоторных участках генов: G/A генотип rs1800587 гена IL1 α ($p < 0,001$), G/G генотип rs1800629 гена TNF- α ($p < 0,001$), G/G ($p = 0,016$) или G/C ($p = 0,009$) генотипы rs1800795 гена IL6.

7. Предикторами неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией являются: активное потребление пациентом инъекционных наркотиков (ОШ $1,54 \pm 0,2$; ДИ 1,04–2,28; $p = 0,033$), туберкулез ЦНС (ОШ $2,03 \pm 0,36$; ДИ 1,0–4,1; $p < 0,001$), наличие дополнительных (кроме туберкулеза) вторичных заболеваний при установлении диагноза туберкулеза (ОШ $1,85 \pm 0,21$; ДИ 1,23–2,79; $p = 0,004$), активной ВЭБ-инфекции (ОШ $6,66 \pm 0,52$; ДИ 2,19–16,8; $p < 0,001$), наличие осложнений антиретровирусной терапии (ОШ $2,83 \pm 0,33$; ДИ 1,36–2,88; $p < 0,001$), величина индекса коморбидности более 8 баллов (ОШ $5,78 \pm 0,23$; ДИ 3,68–9,07; $p < 0,001$).

8. Логит-регрессионная модель прогнозирования риска неблагоприятного течения заболевания и разработанная на ее основе «Шкала оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией» обладают прогностическими возможностями ($R^2 = 0,186$; $p < 0,001$) и могут быть

использованы для выбора тактики ведения пациентов с учетом индивидуальной степени риска неблагоприятного течения заболевания и степени коморбидности.

9. Внедрение в практическую деятельность противотуберкулезной службы разработанных «Шкалы оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией» и алгоритма выбора тактики ведения и коррекции комплексной терапии больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом способствовали повышению эффективности лечения данной категории больных по критерию «прекращение бактериовыделения на 26,2 % ($p < 0,05$), по критерию «закрытие полости распада» – на 34,4 % ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При комплексном обследовании пациента следует рассчитывать вероятность неблагоприятного течения заболевания по «Шкале оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией». При низком (суммарный балл по шкале < 25) и среднем значениях (суммарный балл по шкале 25–50 баллов) выбор тактики ведения пациента определяется характеристиками туберкулезного процесса (наличие бактериовыделения, характером лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза), стадией ВИЧ-инфекции, стадиями и активностью имеющегося у больного сопутствующих инфекционных или соматических заболеваний. Выбор схемы лечения, необходимость госпитализации пациента для лечения основного и сопутствующих заболеваний будет зависеть также от социальных характеристик пациента и его эпидемиологической опасности. При высоком (суммарный балл по шкале 50–75) и очень высоком (суммарный балл > 75) риске неблагоприятного исхода основным организационным принципом ведения пациента следует выбрать междисциплинарный подход с участием специалистов разного профиля (фтизиатр, инфекционист, невролог, пульмонолог, анестезиолог-реаниматолог).

2. Для контроля за эффективностью и своевременной коррекции выбранной схемы лечения пациента рекомендуется проводить комплексное (лабораторное, бактериологическое, иммунологическое, рентгенологическое) обследование пациентов в сроки 1, 2, 3, 5 и далее – каждые 2–3 месяца, с обязательным расчетом индекса коморбидности Charlson и определением степени риска неблагоприятного исхода заболевания по «Шкале оценки риска неблагоприятного исхода у коморбидных пациентов».

3. Информация о Шкале оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией может использоваться в программах непрерывного медицинского образования врачей различных специальностей (фтизиатр, инфекционист, невролог, пульмонолог и др.).

4. Для профилактики развития туберкулез-ассоциированного синдрома восстановления иммунной системы антиретровирусную терапию следует назначать больным ВИЧ-инфекцией до достижения выраженной иммуносупрессии, при содержании CD4+ более 350 клеток/мкл. У больных в поздних стадиях ВИЧ-инфекции, с выраженной иммуносупрессией (содержание CD4+ менее 200 клеток/мкл) и высокой вирусной нагрузке (более 100 000 РНК копий ВИЧ/мл) перед началом антиретровирусной терапии целесообразно проводить превентивную химиотерапию туберкулеза двумя противотуберкулезными препаратами в течение 6–8 недель и обеспечить контроль за ее проведением. При уровне CD4+-лимфоцитов 350–200 клеток/мкл – перед назначением антиретровирусной терапии следует провести курс превентивной химиотерапии туберкулеза продолжительностью 4–6 недель.

5. Госпитальным эпидемиологам рекомендуется осуществлять мониторинг сроков контрольного иммунологического, вирусологического обследования пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом для своевременного выявления и лечения оппортунистических инфекций при их реактивации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРВТ	антиретровирусная терапия
АРВП	антиретровирусные препараты
БУЗОО КПТД № 4	Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4»
БУЗОО «ЦПСИЗ»	Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВСВИС	воспалительный синдром восстановления иммунной системы
ВЭБ	вирус Эпштейна – Барр
ФГБОУ ВО ОмГМУ	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
ИК	индекс коморбидности
ИРИ	иммунорегуляторный индекс
ИТЛ	инфильтративный туберкулез легких
ИТУ	исправительно-трудовое учреждение
ЛУ	лекарственная устойчивость
МБТ	микобактерии туберкулеза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
НИОТ	нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ПТП	противотуберкулезные препараты
ПФЛГО	профилактическое флюорографическое обследование
РФ	Российская Федерация

СФО	Сибирский федеральный округ
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТВГЛУ	туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
ТТФ	точный тест Фишера
ФКТ	фиброзно-кавернозный туберкулез
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЦМВ	цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	центральная нервная система
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
χ^2	критерий хи-квадрат Пирсона
P	уровень значимости

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальный туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных в ургентной хирургии / В. А. Белобородов, А. П. Фролов, Д. Б. Цоктоев [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – Т. 144, № 5. – С. 11–14.
2. Абдуллаев, Р. Ю. Выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией / Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова, Л. Н. Герасимов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 36–40.
3. Азовцева, О. В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией / О. В. Азовцева, А. А. Петрова // Norwegian Journal of Development of the International Science. – 2018. – № 17–2. – С. 7–9.
4. Аитов, К. А. Анализ смертности у больных ВИЧ-инфекцией в терминальной стадии заболевания / К. А. Аитов, Н. Л. Шарифулина, С. В. Макарова // Medicus. – 2016. – № 3 (9). – С. 53–55.
5. Анализ инвалидности вследствие ВИЧ-инфекции и туберкулеза в Волгоградской области в 2009–2011 гг. / Л. С. Быхалов, Л. П. Гичкун, Л. В. Деревянченко [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2014. – № 2. – С. 23–26.
6. Анализ летальных исходов пациентов противотуберкулезного диспансера с выделением случаев сочетания «ВИЧ-туберкулез» / Л. В. Пузырева, А. В. Мордык, С. А. Руденко [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 169–172.
7. Анализ основных причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных / О. В. Азовцева, Т. Е. Богачева, В. Р. Вебер [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 84–91.
8. Анализ распространения лекарственной устойчивости среди пациентов с сочетанной инфекцией туберкулез и ВИЧ / Ю. Д. Родионова, И. С. Концевая, С. И. Ковалев [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 1. – С. 24–25.

9. Анализ смертности от туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / О. П. Фролова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 7. – С. 32–36.
10. Антитретовирусная терапия у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом с глубокой иммуносупрессией / Е. В. Корж, Н. А. Подчос, Т. С. Извекова [и др.] // Университетская Клиника. – 2017. – Т. 1, № 4 (25). – С. 95–100.
11. Астровко, А. П. Анализ структуры множественно лекарственно-устойчивых форм туберкулеза и эффективности их лечения у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией / А. П. Астровко, Е. М. Скрягина, Г. Л. Гуревич // Рецепт. – 2017. – № 1. – С. 38–46.
12. Байке, Е. Е. Роль генетического полиморфизма toll-подобных рецепторов в развитии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / Е. Е. Байке, Е. С. Богодухова // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 2. – С. 1–6.
13. Балакин, Ю. А. Смертность при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе по данным вскрытий патологоанатомического бюро ГАУЗ ТО "Многопрофильный клинический медицинский центр" "Медицинский город" / Ю. А. Балакин, К.Ш. Гарунов, М.В. Гусева // Университетская медицина Урала. – 2016. – Т. 2, № 2 (5). – С. 5–7.
14. Баласанянц, Г. С. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / Г. С. Баласанянц // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 49–54.
15. Балмасова, И. П. Коинфекции и опухолевый рост / И. П. Балмасова, Е. С. Малова, Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, № 2. – С. 123–129.
16. Батищева, Т. Л. Предикторы неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза легких : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.01.16 / Батищева Татьяна Леонидовна ; Новосибирский гос. мед ун-т. – Новосибирск, 2017. – 22 с.

17. Бердников, Р. Б. Опухоли в структуре вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции по данным аутопсий специализированного фтизиопульмонологического отделения / Р. Б. Бердников, Л. М. Гринберг, Н. Д. Сорокина // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 8 (122). – С. 77–82.
18. Боева, Е. В. Синдром восстановления иммунитета при ВИЧ-инфекции / Е. В. Боева, Н. А. Беляков // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 139–149.
19. 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.
20. Борисова, О. В. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов (обзор литературы) / О. В. Борисова // Вестник молодого ученого. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 12–17.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Влияние ВИЧ-инфекции и туберкулеза на степень дифференцировки Т-лимфоцитов периферической крови / Е. В. Васильева, И. В. Кудрявцев, Г. В. Максимов [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 151–161.

26. Вдоушкина, Е. С. Особенности летальности при внебольничных пневмониях специфической и неспецифической этиологии больных ВИЧ-инфекцией. Обзор литературы / Е. С. Вдоушкина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 5-6. – С. 16–21.
27. Викторова, И. Б. Коинфекция (ВИЧ-инфекция/туберкулез) у беременных женщин / И. Б. Викторова, А. В. Нестеренко, В. Н. Зими́на // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 8–18.
28. Викторова, И. Б. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией в крупном противотуберкулезном учреждении Кемеровской области / И. Б. Викторова, А. Л. Ханин, В. Н. Зими́на // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 25–31.
29. Вирус Эпштейна – Барр у больных классической лимфомой Ходжкина / В. Э. Гурцевич, Е. А. Демина, Н. Б. Сенюта [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2018. – № 11 (2). – С. 182–186.
30. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: особенности морфологической картины у пациентов, не получающих противовирусную терапию. Причины смерти / А. В. Привалихина, П. С. Спицын, Д. О. Аршенев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 258.
31. ВИЧ-инфекция и туберкулез позвоночника: основные аспекты общей проблемы / Е. В. Решетнева, А. Ю. Мушкин, В. Н. Зими́на [и др.] // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, № 4. – С. 22–29.
32. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации, 2017 [Электронный ресурс]. – 64 с. – Режим доступа : <https://arvt.ru/sites/default/files/rf-2017-protokol-vich-vzroslye.pdf>. – Дата обращения: 01.06.2019.
33. Владимиров, А. В. Структура причин смерти пациентов с ВИЧ-инфекцией в различных возрастных группах населения / А. В. Владимиров, Э. Б. Цыбикова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2018. – № 3 (61). – С. 10.
34. Возрастные отличия инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии / А. Л. Бондаренко, М. В. Савиных, Н. А. Савиных [и др.] //

Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 36–41.

35. Волчкова, С. А. Современные проблемы туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных в Российской Федерации (Обзор литературы) / С. А. Волчкова, Я. В. Гузь // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: материалы Международной научно-практической конференции. – 2016. – С. 50–54.

36. Вострокнутов, М. Е. Динамика эпидемиологических показателей сочетанной патологии "Туберкулез и ВИЧ-инфекция" среди лиц, отбывающих наказание / М. Е. Вострокнутов, П. Г. Сысоев // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 11. – С. 181–186.

37. Вострокнутов, М. Е. Показатели риска летального исхода пациентов с коморбидной инфекцией ВИЧ и туберкулез, содержащихся в пенитенциарных учреждениях / М. Е. Вострокнутов, Е. В. Дюжева, С. Б. Пономарев // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 8 (163). – С. 29–32.

38. Выявление запущенных форм туберкулеза среди освобожденных и отбывающих наказание заключенных и бездомных лиц, инфицированных ВИЧ, в многоцентровом когортном исследовании / З. М. Загдын, Т. И. Данилова, Н. Ю. Ковалев [и др.] // Медицинский альянс. – 2016. – № 3. – С. 42–50.

39. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и массивность бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом / В. Н. Зимина, О. Е. Микова, Т. А. Варецкая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 17–23.

40. Выявление микобактерий туберкулеза в крови пациентов с подозрением на туберкулезный сепсис / В. Н. Зимина, О. Е. Микова, Д. А. Оборин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 8. – С. 5–13.

41. 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.

42. Генерализованный туберкулез с поражением позвоночника у больных

ВИЧ-инфекцией / А. Л. Юдин, Н. И. Афанасьева, В. Д. Блажко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 12. – С. 68–71.

43. Генерализованный туберкулез – маркер ВИЧ-инфекции / Т. В. Карасева, А. В. Козлова, С. Н. Лешок [и др.] // Университетская медицина Урала. – 2017. – Т. 3, № 2 (9). – С. 62–64.

44. Гржибовский, А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 6. – С. 58–68.

45. Гулиев, Р. Р. Применение оптимальных разбиений для многопараметрического анализа данных в клинических исследованиях / Р. Р. Гулиев // Математическая биология и биоинформатика. – 2016. № 11 (1). – С. 46–63.

46. 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.

47. 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.

48. Даминов, Э. А. Социальная поддержка больных туберкулезом легких / Э. А. Даминов, Р. К. Агафарова, Г. Ш. Мингазова // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 12. – С. 28–34.

49. 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/mprij/archiv_global/2013_4_21/nomer/nomer12.php. – дата обращения: 12.05.2019.

50. Джером, К. Лабораторная диагностика вирусных инфекций по Леннету / К. Джером. – М. : Лаборатория Знаний, 2018. – 774 с.

51. Динамика заболеваемости и факторы риска развития ВИЧ-

ассоциированного туберкулеза в Омской области / О. А. Пасечник, С. Н. Руднева, М. П. Татаринцева [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2015. – Т. 59, № 2. – С. 29–32.

52. Диссеминированный и генерализованный туберкулез легких и оппортунистические заболевания у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией / А. В. Мишина, В. Ю. Мишин, А. Л. Собкин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 68–70.

53. Дифференциальная диагностика лимфаденопатии брюшной полости у больных ВИЧ-инфекцией / М. В. Синицын, М. С. Скопин, М. Н. Решетников [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 5–11.

54. Дроздова, Н. Ф. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна – Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы) / Н. Ф. Дроздова, В. Х. Фазылов // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, вып. 3. – С. 59–61.

55. Дрыгина, Л. Б., Взаимосвязь показателей специфического гуморального иммунитета у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр / Л. Б. Дрыгина, Т. В. Горейко // Медицинский алфавит. – 2016. – Том 1, № 3. – С. 38–41.

56. Дудченко, А. В. Возможности иммунодиагностика туберкулеза у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции / А. В. Дудченко, Н. Л. Карпина, М. М. Авербах // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 4. – С. 52–57.

57. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9–21.

58. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 2. Смертность от туберкулеза / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 7. –

С. 8–12.

59. 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.

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

61. 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.

62. Значение выявления авидности антител в крови при герпесвирусных инфекциях / Е. А. Мурина, О. В. Голева, Е. А. Осипова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 2, № 18. – С. 31–34.

63. Значение CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки в патологии глаз у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом легких / И. Н. Воронова, В. М. Хокканен, С. И. Санаева [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37, № 2. – С. 94–97.

64. Иванова, Л. Ю. Информированность трудовых мигрантов из разных регионов об опасных инфекционных заболеваниях: ВИЧ, ИППП, туберкулез, гепатит (на материалах опроса иностранных работников в Санкт-Петербурге) / Л. Ю. Иванова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2015. – № 4 (44). – С. 12.

65. Иванова, О. Н. Особенности клинико-иммунологического течения инфекции Эпштейна – Барр / О. Н. Иванова // Medicus. – 2016. – № 5 (11). – С. 8–10.

66. Иммунологическое обследование и иммуномодулирующая терапия при туберкулезе: учебно-методическое пособие / А. В. Мордык, Т. Ф. Соколова, Н. Н. Сокол [и др.]. – Омск, 2016. – 107 с.

67. Инвалидность в XXI веке. Состояние проблемы медико-социальной реабилитации и абилитации инвалидов в современной России / С. Н. Пузин [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2018. – Т. 21, № 1-2. –

С. 10–17.

68. Исторические аспекты приверженности к лечению больных туберкулезом / Н. Е. Хорошилова, А. В. Лушникова, В. А. Николаев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 15.

69. 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.

70. Кадаева, С. Г. Показатели реактивации хронической инфекции вируса Эпштейна – Барр / С. Г. Кадаева // Вестник молодого ученого. – 2015. – № 2. – С. 32–34.

71. Карпущенко, В. Г. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в мире и России на современном этапе / В. Г. Карпущенко // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – № 3. – С. 8–12.

72. Кишкун, А. А. Иммунологические исследования и методы диагностики инфекционных заболеваний в клинической практике / А. А. Кишкун. – М. : ООО «МИА», 2009. – 712 с.

73. 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.

74. Клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в Омской области / О. А. Пасечник, В. Л. Стасенко, Е. В. Матущенко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 88.

75. Коврижных, Ю. А. Нозологическая структура инвалидности у лиц молодого возраста в г. Москве за 2015–2017 гг. / Ю. А. Коврижных, С. П. Запарий, А. П. Русакевич // Евразийское Научное Объединение. – 2019. – Т. 4, № 1 (47). – С. 182–187.

76. 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.

77. Коинфекция ВИЧ/туберкулез: некоторые особенности течения /

О. А. Голубовская, Л. А. Климанская, А. В. Юрченко [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – № 1 (12). – С. 79–88.

78. Коинфекция туберкулез и ВИЧ-инфекция в Ульяновской области / Б. М. Асанов, Л. Г. Пантелеева, Р. Б. Асанов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 37–38.

79. Колпакова, Т. А. Медико-социальные факторы неблагополучия больных с сочетанной инфекцией туберкулез и ВИЧ-инфекция в Новосибирской области и г. Новосибирске / Т. А. Колпакова, Е. Ю. Пушкарёва // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 35–38.

80. 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.

81. Комплементарность оказания медицинской, социальной и психологической помощи во фтизиатрии (в оценках врачей пациентов) / С. А. Юдин, О. Н. Барканова, А. С. Борзенко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 4. – С. 7–10.

82. Комплексная оценка эффективности системы противодействия распространения ВИЧ-инфекции/туберкулеза на Северо-Западе России / З. М. Загдын, Е. В. Вербицкая, Е. Г. Соколович [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 6–15.

83. Комплексность как одна из проблем лекарственной терапии на примере лечения туберкулеза и туберкулеза/ВИЧ / Г. Л. Гуревич, Е. М. Скрыгина, А. П. Астровко [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2014. – № 3 (10). – С. 86–94.

84. Комплексное лабораторное обследование больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулез / С. Г. Сафонова, Т. В. Ванеева, М. А. Краснова [и др.] // Московская медицина. – 2016. – № 21 (12). – С. 183–184.

85. 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.

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

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

88. Корецкая, Н. М. Характеристика первичной лекарственной устойчивости и жизнеспособности микобактерий у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией / Н. М. Корецкая, И. А. Большакова // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 16–20.

89. Корж, Е. В. Сравнительная характеристика туберкулезного плеврита в зависимости от ВИЧ-статуса больных / Е. В. Корж, Д. С. Мирошниченко // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 46–54.

90. Корж, Е. В. Антиретровирусная терапия и синдром восстановления иммунной системы: современные представления / Е. В. Корж // Университетская Клиника. – 2017. – Т. 2, № 4 (25). – С. 68–73.

91. Корж, Е. В. Применение антиретровирусной терапии в лечении туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных лиц / Е. В. Корж, Н. А. Подчос // Университетская Клиника. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 43–45.

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

93. 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.

94. Критерии своевременной диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А. М. Пантелеев, О. В. Никулина, М. С. Драчева [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 120–124.

95. Кубрак, Д. Н. Инвазивные бактериальные коинфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов как причина летальных исходов: автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Кубрак Дарья Николаевна ; Первый С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2018. – 21 с.
96. 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.
97. Кузьмина, Н. В. Характеристика пациентов специализированного отделения для лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией / Н. В. Кузьмина // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 95, № 8. – С. 37–41.
98. Кузьмина, Н. В. Генерализованный туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов в условиях Северного региона / Н. В. Кузьмина, Н. В. Нелидова // Вестник СурГУ. – Медицина. – 2018. – № 4 (38). – С. 20–23.
99. Куликова, О. М. Разработка математических моделей латентной и активной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр / О. М. Куликова, Т. М. Любошенко // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. – С. 270.
100. Кульчавеня, Е. В. Внелегочный туберкулез и ВИЧ-инфекция / Е. В. Кульчавеня, И. И. Жукова // Consilium medicum. – 2016. – Т. 18, № 12. – С. 123–126.
101. Кульчавеня, Е. В. Внелегочный туберкулез в Сибири и на Дальнем Востоке / Е. В. Кульчавеня, Т. В. Алексеева, С. Ю. Шевченко // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 24–27.
102. Кульчавеня, Е. В. Влияние ВИЧ-инфицированности на структуру внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке / Е. В. Кульчавеня // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 89–95.
103. Леонова, О. Н. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов / О. Н. Леонова, Е. В. Степанова, Н. А. Беляков // ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 1. –

С. 55–64.

104. Леонова, О. Н. Тяжелые и коморбидные формы ВИЧ-инфекции: клиника, эпидемиология, оказание медико-социальной помощи : автореферат дис. ... доктора мед. наук : 14.01.09, 14.02.03 / Леонова Ольга Николаевна ; Первый С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2019. – 42 с.

105. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией, параллели с адекватностью диагностики, диспансеризации и лечения / О. В. Азовцева, Т. С. Трофимова, Г. С. Архипов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 90–101.

106. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы / А. В. Пивник, М. В. Туманова, Н. В. Серегин [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 264–277.

107. Логачева, Л. С. Клинические проявления и варианты течения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр / Л. С. Логачева, В. Н. Кулыга // Медицина экстремальных ситуаций. – 2013. – № 2 (44). – С. 22–27.

108. Лушникова, А. В. Гендерные особенности впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией / А. В. Лушникова, Н. Е. Хорошилова, Л. В. Барковская // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 894–897.

109. Малова, Е. С. Специальные методы лабораторной диагностики инфекционных заболеваний / Е. С. Малова, И. П. Балмасова, В. Н. Царев. – М. : Практическая медицина, 2019. – 80 с.

110. Малый, В. П. Вирусные гепатиты и анализ структуры ко-инфекции у ВИЧ-инфицированных / В. П. Малый, К. В. Павликова, Н. В. Шепилева // The Unity of Science: International Scientific Periodical Journal. – 2017. – № 1. – С. 69–72.

111. Манина, В. В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: эпидемическая ситуация в России и в мире за последние десять лет, особенности выявления и диагностики / В. В. Манина, А. А. Старшинова, А. М. Пантелеев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 7–16.

112. 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.

113. 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.

114. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине / В. А. Медик, М. С. Токмачев. – М. : Финансы и статистика, 2007. – 798 с.

115. Медико-социальные последствия слияния эпидемий туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Сибирском Регионе / О. А. Пасечник, В. Л. Стасенко, А. И. Блох [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 168.

116. 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.

117. Митрофанов, И. М. Региональные особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней // Клиническая медицина. – 2015. – № 6. – С. 26–29.

118. 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 : сб. науч. тр. – ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 2016. – С. 95–96.

119. 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 : сб. статей международной научно-практической конференции. – 2017. – С. 142–144.

120. 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.

121. 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.

122. 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.

123. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра [Электронный ресурс]. – 1999. – Режим доступа : <http://mkb-10.com/>. – [дата обращения: 28.05.2019].

124. Морозова, Т. И. Клиническая характеристика, диагностика и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Саратовской области / Т. И. Морозова, Т. Ю. Салина // Журнал инфектологии. – 2016. – № 8 (1). – С. 45–50.

125. Мурина, Е. А. Методы вирусологической диагностики герпесвирусных инфекций / Е. А. Мурина, О. В. Голева, З. А. Осипова // Медицина чрезвычайных ситуаций. – 2015. – № 1 (51). – С. 27–40.

126. Наговицына, Е. Б. Современные подходы к диагностике и лечению инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр-вирусной этиологии / Е. Б. Наговицына // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 45–50.

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

128. 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.

129. 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.

130. Наследов, А. Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных : учебное пособие / А. Д. Наследов. – 3-е изд., стереотип. – СПб. : Речь, 2008. – 392 с.

131. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых / А. И. Мазус, Г. Д. Каминский, В. Н. Зимина [и др.]. – М., 2014. – 75 с.

132. Нечаева, О. Б. Мониторинг туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / О. Б. Нечаева // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, № 30 (327). – С. 24–33.

133. Нечаева, О. Б. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России / О. Б. Нечаева, А. С. Подымова // Медицинский альянс. – 2018. – № 1. – С. 6–16.

134. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 13–19.

135. Ниворожкина, Л. И. Статистические методы анализа данных: Учебник / Л. И. Ниворожкина, С. В. Арженовский, А. А. Рудяга. – М. : Риор, 2018. – 320 с.

136. 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.

137. Нургазизова, А. К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятия «коморбидность» и полиморбидность / А. К. Нургазизова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 2. – С. 292–296.

138. Олейник, А. Ф. Иммунологическая неэффективность антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции : автореф. дис ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Олейник Альфия Фаридовна ; Первый С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2017. – 24 с.

139. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации : приказ от 21.03.2003. № 109 [Электронный ресурс] // Справочно-правовая система «КонсультантПлюс». – Режим доступа : <http://www.consultant.ru/>. – дата обращения: 12.06.2019.

140. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году : Государственный доклад. – М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 268 с.

141. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации по Омской области в 2017 году: Материалы для государственного доклада. – Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Омской области, 2018. – 201 с.

142. Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.12341-08 «Профилактика вирусного гепатита В» (вместе с СП 3.1.12341-08 «Профилактика вирусного гепатита В». Санитарные правила) / Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.02.2008 № 14 [Электронный ресурс] // Справочно-правовая система «КонсультантПлюс». – Режим доступа : http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_75983/. – дата обращения: 12.06.2019.

143. Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» (вместе с СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С». Санитарные правила) / Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22.10.2013 № 58 [Электронный ресурс] // Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Режим доступа : http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_160657/. – дата обращения: 12.06.2019.

144. Оппортунистические заболевания как причины поражения нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией / А. С. Шеломов, Е. В. Степанова, О. Н. Леонова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 107–115.

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

146. Особенности диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных на стадии вторичных заболеваний / К. Т. Умбетова, Д. Д. Арутюнова, А. Н. Герасимов [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 4 (55). – С. 95–97.

147. Особенности лечения ко-инфекции: Туберкулез и ВИЧ / А. П. Астровко, Е. М. Скрыгина, Д. С. Падуго [и др.] // Рецепт. – 2014. – № 6 (98). – С. 97–107.

148. Особенности спектра лекарственной устойчивости микобактерий у впервые выявленных больных / О. А. Пасечник [и др.] // Современные проблемы науки и образования. [Электронный ресурс]. – 2014. – № 6. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15676>. – дата обращения : 12.06.2019.

149. Отдельнова, К. А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-клинических исследованиях / К. А. Отдельнова // Сб. трудов 2-го ММИ. – 1980. – Т. 150, вып. 6. – С. 18–22.

150. Охтяркина, В. В. К вопросу о выявляемости случаев сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза / В. В. Охтяркина, М. В. Лехляйдер // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2013. – № 2. – С. 206–209.

151. 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.

152. Павликова, К. В. Проблема сопутствующих патологий у ВИЧ-инфицированных пациентов в Украине / К. В. Павликова // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2016. – № 3 (51). – С. 96–100.

153. 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 ; С.-Петерб. науч.-исслед. ин-т фтизиопульмонологии МЗ РФ – СПб., 2012. – 45 с.

154. 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.

155. 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.

156. Пасечник, О. А. Полиморфизм генов цитокинов у больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией / О. А. Пасечник, А. Н. Коломеец, С. В. Ситникова // International Scientific Review. – 2016. – № 2 (12). – С. 261–264.

157. Пахомова, Е. В. Результаты этиологической диагностики туберкулеза у больных коинфекцией ВИЧ-инфекция/туберкулез в республике Карелия / Е. В. Пахомова, Ю. М. Маркелов, Т. В. Сунчалина // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 18–23.

158. Пермякова, А. В. О возрастных особенностях инфекционного мононуклеоза / А. В. Пермякова, И. И. Львова, А. Ю. Дерюшева // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 24, № 5. – С. 63–68.

159. 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.

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

161. 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.

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

163. Пономарев, С. Б. ВИЧ и туберкулез в уголовно-исполнительной системе / С. Б. Пономарев, Е. Л. Аверьянова // Ведомости уголовно-исполнительной системы. – 2015. – № 8 (159). – С. 24–26.

164. Попов, С. А. Оценка взаимосвязи ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / С. А. Попов, Т. П. Сабгайда, Т. С. Радина // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 25–32.

165. 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: 15.05.2019.

166. 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. – М., 2007. – Т. 4. – С. 4–23.

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

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

169. 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.

170. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ. Часть 2 / Н. Г. Захарова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 52–63.

171. Профилактика туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией в Сибирском Федеральном округе / Е. С. Довгополук, Л. В. Пузырева, Л. И. Левахина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 2. – С. 13–15.

172. 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.

173. 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.

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

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

176. Результаты применения иммунологических методов диагностики туберкулеза *in vivo* и *in vitro* у больных ВИЧ-инфекцией / Т. В. Ванеева, Н. В. Куликовская, М. А. Краснова [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2016. – № 2. – С. 66–71.

177. Роль ускоренных культуральных методов диагностики микобактерий туберкулеза в верификации ВИЧ-ассоциированного туберкулеза / Ю. В. Корнеев, Т. И. Данилова, Г. А. Жемкова [и др.] // Медицинский альянс. – 2014. – № 2. – С. 52–57.

178. Савицкая, В. В. Значение метода ИФА в диагностике ВЭБ / В. В. Савицкая, Е. Е. Тарасова // Сахаровские чтения 2018 года: Экологические проблемы XXI века. Материалы 18-й международной конференции : в 3 ч. / под ред. С. А. Маскевича, С. С. Поздняка. – Изд-во : Информационно-вычислительный

центр Министерства финансов Республики Беларусь, 2018. – С. 327–328.

179. Салина, Т. Ю. Клинические проявления и эффективность лечения больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ-инфекция и гепатитом / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 25–29.

180. Сенин, А. М. Особенности рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А. М. Сенин, И. Д. Медвинский // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 41–47.

181. Симбирцев, А. С. Иммунопатогенез и перспективы иммуномодулирующей терапии ВИЧ-инфекции. Часть 1. Общие вопросы иммунологии и ВИЧ-1 / А. С. Симбирцев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 22–35.

182. Синдром восстановления иммунной системы после начала антиретровирусной терапии у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ с глубокой иммуносупрессией / Е. В. Корж, Н. А. Подчос, Т. М. Шумляева [и др.] // Университетская Клиника. – 2017. – Т. 2, № 3 (24). – С. 104–110.

183. Синдром восстановления иммунной системы при ВИЧ-инфекции на фоне антиретровирусной терапии / Л. Ф. Скляр, А. Ф. Попов, А. В. Кузьмина [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 98–99.

184. Синицын, М. В. Выявление латентной туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией / М. В. Синицын, Л. Б. Аюшеева, Л. В. Колпакова // Дневник казанской медицинской школы. 2017. – № 2 (16). – С. 86–90.

185. Ситникова, С. В. Оптимизация тактики ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом на основе выявления предикторов неблагоприятных исходов туберкулеза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.16 / Ситникова Светлана Владимировна ; ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. – Новосибирск, 2018. – 22 с.

186. Скворцова, Е. С. Инфильтративный туберкулез легких, язвенная болезнь, ВИЧ-инфекция-особенности коморбидности и мультиморбидности : автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.01.16, 14.01.28 / Скворцова Екатерина Сергеевна ; Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И. М. Сеченова. – Москва, 2015. –

23 с.

187. 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.

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

189. Скрынник, Н. А. Роль мигрантов в формировании эпидемической ситуации в мегаполисе / Н. А. Скрынник, Н. Ю. Исаева // 3 Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров : сб. тезисов. – СПб. – 2014. – С. 47–48.

190. Сметанина, Е. А. Особенности оценки рентгенологических проявлений туберкулеза органов грудной полости на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / Е. А. Сметанина, А. Г. Сметанин, В. А. Стаханов // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1, № 8 (305). – С. 41–44.

191. Современное звучание проблемы синдрома восстановления иммунитета на фоне АРВТ / Н. А. Беляков, Т. Н. Трофимова, Е. В. Боева [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 14–27.

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

193. 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.

194. Социальная характеристика больных с наличием коинфекции (туберкулез и ВИЧ-инфекция) / А. А. Поляков, З. Х. Корнилова, О. В. Демихова [и

др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 112–113.

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

196. Сравнительная оценка эффективности лечения больных туберкулезом в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции / М. В. Сеницын, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов [и др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 5. – С. 18–25.

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

198. Стерликов, С. А. Эпидемическая ситуация по коинфекции ВИЧ-туберкулез в уголовно-исполнительной системе Российской Федерации / С. А. Стерликов, С. Б. Пономарёв, Е. Л. Аверьянова // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 8 (163). – С. 95–97.

199. Суслов, Н. С. Современное представление об иммунопатогенезе синдрома восстановления иммунитета на фоне АРВТ / Н. С. Суслов, И. С. Трошин, М. П. Маркелова // Экспериментальные и теоретические исследования в современной науке. – 2019. – № 10 (35). – С. 27–37.

200. 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.

201. Сысоев, П. Г. Распространенность и основные аспекты лечения внелегочного туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией на территории Удмуртской республики / П. Г. Сысоев, С. О. Зибеев, А. А. Чазов // Синергия Наук. – 2019. – № 32. – С. 1114–1119.

202. Тимошилов, В. И. Научное обоснование актуальности проблемы туберкулеза для молодежи: эпидемиологическое исследование и экспертная оценка / В. И. Тимошилов, Г. А. Сидоров // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. –

2016. – № 1-2. – С. 153–157.

203. Тищенко, Т. В. Воспалительный синдром восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов: клинико-морфологические аспекты / Т. В. Тищенко, В. М. Цыркунов. – Минск, 2017. – С. 5–14.

204. Токунова, И. О. Клинико-лабораторные особенности ВИЧ-инфекции в зависимости от тропизма вируса / И. О. Токунова, Н. В. Матиевская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3. – С. 75–78.

205. Туберкулез и ВИЧ-инфекция в Томской области / Л. Н. Буйнова, О. В. Филинчук, О. В. Колоколова [и др.]. // Энергетика: эффективность, надежность, безопасность. Материалы трудов XXI Всероссийской технической конференции. В 2-х томах, 2015. – С. 306–307.

206. Туберкулез и ВИЧ-инфекция – сочетанная патология в специализированном противотуберкулезном стационаре / Т. В. Зырянова, Т. Р. Амитина, Л. В. Поддубная [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 66–67.

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

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

209. Туберкулез органов дыхания у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Астраханской области / Н. А. Степанова, Х. М. Галимзянова, Б. И. Кантемирова [и др.] // Природно-очаговые инфекции в современной практике врача : сб. науч. тр., 2016. – С. 105–109.

210. Туберкулез периферических лимфатических узлов: эпидемиологическая характеристика / Е. В. Кульчавеня, Е. Ю. Ковешникова, М. М. Мерганов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 30–34.

211. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов [и др.]

] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 8–18.

212. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в регионе с высоким распространением ВИЧ / Е. С. Вдоушкина, Е. А. Бородулина, А. В. Калинин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 64–65.

213. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных / И. А. Хорошилова, В. М. Гранитов, И. Н. Киушкина [и др.] // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 52. – С. 84.

214. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в Красноярском крае / Д. А. Быстрицкий, С. В. Топольская, О. Г. Бакулина [и др.] // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: Тезисы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Москва : изд-во Типография «Ваш Полиграфический Партнер», 2016. – С. 66–69.

215. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих наркотики, в практике врача фтизиатра / Е. А. Бородулина, Е. С. Скворцова, Б. Е. Бородуллин [и др.] // Медицинский альманах. – 2014. – № 2 (32). – С. 68–71.

216. Туберкулез у лиц с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией / Л. В. Поддубная, Т. В. Зырянова, О. В. Игонина [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – № 4. – С. 67–76.

217. 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.

218. Ульрихс, Т. Туберкулез как глобальная угроза: усилия по борьбе с туберкулезом на международном и национальном уровнях / Т. Ульрихс // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17. № 1. – С. 80–83.

219. Улюкин, И. М. ВИЧ-инфекция: особенности восстановления иммунной системы на фоне специфической терапии туберкулеза / И. М. Улюкин // Клиническая патофизиология. – 2017. – Т. 23. № 2. – С. 29–33.

220. Факторы, влияющие на эффективность клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / Д. В. Краснов, Я. К. Петрова, С. В. Склюев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 95, № 8. – С. 25–30.

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

222. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – М., 2014. – 36 с.

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

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

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

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

227. 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.

228. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных : учебник / А. А. Халяфян. – 3-е изд. – М. : ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.

229. 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.

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

231. Характеристика больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в стационаре дневного пребывания противотуберкулезного диспансера / А. К. Иванов, Е. В. Шевырева, Н. А. Скрынник [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2017. – № 3 (64). – С. 34–40.

232. Характеристика рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Е. Ю. Зоркальцева, Ю. О. Егорова, О. А. Воробьева [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 4. – С. 14–18.

233. Характеристика эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации / Д. А. Лиознов, Н. В. Коновалова, С. В. Огурцова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2015. – № 7 (2). – С. 93–100.

234. Хирургическое лечение туберкулеза легких у ВИЧ-позитивных больных в условиях пенитенциарной системы: особенности пред- и послеоперационного ведения / Н. М. Корецкая, В. Ф. Элярт, А. В. Яновский [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 12. – С. 53–56.

235. Хорошилова, Н. Е. Ситуация по сочетанной патологии туберкулез и ВИЧ-инфекция в Российской Федерации / Н. Е. Хорошилова, И. В. Райкова, А. В. Лушникова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2017. – № 70. – С. 80–83.

236. Хронические вирусные гепатиты, туберкулез и ВИЧ-инфекция как сочетанные заболевания: от теории к практике / В. В. Нечаев, А. К. Иванов, А. А. Сакра [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 126–132.

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

238. 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.

239. 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.

240. 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.

241. 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.

242. 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.

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

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

245. 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.

246. Шевченко, А. В. Иммуногенетический анализ полиморфизма генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов при ряде мультифакториальных заболеваний : автореферат дис. ... доктора биол. наук : 14.03.09 / Шевченко Алла Владимировна ; НИИ фундам. и клинич. иммунол. –

Новосибирск, 2015. – 41 с.

247. Шевченко, С. Ю. Эпидемическая ситуация по мочеполовому туберкулезу / С. Ю. Шевченко, Д. П. Холтобин, В. В. Потапов // Вестник урологии. – 2017. – Т. 5, № 2. – С. 50–59.

248. Шкарин, В. В. Эпидемиологические особенности оппортунистических инфекций (обзор) / В. В. Шкарин, Н. В. Саперкин // Медицинский альманах. – 2017. – № 4 (49). – С. 22–28.

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

250. Эволюция эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге – снижение заболеваемости, старение и утяжеление болезни / Н. А. Беляков, Т. Н. Виноградова, В. В. Розенталь [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2015. – № 7 (2). – С. 7–17.

251. Эйсмонт, Н. В. Опыт использования аллергена туберкулезного рекомбинантного для диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / Н. В. Эйсмонт // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 10. – С. 54–57.

252. Эпидемиология социально-значимых сочетанных инфекций. Факторы риска летальных исходов / В. В. Нечаев, А. К. Иванов, А. А. Яковлев [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – № 3 (73). – С. 68–71.

253. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации / А. Э. Эргешов, В. В. Пунга, Л. И. Русакова [и др.] // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. – № 8. – С. 11–15.

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

255. Эпидемиология впервые выявленного туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста / С. В. Гопоняко, И. В. Буйневич, С. В. Бутько [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 3 (53). – С. 79–83.

256. Эффективность клапанной бронхоблокации в комплексном лечении

больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / Я. К. Петрова, Д. В. Краснов, С. В. Склюев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 9. – С. 45–49.

257. Эффективность курсов химиотерапии у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / В. Б. Галкин, С. А. Стерликов, Р. С. Яруллина [и др.] // Медицинский альянс. – 2017. – № 4. – С. 30–43.

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

259. 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.

260. A clinical scoring system to priorities investigation for tuberculosis among adults attending HIV clinics in South Africa / Y. Hanifa, K. L. Fielding, V. N. Chihota [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. e0181519.

261. 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.] // PmjumuPioneerMed. J.Umuahia. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 13–21.

262. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson [et al.] // J. Chron. Dis. – 1987. – Vol. 40. – P. 373–383.

263. A pilot metabolomics study of tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome / C. A. M. Silva, B. Graham, K. Webb [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 84. – P. 30–38.

264. 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, P. Balakrishnan, R. Vignesh [et al.] // Indian J. Med. Microbiol. – 2013. – Vol. 31. – P. 130–137.

265. 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.

266. Aggarwal, N. Understanding Mechanisms Underlying the Pathology of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) by Using Animal Models / N. Aggarwal, W. Barclay, M. L. Shinohara // *Current Clinical Microbiology Reports*. – 2018. – № 5 (3).

267. 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.

268. AIDS by the numbers 2015. – 2015. – URL : http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_ru.pdf (accessed: 04.05.2019)

269. 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> (accessed: 12.06.2019).

270. Alvarado-de la Barrera, C. Confusion in the Study of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome / C. Alvarado-de la Barrera, G. Reyes-Terán // *Pathog. Immun*. – 2017. – Vol. 2, № 1. – P. 126–137.

271. 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.

272. 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, S. D. Lawn, C. Schutz [et al.] // *Open Forum Infect. Dis*. – 2015. – Vol. 2. – P. 173.

273. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel /

H. F. Gunthard, M. S. Saag, C. A. Benson [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 316. – P. 191–210.

274. Assessing endocrine and immune parameters in human immunodeficiency virus-infected patients before and after the immune reconstitution inflammatory syndrome / L. Rateni, S. Lupo, L. Racca [et al.] // Arch. Endocrinol. Metab. – 2018. – Fe Vol. 62, № 1. – P. 64–71.

275. Association Between Plasma Antibody Responses and Risk for Cryptococcus-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome / H. A. Yoon, A. Nakouzi, C. C. Chang [et al.] // J. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 219, № 3. – P. 420–428.

276. Association of Cytokine Gene Polymorphisms in Patients with Tuberculosis and Their Household Contacts / R. Sivangala, M. Ponnana, S. Thada [et al.] // Scandinavian Journal of Immunology. – 2014. – Vol. 79, № 3. – P. 197–205.

277. 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, S. S. de Miranda, J. P. Haddad [et al.] // Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. – 2017. – Vol. 59. – P. 28.

278. 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.

279. Balasko, A. Shedding light on IRIS: from Pathophysiology to Treatment of Cryptococcal Meningitis and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infected Individuals / A. Balasko, Y. Keynan // HIV Med. – 2019. – Vol. 20, № 1. P. 1–10.

280. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drugresistant tuberculosis / A. S. Pym, A. H. Diacon, S.-J. Tang [et al.] // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 47, № 2. – P. 564–574.

281. Brief Report: Cofactors of Mortality Among Hospitalized HIV-Infected Children Initiating Antiretroviral Therapy in Kenya / I. N. Njuguna, L. M. Cranmer,

- A. D. Wagner [et al.] // Immune Defic. Syndr. – 2019. – Vol. 81 (2). – P. 138–144.
282. Bowen, L. CNS immune reconstitution inflammatory syndrome / L. Bowen, A. Nath, B. Smith / Handb. Clin. Neurol. – 2018. – Vol.152. – P. 167–176.
283. Cardiovascular risk prevalence in South Africans with drug-resistant tuberculosis: a cross-sectional study / E. R. Whitehouse, N. Perrin, N. Levitt [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2019. – Vol. 23(5). – P. 587–593.
284. Characteristics of Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis (TB) in a Region with High TB and HIV Prevalence / L. C. Campos [et al.] // PLOS ONE. – 2016. – № 11 (1). – P. e0147933.
285. CASCADE collaboration in Euro Coord: risk of tuberculosis following HIV seroconversion in high-income countries / S. Lodi, J. del Amo, A. d'Arminio Monforte [et al.] // Thorax. – 2013. – Vol. 68, № 3. – P. 207–213.
286. Causes and determinants of mortality in HIV-infected adults with tuberculosis: an analysis from the CAMELIA ANRS 1295-CIPRA KH001 randomized trial / O. Marcy, D. Laureillard, Y. Madec [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 59. – P. 435–445.
287. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients / W. Lu, V. Mehraj, K. Vyboh [et al.] // J. Int. AIDS Soc. – 2015. – Vol. 18. – P. 20052.
288. Chylous ascites in disseminated Kaposi sarcoma: an unusual manifestation as immune reconstitution inflammatory syndrome / P. Cipriano, I. Nabais, N. Melo [et al.] // BMJ Case Rep. – 2019. – Vol. 12 (3). – P. e228406.
289. Clinical outcomes among HIV/tuberculosis-coinfected patients developing immune reconstitution inflammatory syndrome after HAART initiation in South India / N. Kumarasamy, K. K. Venkatesh, R. Vignesh [et al.] // J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care. – 2013. – № 12. – P. 28–31.
290. Clinical profile & predictors of poor outcome of adult HIV-tuberculosis patients in a tertiary care center in North India / S. K. Sharma, M. Soneja, K. T. Prasad [et al.] // Indian J. Med. Res. – 2014. – Vol. 139, № 1. – P. 154–160.
291. Combination of low producer AA-genotypes in IFN- γ and IL-10 genes

makes a high risk genetic variant for HIV disease progression / S. Singh [et al.] // *Cytokine*. – 2016. – Vol. 77. – P. 135–144.

292. Comparison of latent tuberculosis infection rate between contacts with active tuberculosis and non-contacts / J. W. Yoo [et al.] // *Respir. Med.* – 2016. – № 111. – P. 77–83.

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

294. 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> (accessed: 12.06.2019).

295. Computational approach identifies protein off-targets for Isoniazid-NAD adduct: hypothesizing a possible drug resistance mechanism in *Mycobacterium tuberculosis* / S. Hassan, V. Sudhakar, M. B. Nancy Mary [et al.] // *J. Biomol. Struct. Dyn.* – 2019. – № 5. – P. 1–14.

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

297. Diagnosis of tuberculosis and drug resistance: what can new tools bring us? / F. Drobniewski [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2012. – Jul 16 (7). – P. 60–70.

298. Differences in antigen-specific CD4⁺ responses to opportunistic infections in HIV infection / K. M. Pollock, D. J. Montamat-Sicotte, G. S. Cooke [et al.] // *Immun. Inflamm. Dis.* – 2015. – Vol. 3, № 3. – P. 141–53.

299. Differential expression of CXCR3 and CCR6 on CD4⁺ T-lymphocytes with distinct memory phenotypes characterizes tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome / P. S. Silveira-Mattos, G. Narendran, K. Akrami

[et al.] // Scientific Reports. – 2019. – № 9. – P. 1502.

300. Dual activity of niclosamide to suppress replication of integrated HIV-1 and *Mycobacterium tuberculosis* (Beijing) / X. Fan, J. Xu, M. Files [et al.] // Tuberculosis (Edinb). – 2019. – № 4. – P. 1472–9792.

301. Djimeu, E. W. Treatment of HIV among tuberculosis patients: A replication study of timing of antiretroviral therapy for HIV-1-associated tuberculosis / E. W. Djimeu, A. C. Heard // PLoS One. – 2019. – Vol. 14 (2). – P. e0210327.

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

303. Dymova, M. A. Characterization of extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates circulating in Siberia / M. A. Dymova // BMC Infectious Diseases. – 2014. – № 14. – P. 4–78.

304. 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, J. J. N. Noubiap, A. A. Agbor [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. 0132394.

305. Early versus Delayed Antiretroviral Therapy for HIV and Tuberculosis Co-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / S. Yan [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10(5). – P. e0127645.

306. Effect of inpatient and outpatient care on treatment outcome in tuberculosis: a cohort study / M. S. Rocha, G. P. Oliveira, V. Saraceni [et al.] // Rev. Panam. Salud Publica. – 2018. – Vol. 42. – P. 112.

307. 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, Y. Yuan, H. Chen [et al.] // J. Addict. Med. – 2015. – № 9. – P. 322–330.

308. 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.

309. Emothional 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.

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

311. Epidemiology of meningitis in an HIV-infected Ugandan cohort / R. Rajasingham, J. Rhein, K. Klammer [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2015. – Vol. 92, № 2. – P. 274–279.

312. 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.

313. 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.

314. Facing multi-drug resistant tuberculosis / G. Sotgiu, G. B. Migliori // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. – 2015. – Vol. 32. – P. 144–148.

315. 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, J. J. R. Bigna, S. C. Billong [et al.] // *PloS One*. – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. 115211.

316. Factors Associated with Mortality of TB/HIV Co-Infected Patients in Ethiopia / A. M. Teklu, A. Nega, A. T. Mamuye [et al.] // *Ethiopian Journal of Health Sciences*. – 2017. – Vol. 27, (Suppl 1). – P. 29–38.

317. Factors, associated with TB/HIV coinfection: evidence from notification data in the state of Amazonas, Brazil, 2001-2012 / E. D. S. Magno [et al.]. – *Cad Saude Publica*. – 2017. – № 33 (5). – P. 001a315.

318. Factors associated with TB/HIV co-infection among drug sensitive tuberculosis patients managed in a secondary health facility in Lagos, Nigeria /

O. A. Adejumo, O. J. Daniel, A. F. Otesanya [et al.] // African Journal of Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 11, № 2. – P. 75–82.

319. Factors Associated with Treatment Success among Pulmonary Tuberculosis and HIV Co-Infected Patients in Oyo State, South West-Nigeria / O. Oladimeji, J. O. Obasanya, O. J. Daniel [et al.] // Nig. Health J. – 2013. – Vol. 13. – P. 75–84.

320. Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian national surveillance system: a cross sectional study / T. N. do Prado, A. E. Miranda, F. M. de Souza [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14. – P. 415.

321. Fugl, A. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice / A. Fugl, C. L. Andersen // BMC Fam. Pract. – 2019. – Vol. 20 (1). – P. 62.

322. 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.

323. 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.

324. Gene mutations in Mycobacterium tuberculosis: multidrug-resistant TB as an emerging global public health crisis / R. Mishra, P. Shukla, W. Huang [et al.] // Tuberculosis (Edinb). – 2015. – Vol. 95 (1). – P. 1–5.

325. Genome-Wide Association Study Confirming the Association of *NAT2* with Susceptibility to Anti-tuberculosis Drug-Induced Liver Injury in Thai Patients / S. Suvichapanich, S. Wattanapokayakit, T. Mushiroda [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2019. – № 5. – P. 02692.

326. George, V. Associations of Plasma Cytokine and Microbial Translocation Biomarkers with Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome / V. George, L. Harrison, M. Roach // J. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 215, № 7. – P. 1159–1163.

327. 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, W. Haas, C. Kollan [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14. – P. 148.

328. 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.

329. Global Tuberculosis Report 2018 / World Health Organization. – Geneva, 2018. – 277 p.

330. 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.

331. 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]. – URL : <http://www.AIDSinfo.nih.gov/guidelines> (accessed 04.05.2019).

332. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe (Version 7.02; June 2014). European AIDS Clinical Society [Electronic resource]. – URL : <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org> (accessed 04.05.2019).

333. 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> (accessed: 12.06.2019).

334. HIV associated Lymphocytic Interstitial Pneumonia: a clinical, histological and radiographic study from an HIV endemic resource-poor setting / R. N. van Zyl-Smit, J. Naidoo, H. Wainwright [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2015. – Vol. 15. – P. 38.

335. HIV-associated mortality in the era of antiretroviral therapy scale-up – Nairobi, Kenya, 2015 / P. W. Young, A. A. Kim, J. Wamiewe [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. 0181837.

336. 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. Care Med. – 1999. – V. 159, № 3. – P. 733–740.

337. Heterogeneous GM-CSF signaling in macrophages is associated with control of *Mycobacterium tuberculosis* / B. D. Bryson, T. R. Rosebrock, F. G. Tafesse [et al.] // *Nat. Commun.* – 2019. – № 10 (1). – P. 2329.

338. High prevalence of multi drug resistant tuberculosis in people living with HIV in Western India / N. Saldanha, K. Runwal, C. Ghanekar [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 391.

339. HIV Drug Resistance Mutations in Patients with HIV and HIV-TB Coinfection After Failure of First-Line Therapy: A Prevalence Study in a Resource-Limited Setting / N. H. Khan, M. Kohli, K. Gupta [et al.] // *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care.* – 2019. – Vol. 18. – P. 232–595.

340. HIV-*Mycobacterium tuberculosis* co-infection: a “danger-couple model” of disease pathogenesis / E. M. Shankar, R. Vignesh, R. Ellegard [et al.] // *Pathog. Dis.* – 2014. – Vol. 70. – P. 110–118.

341. HIV viral load as an independent risk factor for tuberculosis in South Africa: collaborative analysis of cohort studies / L. Fenner, A. Atkinson, A. Boulle [et al.] // *Journal of the International AIDS Society.* – 2017. – Vol. 20, № 1. – P. 213–227.

342. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with toxoplasmatic encephalitis in HIV-infected patients / W. P. H. van Biesen, C. H. S. B. van den Berg, B. G. A. Rijnders [et al.] // *AIDS.* – 2017. – Vol. 31, № 10. – P. 1415–1424.

343. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients / N. F. Walker, J. Scriven, G. Meintjes [et al.] // *HIV AIDS (Auckl).* – 2015. – № 7. – P. 49–64.

344. Immune Reconstitution Syndrome with Initiation of Treatment of HBV/HIV Co-infection: Activity Flare associated with E antigen Seroconversion / M. W. Rowley, A. Patel, W. Zhou [et al.] // *Ann Hepatol.* – 2019. – Vol. 18 (1). – P. 220–224.

345. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated Thrombocytopenia in a Patient with Human Immunodeficiency Virus Infection: A Rare Hematological Manifestation / T. Asif, B. Hasan, R. Ukani [et al.] // *Cureus.* – 2017. – Vol. 9 (6). – P. 1369.

346. Immunological recovery in tuberculosis/HIV co-infected patients on antiretroviral therapy: implication for tuberculosis preventive therapy / B. Karo, G. Krause, S. Castell [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 17. – P. 517.

347. Impact of HIV infection on treatment outcome of tuberculosis in Europe / B. Karo, G. Krause, V. Hollo [et al.] // *AIDS*. – 2016. – Vol. 30, № 7. – P. 1089–1098.

348. 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, G. Asmamaw, M. Hussen [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 4. – P. 0153239.

349. Impact of Xpert MTB/RIF assay on multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in a health district in South Africa / T. C. Mahwire, M. Zunza, T. C. Marukutira [et.al.] // *S. Afr. Med. J.* – 2019. – Vol. 109 (4). – P. 259–263.

350. Increased risk of dysglycaemia in South Africans with HIV; especially those on protease inhibitors / N. S. Levitt, N. Peer, K. Steyn [et al.] // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* – 2016. – Vol. 119. – P. 41–47.

351. Independent predictors of tuberculosis mortality in a high HIV prevalence setting: a retrospective cohort study / D. J. Pepper, M. Shomoker, R. J. Wilkinson [et al.] // *AIDS Research and Therapy*. – 2015. – Vol. 12. – P. 35–46.

352. Intention to initiate antiretroviral therapy (ART) among people living with HIV in China under the scaling-up of ART: the role of healthcare workers' recommendations / Q. He, X. Du, H. Xu [et al.] // *BMC Health Serv. Res.* – 2019. – Vol. 16, № 19 (1). – P. 314.

353. 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.

354. Interferon gamma release assays for Diagnostic Evaluation of Active tuberculosis (IDEA): test accuracy study and economic evaluation. / Y. Takwoingi, H. Whitworth, M. Rees-Roberts [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2019. – Vol. 23 (23). – P. 1–152.

355. Ismail, I. Determinants of unsuccessful tuberculosis treatment in Malaysian

HIV-infected patients / I. Ismail, A. Bulgiba // *Prev. Med.* – 2013. – Vol. 57. – P. 27–30.

356. 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.

357. Kimura, H. EBV Viral Loads in Diagnosis, Monitoring, and Response Assessment / H. Kimura, Y. L. Kwong // *Front. Oncol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 62.

358. Lai, R. P. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome / R. P. Lai, G. Meintjes, R. J. Wilkinson // *Semin Immunopathol.* – 2016. – Vol. 38, № 2. – P. 185–98.

359. 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. – P. 732–736.

360. 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.

361. 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.

362. 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.

363. 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.

364. 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.

365. Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections and

mortality in HIV-infected adults in Central China / R. Yang, H. Zhang, Y. Xiong [et al.] // *AIDS Res. Ther.* – 2017. – Vol. 14. – P. 24.

366. 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 Escada, L. Velasquez, S. R. Ribeiro [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2017. Vol. 17. – P. 373.

367. Multi- and extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia: Trends, characteristics and treatment outcomes / L. Kukša, V. Riekstina, V. Leimane [et al.] // *Public Health Action.* – 2014. – Vol. 4, Suppl. 2. – P. 47–53.

368. Multifocal tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome - a case report of a complicated scenario / G. Narendran, D. Oliveira-de-Souza, C. L. Vinhaes [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 529.

369. Narendran, G. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome: Profile of an enigmatic condition / G. Narendran, S. Swaminathan // *Curr. Sci.* – 2013. – Vol. 105. – P. 657–665.

370. 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.

371. Neutrophil Activation and Enhanced Release of Granule Products in HIV-TB Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome / J. K. Nakiwala, N. F. Walker, C. R. Diedrich [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2018. – Vol. 77, № 2. – P. 221–229.

372. Nguyen, D.T. Diabetic trends and associated mortality in tuberculosis patients in Texas, a large population-based analysis / D. T. Nguyen, E. A. Graviss // *Tuberculosis (Edinb).* – 2019. – № 4. – P. 1472–9792.

373. Niller, H. H. Epstein-Barr Virus: Clinical Diagnostics / H. H. Niller, G. Bauer // *Methods Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 1532. – P. 33–55.

374. Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study / T. Broger, B. Sossen, E. du Toit [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2019. – № 5. – P. 1473–3099.

375. Novel therapeutic approaches for targeting TB and HIV reservoirs prevailing in lungs / M. Jadhav, T. Khan, C. Bhavsar [et al.] // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2019. – № 6. – P. 1–13.

376. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis / O. A. Uthman [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2015. – Vol. 163 (1). – P. 32–39.

377. Outcomes of TB treatment in HIV co-infected TB patients in Ethiopia: a cross-sectional analytic study / A. S. Ali, T. R. Mavundla, R. Fantu [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 640.

378. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis / P. E. Namale, L. H. Abdullahi, S. Fine [et al.] // *Future Microbiol.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. 1077–99.

379. 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.

380. Plasma biomarkers of HIV-related systemic inflammation and immune activation in sub-Saharan Africa before and during suppressive antiretroviral therapy / S. Kroeze, F. W. Wit, T. M. Rossouw [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2019. – № 5. – P. 252.

381. 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, R. Wood, M. Vogt [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2014. – Vol. 66. – P. 33–40.

382. Predictors and outcomes of Mycobacterium tuberculosis bacteremia among patients with HIV and tuberculosis co-infection enrolled in the ACTG A5221 STRIDE study / J. A. Crump, X. Wu, M. A. Kendall et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 13, № 15. – P. 12.

383. Predictors and outcomes of mycobacteremia among HIV-infected smear-negative presumptive tuberculosis patients in Uganda / L. Nakiyingi, W. Ssengooba, D. Nakanjako [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15, № 15. – P. 62.

384. Predictors of tuberculosis (TB) and antiretroviral (ARV) medication non-adherence in public primary care patients in South Africa: a cross sectional study / P. Naidoo, K. Pelzer, J. Louw [et al.] // BMC Public Health. – 2013. – Vol. 13. – P. 396.

385. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS / G. Meintjes, C. Stek, L. Blumenthal [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 379 (20). – P. 1915–1925.

386. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis cases among HIV-positive and HIV-negative patients eligible for re-treatment regimen in Togo using GeneXpert MTB/RIF / A. Y. Dagnra [et al.]. – New Microbes New Infect. – 2015. – № 9. – P. 24–27.

387. 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, S. B. Lucas, K. L. Fielding [et al.] // AIDS. – 2015. – Vol. 29. – P. 1987–2002.

388. Prognostic value of a quantitative analysis of lipoarabinomannan in urine from patients with HIV-associated tuberculosis / A. D. Kerkhoff, R. Wood, M. Vogt [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – P. 103285.

389. Psychosocial wellbeing of patients with multidrug resistant tuberculosis voluntarily confined to long-term hospitalisation in Nigeria / O. Oladimeji, B. A. Ushie, E. E. Udoh [et al.] // BMJ Global Health. – 2016. – Vol. 1, № 3. – P. 000006.

390. Raman, L. Cerebral vasculitis and encephalitis due to Epstein-Barr virus in a patient with newly diagnosed HIV infection / L. Raman, M. Nelson // J Clin Virol. – 2014. – Vol. 59, № 4. – P. 264–267.

391. Reduction in early mortality on antiretroviral therapy for adults in rural South Africa since change in CD4+ cell count eligibility criteria / R. J. Lessells, P. C. Mutevedzi, C. C. Iwuji [et al.] // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. – 2014. – Vol. 65, № 1. – P. 17–24.

392. Resistance profile and risk factors of drug resistant tuberculosis in the Baltic countries / O. Ignatyeva, Y. Balabanova, V. Nikolayevskyy [et al.]. – Tuberculosis (Edinb). – 2015. – Vol. 95. – P. 581–588.

393. 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, R. Wood, F. G. Cobelens [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14. – P. 3860.

394. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study / M. Sester, F. van Leth, J. Bruchfeld [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2014. – Vol. 190, № 10. – P. 1168–1176.

395. Risk factors for increased immune reconstitution in response to Mycobacterium tuberculosis antigens in tuberculosis HIV-infected, antiretroviral-naïve patients / T. P. da Silva, C. B. W. Giacoia-Gripp, C. A. Schmaltz [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P.606.

396. Risk Factors for Tuberculosis and Effect of Preventive Therapy Among Close Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis / M. R. Reichler, A. Khan, T. R. Sterling [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2019. – № 5. – P. 438.

397. Seguimiento prospectivo de los resultados del tratamiento antituberculoso / M. Moreno-Gómez, M. Alonso-Sardón, H. Iglesias-de-Sena [et al.] // Rev. Esp. Quimioter. – 2014. – Vol. 27. – P. 244–251.

398. Serum siderocalin levels in patients with tuberculosis and HIV infection / G. M. Varghese, V. P. Turaka, J. Janardhanan [et al.] // Int J Infect Dis. – 2019. – № 5. – P. 1201.

399. Severe Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) and Spontaneous Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) in an Immunocompetent Patient / L. Krey, P. Raab, R. Sherzay [et al.] // Front Immunol. – 2019 – Vol. 10. – P. 1188.

400. 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.

401. 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.

402. Social determinants of pulmonary tuberculosis in Brazil: an ecological

study/ A. I. Zille, G. L. Werneck, R. R. Luiz [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 87.

403. Sociodemographic and clinical profile of multi drug resistant tuberculosis patients: A study at drug resistant tuberculosis centers of Kolkata / P. Mukherjee, P. R. Karmakar, R. Basu, [et al.] // IOSR J. Dent. Med. Sci. – 2015. – Vol. 14. – P. 52–58.

404. Successful TB 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, S. Alemu, A. Fekadu [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 132.

405. Targeting HIV-TB coinfection by developing novel piperidin-4-substituted imines: Design, synthesis, in vitro and in silico studies / A. Kumar, R. Revathi, D. Sriram [et al.] // Arch. Pharm. (Weinheim). – 2019. – Vol. 352 (6). – P. 1800358.

406. TB-IRIS after initiation of antiretroviral therapy is associated with expansion of preexistent Th1 responses against Mycobacterium tuberculosis antigens / R. Vignesh, N. Kumarasamy, A. Lim [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2013. – Vol. 64. – P. 241–248.

407. 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.

408. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research / N. F. Walker, C. Stek, S. Wasserman [et al.] // Curr. Opin. HIV AIDS. – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. 512–521.

409. The impact of adverse events on health-related quality of life among patients receiving treatment for drug-resistant tuberculosis in Johannesburg, South Africa / T. Sineke, D. Evans, K. Schnippel [et al.] // Health Qual. Life Outcomes. – 2019. – Vol. 17 (1). – P. 94.

410. The protective effect of isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV positive patients receiving ART in Ethiopian settings: a meta-analysis / D. Geremew, A. Endalamaw, M. Negash [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2019. –

Vol. 19 (1). – P. 405.

411. The role of Mycobacterium tuberculosis antigen specific cytokines in determination of acid fast bacilli culture status in pulmonary tuberculosis patients co-infected with human immunodeficiency virus / J. Kisuya, A. Chemtai, E. Raballah [et al.] // Pan. Afr. Med. J. – 2018. – Vol. 31. – P. 166.

412. The changing epidemiology of tuberculosis in a Spanish tertiary hospital (1995–2013) / A. González-García, J. Fortún, E. Elorza Navas [et al.] // Hospenthal. DR, ed. Medicine. – 2017. – Vol. 96 (26). – P. 7219.

413. The immunopathogenesis of the HIV tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome / R. P. Lai, J. K. Nakiwala, G. Meintjes [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2013. – Vol. 43. – P. 1995–2002.

414. The role of social determinants on tuberculosis/HIV co-infection mortality in southwest Ethiopia: a retrospective cohort study / H. Gesesew, B. Tsehaineh, D. Massa [et al.] // BMC Research Notes. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 1.

415. Tobacco smoking, alcohol drinking, diabetes, low body mass index and the risk of self-reported symptoms of active tuberculosis: individual participant data (IPD) meta-analyses of 72,684 individuals in 14 high tuberculosis burden countries / J. Patra, P. Jha, J. Rehm [et al.] // PLoS One. – 2014. – № 9. – P. 96433.

416. Towards an ideal antiretroviral regimen for the global HIV epidemic / B. Grinsztejn, L. E. Coelho, P. M. Luz [et al.] // Journal of Virus Eradication. – 2017. – Vol. 3, № 3. – P. 111–116.

417. 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.

418. 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, S. P. Zodpey, R. N. Soni [et al.] // Public Health. – 2015. – Vol. 129. – P. 783–789.

419. Trilateral overlap of tuberculosis, diabetes and HIV-1 in a high-burden African setting: implications for TB control / T. Oni, N. Berkowitz, M. Kubjane [et al.]

// The European Respiratory Journal. – 2017. – Vol. 50, № 1. – P. 1700004.

420. Tuberculosis / A. Zumla, M. Raviglione, R. Hafner [et al.] // Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368, № 8. – P. 745–755.

421. 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, G. Andargie, A. Gebeyehu [et al.] // Population Health Metrics. – 2017. – Vol. 15. – P. 27.

422. Tuberculosis and HIV co-infection-focus on the Asia-Pacific region / Q. M. Trinh, H. L. Nguyen, V. N. Nguyen [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 32. – P. 170–178.

423. Tuberculosis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with subsequent unmasking cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in an HIV-negative man / H. F. Geerdes-Fenge, M. Löbermann, C. J. Hemmer [et al.] // Infection. – 2019. – Vol. 47 (1). – P. 129–133.

424. Tuberculosis in Pregnancy / B. Wolf, M. Krasselt, J. de Fallois [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2019. – Vol. 79 (4). – P. 358–365.

425. Tuberculosis and the risk of opportunistic infections and cancers in HIV-infected patients starting ART in Southern Africa / L. Fenner, S. E. Reid, M. P. Fox [et al.] // Trop. Med. Int. Health. – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 194–198.

426. Tuberculosis recurrence in a high incidence setting for HIV and tuberculosis in Brazil / G. Unis, A. W. Ribeiro, L. S. Esteves [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14. – P. 548.

427. 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.

428. Undiagnosed tuberculosis in patients with HIV infection who present with severe anaemia at a district hospital / M. Matonintshi, D. O'Mahony, S. Mabunda [et al.] // African Journal of Primary Health Care & Family Medicine. – 2017. – Vol 9, № 1. – P. 1406.

429. 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, N. G. Kigozi, P. Chikobvu [et al.] // BMC Health Services Research. – 2017. – Vol. 17. – P. 470.

430. VACH cohort study group. Incidence of tuberculosis in HIV-infected patients in Spain: the impact of treatment for LTBI / I. Martínez-Pino, M. A. Sambeat, J. R. Lacalle-Remigio [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2013. – Vol. 17, № 12. – P. 1545–1551.

431. Vega, L. E. HIV infection and its effects on the development of autoimmune disorders / L. E. Vega, L. R. Espinoza // Pharmacol. Res. – 2018. – Vol. 129. – P. 1–9.

432. World Health Organization Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection recommendations for a public health approach. 2016 [Electronic resource]. – URL : www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/ (accessed 04.05.2019).

433. World Health Organization [Electronic resource] // Global Tuberculosis Report 2016: Geneva, 2016. – URL : http://www.who.int/tb/publications/global_report/2018 (accessed: 04.05.2019).

434. World Health Organization Progress report 2016, prevent HIV, test and treat all. 2016 [Electronic resource]. – URL : www.who.int/hiv/pub/progressreports/2016-progress-report/en/ (accessed 04.05.2019).

435. 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.

436. Zinc finger and interferon-stimulated genes play a vital role in TB-IRIS following HAART in AIDS / J. Ma, F. Zhao, W. Su [et al.] // Per Med. – 2018. – Vol. 15 (4). – P. 251–269.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн исследования, 1 часть.	С. 77
2.	Рисунок 1 – Дизайн исследования, 2 часть.	С. 78
3.	Рисунок 1 – Дизайн исследования, 3 часть.	С. 79
4.	Рисунок 1 – Дизайн исследования, 4 часть.	С. 80
5.	Рисунок 2 – Кинетические кривые накопления продукта амплификации участка гена TNF α для генотипов: а) G/A б) A/A, в) G/G.	С. 103
6.	Рисунок 3 – Кластеризация образцов на основании значений RFU(TNF α).	С. 104
7.	Рисунок 4 – Кривые плавления дуплекса для генотипа G/G SNP rs1800795 гена <i>IL</i> -.	С. 105
8.	Рисунок 5 – Кривые плавления дуплекса для генотипа G/C SNP rs1800795 гена <i>IL</i> -.	С. 105
9.	Рисунок 6 – Кривые плавления дуплекса для генотипа C/C SNP rs1800795 гена <i>IL</i> -.	С. 105
10.	Рисунок 7 – Алгоритм выбора тактики ведения и коррекции комплексной терапии у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.	С. 215
11.	Таблица 1 – Режимы химиотерапии туберкулеза.	С. 73
12.	Таблица 2 – Показания к назначению АРВТ и предполагаемые сроки ее начала.	С. 74
13.	Таблица 3 – Клиническая структура туберкулеза органов дыхания у пациентов в группах сравнения.	С. 81
14.	Таблица 4 – Характеристика туберкулезного процесса у больных в группе сравнения, абс. (%).	С. 85
15.	Таблица 5 – Стадии ВИЧ-инфекции у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 86
16.	Таблица 6 – Сопутствующие заболевания у пациентов в группах	

	сравнения, абс. (%).	С. 86
17.	Таблица 7 – Режимы химиотерапии в группах сравнения, абс. (%).	С. 87
18.	Таблица 8 – Балльная оценка наличия сопутствующих заболеваний при расчете индекса коморбидности Charlson.	С. 90
19.	Таблица 9 – Прогноз 10-летней выживаемости пациентов в зависимости от величины индекса коморбидности по Charlson.	С. 91
20.	Таблица 10 – Структуры праймеров и зондов, используемых для генотипирования в режиме реального времени методом конкурирующих TaqMan-зондов.	С. 102
21.	Таблица 11 – Распределение больных в группах сравнения по полу и возрасту, абс. (%).	С. 108
22.	Таблица 12 – Уровень образования у больных в группах сравнения, абс. (%).	С. 109
23.	Таблица 13 – Социальная характеристика больных в группах сравнения, абс. (%).	С. 111
24.	Таблица 14 – Характеристика условий жизни больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 112
25.	Таблица 15 – Эпидемиологический анамнез, особенности выявления туберкулеза у больных в группах сравнения, абс., (%).	С. 113
26.	Таблица 16 – Употребление психоактивных веществ пациентами в группах сравнения, абс. (%).	С. 114
27.	Таблица 17 – Сопутствующие заболевания у больных в группах сравнения, абс. (%).	С. 115
28.	Таблица 18 – Характеристика клинической структуры туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 117
29.	Таблица 19 – Клиническая структура туберкулеза органов дыхания у пациентов в группах сравнения.	С. 117
30.	Таблица 20 – Характеристика специфического процесса у пациентов в группах сравнения на момент выявления заболевания, абс. (%).	С. 119

31. Таблица 21 – Характеристика соматического статуса больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%). С. 120
32. Таблица 22 – Характеристика жалоб у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%). С. 121
33. Таблица 23 – Оценка результатов иммунодиагностики туберкулеза у больных в группах сравнения, абс. (%). С. 122
34. Таблица 24 – Анализ особенностей химиотерапии больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%). С. 124
35. Таблица 25 – Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных в группах сравнения, абс. (%). С. 126
36. Таблица 26 – Сроки развития нежелательных побочных реакций на ПТП у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%). С. 127
37. Таблица 27 – Продолжительность стационарного лечения у пациентов в группах сравнения, абс (%). С. 129
38. Таблица 28 – Оценка эффективности лечения в группах сравнения, абс (%). С. 130
39. Таблица 29 – Сроки закрытия полостей распада в сравниваемых группах, абс. (%). С. 131
40. Таблица 30 – Сроки регистрации прекращения бактериовыделения в группах сравнения, абс (%). С. 132
41. Таблица 31 – Распределение больных в группах сравнения по полу и возрасту, абс. (%). С. 135
42. Таблица 32 – Уровень образования у пациентов в группах сравнения, абс., (%). С. 136
43. Таблица 33 – Семейное положение, трудоустройство, наличие судимости у пациентов в группах сравнения, абс. (%). С. 137
44. Таблица 34 – Характеристика условий проживания больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%). С. 138
45. Таблица 35 – Эпидемиологический анамнез у больных в группах

	сравнения, абс. (%).	С. 138
46.	Таблица 36 – Употребление психоактивных веществ пациентами в группах сравнения, абс. (%).	С. 139
47.	Таблица 37 – Сопутствующие заболевания у больных в группах сравнения, абс. (%).	С. 140
48.	Таблица 38 – Клинические особенности вирусных гепатитов у больных в группах сравнения, абс. (%).	С. 141
49.	Таблица 39 – Результат анализа социально-демографических и медико-биологических факторов, связанных с неблагоприятным исходом туберкулеза.	С. 143
50.	Таблица 40 – Характеристика туберкулеза у пациентов в группах сравнения при выявлении, абс. (%).	С. 144
51.	Таблица 41 – Клинические формы туберкулеза органов дыхания у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 146
52.	Таблица 42 – Характеристика органов дыхания у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 147
53.	Таблица 43 – Давность выявления туберкулеза у больных в группах сравнения, абс. (%).	С. 149
54.	Таблица 44 – Характеристика ВИЧ-инфекции у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 150
55.	Таблица 45 – Характеристика ВИЧ-инфекции у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 151
56.	Таблица 46 – Характеристика вторичных заболеваний на момент выявления туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 152
57.	Таблица 47 – Наличие признаков иммунодефицита по результатам лабораторных исследований на момент выявления туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 157
58.	Таблица 48 – Оппортунистические инфекции на момент выявления туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 159
59.	Таблица 49 – Клинические проявления ВЭБ-инфекции у пациентов	

	в группах сравнения, абс. (%).	С. 162
60.	Таблица 50 – Показатели гемограммы, биохимического анализа крови у пациентов с ВЭБ-инфекцией в группах сравнения, абс. (%).	С. 162
61.	Таблица 51 – Величина иммунорегуляторного индекса, уровень CD4+ лимфоцитов, вирусная нагрузка на момент начала химиотерапии туберкулеза у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 168
62.	Таблица 52 – Результат анализа характеристик ВИЧ-инфекции, связанных с неблагоприятным течением туберкулеза. . . .	С. 170
63.	Таблица 53 – Особенности АРВТ в группах сравнения, абс. (%).	С. 171
64.	Таблица 54 – Осложнения антиретровирусной терапии у пациентов в группах сравнения.	С. 173
65.	Таблица 55 – Сведения о проведении превентивной химиотерапии туберкулеза, время начала АРВТ относительно начала курса химиотерапии активного туберкулеза у пациентов, получавших АРВТ с развившимся ВСВИС и без такового, абс. (%).	С. 175
66.	Таблица 56 – Структура клинических форм и отдельные характеристики туберкулезного процесса у пациентов, получавших АРВТ с развившимся ВСВИС и без такового, абс. (%).	С. 176
67.	Таблица 57 – Изменения отдельных показателей общего и биохимического анализов крови у пациентов, получавших АРВТ с развившимся ВСВИС и без такового, абс. (%).	С. 177
68.	Таблица 58 – Характеристики ВИЧ-инфекции, длительность АРВТ до развития СВИС у пациентов с развившимся ВСВИС и без такового, абс. (%).	С. 180
69.	Таблица 59 – Характеристики ВИЧ-инфекции, длительность АРВТ до развития СВИС у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением и исходом ВСВИС, абс. (%).	С. 181
70.	Таблица 60 – Результат анализа факторов, связанных с развитием ВСВИС.	С. 182

71.	Таблица 61 – Результат анализа факторов, связанных с неблагоприятным течением туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.	С. 183
72.	Таблица 62 – Режимы химиотерапии туберкулеза у пациентов в группах сравнения.	С. 185
73.	Таблица 63 – Характеристика причин повторного проведения курса стационарного этапа лечения в группах сравнения, абс. (%).	С. 187
74.	Таблица 64 – Результат анализа особенностей химиотерапии, связанных с неблагоприятным течением туберкулеза.	С. 188
75.	Таблица 65– Результаты многофакторного анализа предикторов неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.	С. 190
76.	Таблица 66 – Структура клинических форм и характеристики туберкулезного процесса у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 195
77.	Таблица 67 – Сопутствующие заболевания у больных в группах сравнения, абс. (%).	С. 197
78.	Таблица 68 – Частота встречаемости отдельных генотипов, аллелей генов цитокинов у больных туберкулезом органов дыхания и условно здоровых лиц.	С. 198
79.	Таблица 69 – Распределение генотипов и аллелей полиморфизма IL1 α G-889A rs1800587 гена в группах сравнения, абс. (%).	С. 201
80.	Таблица 70 – Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs1150754 гена IL6 в группах сравнения, абс. (%).	С. 201
81.	Таблица 71 – Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs1800629 гена TNF α в группах сравнения, абс. (%).	С. 202
82.	Таблица 72 – Результаты категориального регрессионного анализа.	С. 206
83.	Таблица 73 – Шкала суммарной балльной оценки риска неблагоприятного исхода заболевания у коморбидных пациентов. .	С. 207
84.	Таблица 74 – Оценка степени риска неблагоприятного течения заболевания по балльной прогностической шкале.	С. 209

85.	Таблица 75 – Результаты категориального регрессионного анализа факторов, связанных с низкой приверженности лечению.	С. 212
86.	Таблица 76 – Шкала суммарной балльной оценки риска низкой приверженности больного к лечению.	С. 213
87.	Таблица 77 – Оценка степени риска низкой приверженности больного к лечению по балльной прогностической шкале.	С. 214
88.	Таблица 78 – Характеристика туберкулезного процесса у больных сравниваемых групп, абс. (%).	С. 218
89.	Таблица 79 – Стадии ВИЧ-инфекции у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 219
90.	Таблица 80 – Сопутствующие заболевания у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 220
91.	Таблица 81 – Режимы химиотерапии в группах сравнения, абс. (%).	С. 221
92.	Таблица 82 – Комбинации антиретровирусных препаратов, назначенные пациентам в группах сравнения, абс., (%).	С. 222