

На правах рукописи

Конончук Ольга Николаевна

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ
ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ
СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ НА ПРИМЕРЕ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

14.01.16 – фтизиатрия

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2010

Диссертация выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Копылова Инна Федоровна

доктор медицинских наук

Фролова Ольга Петровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Колпакова Татьяна Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор

Хаертынова Ильсияр Мансуровна

Ведущая организация: Федеральное государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (г. Екатеринбург)

Защита состоится « » _____ 2010 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2010 года

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

 Патуринa Н. Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. ВИЧ-инфекция (ВИЧИ) – самая разрушительная эпидемия последнего столетия в мире, имеющая размеры истинной пандемии [Kenyon M. J., Mwasekaga M. J., Huebner R. et al., 1999]. В России наблюдается неуклонный и один из самых высоких в мире рост распространенности ВИЧ-инфекции [ЮНЕЙДС/ВОЗ, Женева, 2005]. Туберкулез (ТБ) – одно из самых ранних, частых и значимых заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией [Blead D., Dye C., Raviglione M., 2000; Фролова О. П., 2001]. По данным О. П. Фроловой с соавт. [2001], прогноз в отношении эпидемиологической обстановки по сочетанной патологии (ВИЧ-инфекции и туберкулезу) исключительно неблагоприятен для России. Проблема сочетанной патологии недостаточно изучена как в целом по стране, так и в отдельных её регионах. Имеющиеся в литературе сведения о клинико-лабораторных и рентгенологических проявлениях туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции противоречивы [Malkin J. E. et al, 1997; Long R. et al., 1998; WHO, Geneva, 2002; Литвинова Н. Г. с соавт., 2004]. Всемирной организацией здравоохранения и Центром противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации предложены основные направления работы, при этом регионам рекомендовано разработать модели их реализации с учетом местных условий [Нанн П., 2005; Фролова О. П. с соавт., 2005]. В Сибирском федеральном округе распространение ВИЧ-инфекции, как и в целом в России, ежегодно увеличивается. Кемеровская область по заболеваемости ВИЧ-инфекцией занимает второе место, а туберкулезом – третье. Частота регистрации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в области превышает средний показатель по России более чем в 1,5 раза [учетно-отчетные формы по туберкулезу – № 8, 33, 50, ВИЧ-инфекции – № 4, 61, двойной патологии – № 263/у-ТВ]. В Кузбассе не изучены истинная эпидемиологическая ситуация по сочетанной инфекции, темпы и направления её развития, нет опыта организации противотуберкулезных и лечебно-диагностических мероприятий данной категории больных. Следовательно, проблема оптимизации выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и прогнозирования распространенности сочетанной патологии в области приобретает высокую актуальность.

Цель исследования. Разработать оптимальные модели прогнозирования распространения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и совершенствования медицинской помощи лицам с сочетанной патологией.

Задачи:

1. Провести анализ контингента больных сочетанной инфекцией за период с 2002 по 2007 год и разработать модели прогнозирования распространенности двойной патологии в Кемеровской области.

2. Определить особенности выявления и течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с первичной регистрацией туберкулеза, ВИЧ-инфекции или обеих инфекций одновременно.

3. Выделить группы риска по развитию туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом.

4. Разработать модели определения первичности развития одной из инфекций для формирования тактики ведения больных сочетанной патологией.

Научная новизна работы. Впервые в условиях области с высокой заболеваемостью сочетанной инфекцией разработаны модели для определения прогноза распространения сочетанного заболевания.

Установлено, что у больных в группах с первичной регистрацией ВИЧ-инфекции (ВИЧ/ТБ) и обеих инфекций одновременно (ТБ=ВИЧ) чаще наблюдается нетипичное течение туберкулеза (высокий удельный вес тяжелого остро прогрессирующего, генерализованного, на фоне более редкого бактериовыделения, распада и поздних стадий ВИЧ-инфекции) и его своевременная диагностика при использовании традиционных методов часто затруднена. В свою очередь, у больных с первоначальным выявлением туберкулеза и последующей регистрацией ВИЧ-инфекции (группа ТБ/ВИЧ) преобладали ранние стадии ВИЧ-инфекции и типичное течение туберкулеза без особенностей его диагностики.

Определены группы риска по развитию туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом.

Созданы модели определения первичности развития одной из инфекций для формирования тактики ведения больных и определения прогноза двойной инфекции.

Практическая значимость исследования. Результаты проведенного исследования позволяют в Кемеровской области:

– прогнозировать распространенность двойной инфекции для определения потребности в кадрах и ресурсах (количественный фонд, лабораторно-диагностическое оборудование, медикаменты и т. д.);

– дифференцированно подходить к выбору методов выявления и диагностики туберкулеза в группах с возможным первичным заболеванием туберкулезом или ВИЧ-инфекцией;

– определить группы риска по развитию туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом с целью проведения в них профилактических и диагностических мероприятий;

– установить первичность развития одной из инфекций для определения прогноза течения заболевания и тактики ведения больного.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Научный анализ эпидемиологической обстановки по туберкулезу, ВИЧ-инфекции и их сочетанию позволил провести её объективную оценку и разработать модели прогнозирования.

2. В группах с первичной регистрацией ВИЧ-инфекции (ВИЧ/ТБ) и обеих инфекций одновременно (ТБ=ВИЧ) чаще наблюдается нетипичное течение туберкулеза (высокий удельный вес тяжелого остро прогрессирующего, генерализованного и поздно диагностированного) на фоне более редкого бактериовыделения, распада и поздних стадий ВИЧ-инфекции. В группах с первоначальным выявлением туберкулеза (ТБ/ВИЧ) преобладали ранние стадии ВИЧ-инфекции и типичное течение туберкулеза.

3. Группой повышенного риска заболевания туберкулезом необходимо считать больных ВИЧ-инфекцией с длительностью заболевания 4 года и более, лиц, отметивших пребывание в местах лишения свободы, имевших контакт с бактериовыделителями, поздние стадии ВИЧ-инфекции, начало заболевания с длительным, выраженным синдромом интоксикации. Среди больных туберкулезом ВИЧ-инфекцию важно исключать при его течении до 1 года либо 4 и более лет, у лиц, отмечавших в анамнезе употребление наркотиков, пребывание в местах лишения свободы, отсутствие семьи, страдающих вирусными гепатитами, а также имеющих хроническое течение туберкулеза с обильным бактериовыделением и множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), периферическую лимфаденопатию, анемию, лимфопению, увеличение СОЭ.

4. Разработаны модели, позволяющие определять первичность развития одной из инфекций при их сочетании для формирования тактики ведения больных и определения прогноза двойной патологии.

Апробация работы. Положения диссертации изложены на 13 научно-практических форумах: III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией» (Москва, 2009), научно-практической конференции, посвященной 65-летию ГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» (Кемерово, 2008), научно-практической конференции и школе по инфекционной патологии с международным участием (Москва, 2007), IV научно-практической конференции «Ведомственная медицина: наука и практика» (Кемерово, 2006, 2007), межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Кемерово, 2007), обучающем семинаре-видеоконференции Москва–Якутск–Кемерово «Туберкулез и ВИЧ-инфекция» (Кемерово, 2007), XII областной научно-практической пульмонологической конференции (Кемерово, 2007), III Российской научной конференции с международным участием «Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера» (Новосибирск, 2006), юбилейной научной сессии, посвященной 85-летию Омской государственной медицинской академии (Омск, 2006), XI областной научно-практической пульмонологической конференции (Кемерово, 2006), межрегиональной научно-практической конференции «Социально-значимые болезни» (Кемерово, 2004), научно-практической конференции «Межведомственное взаимодействие в сфере профилактики ВИЧ-инфекции в Кемеровской области» (Кемерово, 2004).

Внедрение в практику. Используя результаты анализа эпидемиологической обстановки по сочетанию двух инфекций, разработан, утвержден и внедрен приказ Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области «Об организации профилактики, выявления, диагностики и лечения туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией» № 55 от 22.01.2009 г.

По материалам научно-исследовательской работы подготовлены «Практические рекомендации по диагностике и лечению различных клинических форм туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией» (2005 г.).

В соавторстве с научными сотрудниками Федерального государственного учреждения науки Омского научно-исследовательского института природноочаговых инфекций Роспотребнадзора, кафедр фтизиатрии и инфекционных болезней Кемеровской государственной медицинской академии разработано и внедрено в практику информационное письмо «Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе. Эпидемиология, клиника, организация профилактики, выявления и лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией» (2005 г.). Результаты работы используются врачами центров СПИД Кемеровской и Омской областей при работе с контингентом больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Публикации. Материалы диссертации опубликованы в 23 печатных работах, в том числе 1 статья – в журнале, рекомендуемом ВАК Минобразования России для публикаций основных результатов исследований.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 211 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 47 таблицами, 67 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описаний материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, содержащего 161 источник, из которых – 84 отечественных и 77 зарубежных авторов.

Личный вклад автора. Весь материал диссертации собран, обработан и проанализирован лично автором. Автор является координатором организации противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в Кемеровской области, лично осуществляет учет, мониторинг и анализ всех случаев двойной инфекции, занимается лечебно-диагностической помощью данной категории больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности научных исследований Кемеровской государственной медицинской академии. Работа выполнена в четыре этапа. Характеристика видов, источников и объектов исследований представлена в таблице 1.

Этапы, источники и объекты исследований

№ этапа	Перечень выполненных исследований	Источники исследований	Объекты исследований
I	1. Анализ динамики эпидемиологических показателей по ТБ, ВИЧИ и сочетанной патологии за период 2002 – 2007 гг. Построены прогнозные модели. 2. Изучена динамика путей инфицирования ВИЧ, стадий ВИЧИ, клинических форм ТБ, частоты фаз распада, бактериовыделения и МЛУ у впервые выявленных больных за период 2002 – 2007. Построены прогнозные модели	Учетно-отчетная документация на больных ТБ, ВИЧИ, сочетанной патологией	Зарегистрированные за период 2002 – 2007 гг. больные: ТБ – 36915 чел.; ВИЧИ – 10017 чел.; сочетанной патологией – 1099 чел., в том числе впервые выявленные за этот период больные: ТБ – 21565 чел.; ВИЧИ – 6239 чел.; сочетанной патологией – 901 чел.
II	1. Изучена структура больных по полу, возрасту, социальному статусу, характеру ТБ процесса и ВИЧИ, выраженности иммунодефицита. 2. Проведена оценка состояния выявления ТБ и длительность периодов от возможного инфицирования ВИЧ до регистрации ТБ и от выявления 1-ой инфекции до регистрации 2-ой	Учетная форма № 263 на больных сочетанной инфекцией, анкеты, истории болезни	1017 больных сочетанной инфекцией: 1 – ВИЧ/ТБ – 660 чел., 2 – ТБ/ВИЧ – 163 чел., 3 – ТБ=ВИЧ – 194 чел. и 145 больных без ВИЧ-инфекции (4 – контрольная группа) Иммунный статус у 372 из 1017 больных сочетанной инфекцией: ВИЧ/ТБ – 203 чел. (А), ТБ/ВИЧ – 65 чел. (Б), ТБ=ВИЧ – 104 чел. (С)
III	Проанализированы данные объективного обследования, клинико-лабораторных и рентгенологических проявлений заболевания у больных ТБ и сочетанной инфекцией. Выделены группы риска развития ТБ у больных ВИЧИ и ВИЧИ у больных ТБ	Анкеты, истории болезни	217 из 1017 больных сочетанной инфекцией в виде групп: I – ВИЧ/ТБ – 134 чел., II – ТБ/ВИЧ – 30 чел., III – ТБ=ВИЧ – 53 чел. и 145 больных контрольной группы
IV	Разработаны модели определения первичности развития ТБ или ВИЧИ при их сочетании для формирования тактики ведения больного и определения прогноза течения заболевания.	Учетная форма № 263, анкеты, истории болезни.	1017 больных сочетанной инфекцией в виде групп: 1 – ВИЧ/ТБ – 660 чел., 2 – ТБ/ВИЧ – 163 чел., 3 – ТБ=ВИЧ – 194 чел.

На первом этапе исследования проведено проспективное популяционное исследование на сплошном материале. Изучена динамика эпидемиологических показателей по туберкулезу, ВИЧ-инфекции и сочетанной патологии за период 2002 – 2007 гг. (распространенность, заболеваемость, смертность; процент числа умерших; процент больных ВИЧ-инфекцией среди больных туберкулезом, в том числе с впервые выявленным туберкулезом; процент больных туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией, в том числе с впервые установленной ВИЧ-инфекцией; процент больных ВИЧ-инфекцией среди умерших от прогрессирования туберкулеза, в том числе впервые выявленного; процент летальных исходов от прогрессирования туберкулеза среди умерших больных ВИЧ-инфекцией, в том числе с впервые установленной ВИЧ-инфекцией). Динамика путей инфицирования ВИЧ, стадий ВИЧ-инфекции, клинических форм туберкулеза, частоты фаз распада, бактериовыделения и МЛУ изучена у впервые выявленных больных туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и сочетанной патологией за указанный период. Построены модели прогнозирования значений эпидемиологических показателей на интересующий нас год. В качестве источника исследования использовалась учетно-отчетная документация на больных туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и сочетанным заболеванием. Объектом исследования явились зарегистрированные за период 2002 – 2007 гг. на территории области больные туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и сочетанной патологией.

На втором этапе исследования больные сочетанной инфекцией разделены на три группы в зависимости от первичности выявления одной из инфекций: ВИЧ/ТБ группа – с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией; ТБ/ВИЧ группа – впервые выявленным туберкулезом; ТБ=ВИЧ группа – с впервые выявленными обеими инфекциями одновременно. Контрольную группу составили больные туберкулезом без ВИЧ-инфекции. В указанных группах изучена структура больных по полу, возрасту, социальному статусу, частоте контакта с бактериовыделителями, клиническим формам ТБ, частоте фаз распада, бактериовыделения, МЛУ, стадиям ВИЧ-инфекции, путям заражения ВИЧ, выраженности иммунодефицита. Проведена оценка состояния выявления туберкулеза и длительность периодов от возможного инфицирования ВИЧ до регистрации туберкулеза и от выявления первой инфекции до регистрации второй.

На третьем этапе исследования у больных сочетанной инфекцией, лечившихся в отделении иммунодефицитных состояний инфекционной больницы г. Прокопьевска в 2002 – 2006 гг., и больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции (контрольная группа), получавших лечение в то же время в Областном клиническом противотуберкулезном диспансере г. Кемерово, проведено более углубленное изучение проявлений заболевания. Выделены группы риска развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом.

Результатом четвертого этапа исследования явилась разработка моделей определения первичности развития туберкулеза или ВИЧ-инфекции при их сочетании для формирования тактики ведения больного и определения прогноза течения заболевания.

Методы исследования, использованные в работе: клиничко-лабораторные, рентгенологические, иммунологические, морфологические, эпидемиологические, статистические.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным методикам с использованием программного обеспечения «Microsoft Excel 2007», пакета Statistica. Для построения тенденции изменения изученных показателей во времени применялся линейный и нелинейный однофакторный регрессионный анализ. Для выявления различий в изученных группах применялись: критерий Колмогорова-Смирнова, дисперсионный анализ, χ^2 -критерий в таблицах сопряженности, вычисление достоверного коэффициента (t) с оценкой вероятности по функции распределения Стьюдента, средняя арифметическая, стандартная ошибка средней, среднее квадратичное отклонение (σ). Для разработки моделей определения первичности развития туберкулеза или ВИЧ-инфекции при их сочетании применялся дискриминантный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В ходе исследования изучена динамика 56 эпидемиологических показателей по ВИЧ-инфекции, туберкулезу и их сочетанию за шесть лет (2002 – 2007 гг.). Установлено, что в Кемеровской области распространенность сочетанной инфекции среди больных туберкулезом за изученный период увеличилась в 10,8 раза, а среди умерших от туберкулеза – в 14 раз (в том числе

от впервые выявленного – в 18,5 раза). В свою очередь, среди больных ВИЧ-инфекцией в области доля пациентов с туберкулезом возросла в 3,5 раза, в структуре умерших – в 10,2 раза (в том числе с впервые установленной ВИЧ-инфекцией в 7 раз). Построены модели прогноза эпидемиологической ситуации, с помощью которых рассчитаны прогнозные значения показателей на 2008 г. Работоспособность моделей определяли при сравнении полученных результатов с официальными отчетными данными за 2008 г. и расчете ошибки аппроксимации. При значении ошибки 15 % и меньше модель считали работоспособной. На рис. 1 показана динамика доли выявленных больных туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией.

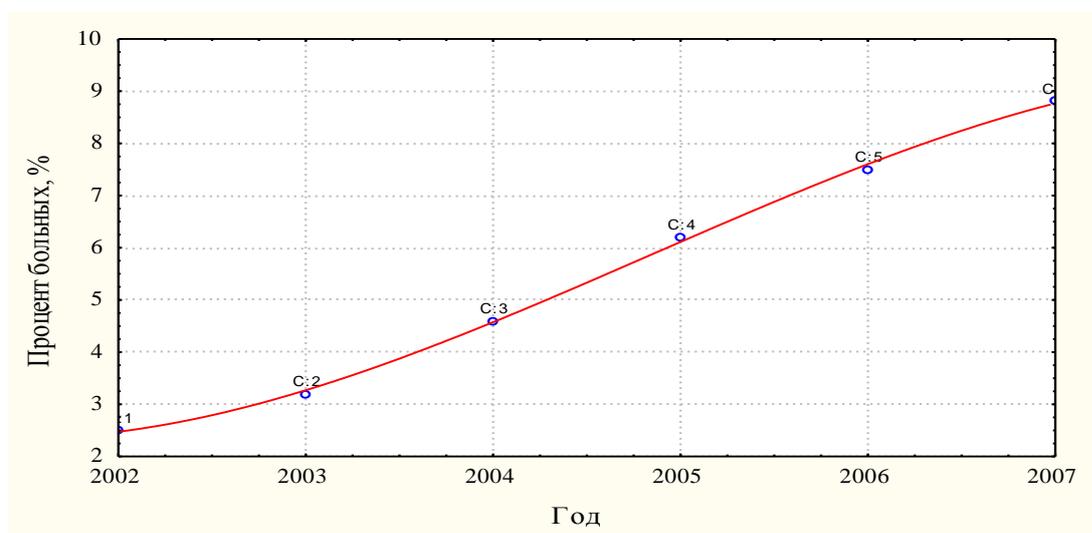


Рис. 1. Доля больных туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией с 2002 по 2007 г.

С учетом темпов динамики показателей построена модель определения прогнозных значений: «Доля больных туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией» = $(3,5238095) + (-1,682275) \cdot (t - 2000) + (0,6714286) \cdot (t - 2000)^2 + (-0,0462963) \cdot (t - 2000)^3$. Коэффициент корреляции = 0,999, коэффициент детерминации = 0,999, t – год.

Рассчитали прогнозное значение показателя на 2008 г: $(3,5238095) + (-1,682275) \cdot (2008 - 2000) + (0,6714286) \cdot (2008 - 2000)^2 + (-0,0462963) \cdot (2008 - 2000)^3 = 9,5 \%$.

По данным официального отчета этот показатель в 2008 г. составил 9 %. Ошибка аппроксимации = $(9 - 9,5) / 9 \cdot 100 = 6 \%$

Таким образом, полученное значение существенно не отличалось от фактического показателя официального отчета за указанный период, а ошибка аппроксимации составила менее 15 %. Данная модель продемонстрировала хорошую работоспособность и может быть использована для расчета прогнозных значений показателя на интересующий нас год. Подобные модели разработаны для 56 изученных эпидемиологических показателей, большинство моделей – 73 % (41 из 56) – демонстрировали хорошую работоспособность. Использование этих моделей позволяет получать прогнозные значения показателей для определения путей воздействия на эпидемиологический процесс с целью его улучшения.

Проведен сравнительный анализ особенностей течения заболевания в группах ВИЧ/ТБ, ТБ/ВИЧ и ТБ=ВИЧ (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительный анализ особенностей течения заболевания
в группах ВИЧ/ТБ, ТБ/ВИЧ и ТБ=ВИЧ**

Изученный признак	Частота регистрации признака у больных в группах, абс. (%)			Уровень значимости различий между группами		
	ВИЧ/ТБ (n = 660)	ТБ/ВИЧ (n = 163)	ТБ=ВИЧ (n = 194)	1 и 2	1 и 3	2 и 3
Первые острые проявления заболевания	50 (37,3)	2 (6,7)	10 (18,9)	0,001	0,009	0,005
Умеренный и выраженный синдром интоксикации	121 (90,3)	21 (69,9)	45 (84,9)	0,0018	–	0,05
Диссеминированный ТБ легких	108 (16,4)	11 (6,8)	26 (13,4)	0,0009	–	0,0212
ТБ с поражением 4 - 6 органов	26 (3,9)	2 (1,2)	10 (5,2)	0,005	–	0,0225
ТБ выявлен на вскрытии	24 (3,6)	0	1 (0,5)	-	–	-
Бактериовыделение (+)	445 (67,4)	134 (82,2)	134 (69,1)	0,0001	–	0,0023
Полости распада (+)	244 (37,0)	119 (73,0)	114 (58,8)	0,00001	0,00001	0,0026
Поздние стадии ВИЧИ	295 (44,7)	37 (22,7)	80 (41,2)	0,004	–	0,035

Сравнительный анализ особенностей течения заболевания в группах ВИЧ/ТБ, ТБ/ВИЧ и ТБ=ВИЧ показал, что у больных с первичной регистрацией ВИЧ-инфекции (ВИЧ/ТБ) или обеих инфекций одновременно (ТБ=ВИЧ) чаще, чем у пациентов с первичным выявлением туберкулеза (ТБ/ВИЧ), наблюдались первые острые проявления заболевания с умеренным и выраженным синдромом интоксикации, диссеминированный туберкулез легких, туберкулез, выявленный на вскрытии с поражением 4 – 6 органов, и поздние стадии ВИЧ-инфекции. В то же время в этих же группах реже, чем в группе с первичным выявлением туберкулеза (ТБ/ВИЧ), диагностировали бактериовыделение и туберкулез с распадом легочной ткани. При этом в группе ВИЧ/ТБ первые острые проявления заболевания наблюдались чаще, чем в других группах, а полости распада в легочной ткани – реже.

Анализ полученных в работе особенностей группы с первичным выявлением ВИЧ-инфекции (ВИЧ/ТБ) позволил выделить набор факторов риска развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (табл. 3).

Таблица 3

Группы риска по заболеванию туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией (ВИЧ/ТБ)

Фактор риска	Доля больных группы ВИЧ/ТБ, имевших данный признак, % (абс.)
ВИЧ-анамнез четыре года и более	62,4 % (412 из 660)
Контакт с бактериовыделителем	39,1 % (258 из 660)
Пребывание в местах лишения свободы	40,8 % (269 из 660)
Поздние стадии ВИЧ-инфекции	44,7 % (295 из 660)
Первые острые проявления заболевания	37,3 % (50 из 134)
Выраженный синдром интоксикации	47,7 % (64 из 134)

Длительность ВИЧ-инфицирования до развития туберкулеза 4 года и более, имевшая место почти у 2/3 больных группы ВИЧ/ТБ, а также контакт с бактериовыделителем, пребывание в местах лишения свободы, поздние стадии ВИЧ-инфекции, первые острые проявления заболевания и выраженный синдром интоксикации, наблюдавшиеся в 37 % - 48 % случаев, можно рассматривать как факторы риска развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

В свою очередь, среди больных туберкулезом выделены группы риска по заболеванию ВИЧ-инфекцией (табл. 4).

Таблица 4

Группы риска по заболеванию ВИЧ-инфекцией среди больных туберкулезом (ТБ/ВИЧ)

Фактор риска	Доля больных группы ТБ/ВИЧ, имевших данный признак, % (абс.)
Длительность туберкулезного анамнеза 4 – 6 лет	41,1 % (67 из 163)
Приём наркотиков	85,9 % (140 из 163)
Пребывание в местах лишения свободы	70,6 % (115 из 163)
Отсутствие своей семьи	77,9 % (127 из 163)
Рецидив ТБ	41,1 % (67 из 163)
Хроническое течение ТБ	33,1 % (54 из 163)
Бактериовыделение	82,2 % (134 из 163)
ТБ с МЛУ из бактериовыделителей	49,3 % (66 из 134)
Хронические вирусные гепатиты	90 % (27 из 30)
Периферическая лимфаденопатия	93,3 % (28 из 30)
Анемия	83,3 % (25 из 30)
Лимфопения	40,0 % (12 из 30)
Увеличение СОЭ	100 % (30 из 30)

Большинство больных (от 71 % до 100 %) в группе с первичным выявлением туберкулеза (ТБ/ВИЧ) принимали наркотики, пребывали в местах лишения свободы, не имели своей семьи, выделяли микобактерии туберкулеза, страдали хроническими вирусными гепатитами, при объективном исследовании обнаруживали периферическую лимфаденопатию, а в клиническом анализе крови анемию и увеличение СОЭ. Кроме того, более 1/3 больных этой группы (от 33,1 % до 93,3 %) имели длительность туберкулезного анамнеза 4 – 6 лет, рецидив туберкулеза или его хроническое течение с множественной лекарственной устойчивостью и лимфопению в анализе крови. Таким образом, представленный набор факторов у больных туберкулезом является группой риска по развитию ВИЧ-инфекции.

Для разработки моделей определения первичности развития туберкулеза или ВИЧ-инфекции в случае их сочетания использовался дискриминантный

анализ и результаты проведенных в работе исследований. Больные групп ВИЧ/ТБ, ТБ/ВИЧ и ТБ=ВИЧ разделены по трём группам факторов:

1 – социальные факторы и условия выявления туберкулеза, 2 – характер течения туберкулеза и ВИЧ-инфекции, 3 – клинико-лабораторные и рентгенологические. По всем трем группам факторов пациенты с первичной регистрацией ВИЧ-инфекции (ВИЧ/ТБ) и одновременным выявлением обеих инфекций (ТБ=ВИЧ) были схожи, а с первичным выявлением туберкулеза (ТБ/ВИЧ) отличались от них.

Разработка моделей определения принадлежности нового случая сочетанной инфекции к ТБ/ВИЧ или двум другим группам проводилась в три этапа. На первом этапе выделены наиболее значимые факторы (дискриминантные переменные), с помощью которых проведено разделение групп больных. На втором этапе построены классификационные функции, с помощью которых описаны группы и представлены коэффициенты этих функций для каждого фактора. На третьем этапе, используя коэффициенты классификационных функций, построены регрессионные модели для каждой группы пациентов, по которым можно прогнозировать принадлежность нового случая сочетанной инфекции к одной из выделенных групп.

Модель для расчета принадлежности к группе ТБ/ВИЧ на примере социальных факторов и выявления туберкулеза: $-6,36507 + 1,53334 \cdot X_1 + 2,22622 \cdot X_2 + 4,20251 \cdot X_3 + 3,68061 \cdot X_4 + 1,66880 \cdot X_5 + 1,00165 \cdot X_6 + 4,77549 \cdot X_7 + 5,29174 \cdot X_8 + 3,16674 \cdot X_9$ и модель для расчета принадлежности к двум другим группам (ТБ=ВИЧ и ВИЧ/ТБ): $-7,77191 - 0,00243 \cdot X_1 + 0,38389 \cdot X_2 + 2,07323 \cdot X_3 + 2,93717 \cdot X_4 + 2,51712 \cdot X_5 + 0,32851 \cdot X_6 + 4,21639 \cdot X_7 + 5,77548 \cdot X_8 + 3,54675 \cdot X_9$.

Больной будет принадлежать к той группе, модельное значение которой наибольшее. Аналогичные модели разработаны для двух других групп факторов: характер течения туберкулеза и ВИЧ-инфекции, клинико-лабораторные и рентгенологические проявления заболевания.

Например, больной инвалид, пребывал в местах лишения свободы, принимает наркотики, не имеет своей семьи, туберкулез выявлен в противотуберкулезной службе по контакту с другом бактериовыделителем. В табл. 5 наличие фактора отмечено «1», а его отсутствие «0».

Портрет больного на примере социальных факторов и выявления туберкулеза

Факторы	Наличие фактора
Наличие инвалидности (X1)	1
Пребывание в местах лишения свободы (X2)	1
Прием наркотиков (X3)	1
Отсутствие своей семьи (X4)	1
Контакт с бактериовыделителями (друзья) (X5)	1
Выявление ТБ по обращению к врачам общей лечебной сети (X6)	0
Выявление ТБ в противотуберкулезной службе по контакту (X7)	1
Выявление ТБ в анти-СПИД службе при обращении к врачам с жалобами (X8)	0
Выявление ТБ в местах лишения свободы (X9)	0

В разработанных моделях коэффициенты классификационных функций (X1 – X9) заменены на «0» или «1» и рассчитаны значения классификационных функций. Для ТБ/ВИЧ группы оно составило:

$-7,77191 + 1,53334 \cdot 1 + 2,22622 \cdot 1 + 4,20251 \cdot 1 + 3,68061 \cdot 1 + 1,66880 \cdot 1 + 1,00165 \cdot 0 + 4,77549 \cdot 1 + 5,29174 \cdot 0 + 3,16674 \cdot 0 = 10,3$, а для двух других групп (ВИЧ/ТБ и ТБ=ВИЧ): $-6,36507 - 0,00243 \cdot 1 + 0,38389 \cdot 1 + 2,07323 \cdot 1 + 2,93717 \cdot 1 + 2,51712 \cdot 1 + 0,32851 \cdot 0 + 4,21639 \cdot 1 + 5,77548 \cdot 0 + 3,54675 \cdot 0 = 5,8$.

Следовательно, вероятность принадлежности больного к группе ТБ/ВИЧ значительно выше, чем к двум другим. Установление принадлежности данного больного к одной из выделенных групп определяет дальнейшую тактику его ведения и прогноз заболевания.

Таким образом, основными результатами проведенного диссертационного исследования являются:

1. Разработаны модели прогнозирования эпидемиологической ситуации по сочетанной инфекции с целью её улучшения.
2. Определены особенности выявления и течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с первичной регистрацией туберкулеза, ВИЧ-инфекции или обеих инфекций одновременно.

3. Выделены группы риска по развитию туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом.

4. Разработаны модели определения первичности развития одной из инфекций для формирования тактики ведения больных и определения прогноза двойной инфекции.

ВЫВОДЫ

1. В Кемеровской области распространенность сочетанной инфекции среди больных туберкулезом за период 2002 – 2007 гг. увеличилась в 10,8 раза, а среди умерших от туберкулеза – в 14 раз (в том числе от впервые выявленного – в 18,5 раза). В свою очередь, среди больных ВИЧ-инфекцией в области доля пациентов с туберкулезом возросла в 3,5 раза, в структуре умерших – в 10,2 раза (в том числе с впервые установленной ВИЧ-инфекцией в 7 раз). С помощью регрессионного анализа показателей эпидемиологической обстановки построены модели её прогнозирования.

2. Основными проявлениями двойного заболевания у больных с первичным выявлением ВИЧ-инфекции или обоих заболеваний одновременно (группы ВИЧ/ТБ и ТБ=ВИЧ) явились: выраженная интоксикация, генерализация туберкулезного процесса при снижении частоты фаз распада и бактериовыделения на фоне поздних стадий ВИЧ-инфекции. Использование только традиционных методов обследования в этих группах способствовали поздней диагностике туберкулеза и его быстрому прогрессированию.

3. В случае заражения ВИЧ-инфекцией больных туберкулезом (группа ТБ/ВИЧ) сочетанное заболевание характеризовалось типичным течением туберкулеза с преобладанием ранних стадий ВИЧ-инфекции. Основным отличием этой группы от больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции явилась более частая регистрация фиброзно-кавернозного туберкулеза, бактериовыделения, множественной лекарственной устойчивости, поликаверноза.

4. Для профилактики и раннего выявления сочетанной инфекции выделены группы риска по развитию туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом. К группам высокого риска развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией следует относить: больных ВИЧ-инфекцией при её течении 4 года и более, имевших в анамнезе контакт с бактериовыделителями, пребывание в местах лишения свободы, на

поздних стадиях ВИЧ-инфекции, с длительным, выраженным синдромом интоксикации. Среди больных туберкулезом ВИЧ-инфекцию важно исключать при его течении 4 – 6 лет, у лиц, отмечавших в анамнезе употребление наркотиков, пребывание в местах лишения свободы, не имеющих семьи, с выявленными хроническими вирусными гепатитами, а также имеющих хроническое течение туберкулеза с обильным бактериовыделением и множественной лекарственной устойчивостью, рецидив туберкулеза, периферическую лимфаденопатию, анемию, лимфопению и увеличение СОЭ.

5. Разработанный при помощи дискриминантного анализа комплекс наиболее информативных факторов, входящих в состав моделей, позволяет определять первичность развития одного из заболеваний для установления тактики ведения больного, прогноза течения двойной инфекции и совершенствования медицинской помощи данной категории больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные в ходе работы регрессионные модели предлагается использовать для расчета прогноза распространенности сочетанной инфекции на территории области и для определения потребности в кадрах и ресурсах (кочный фонд, лабораторно-диагностическое оборудование, медикаменты и т.д.).

2. При подозрении на туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией (группы ВИЧ/ТБ и ТБ=ВИЧ) тактику обследования и ведения больных определять с учетом высокой вероятности нетипичного течения туберкулеза на фоне поздних стадий ВИЧ-инфекции и наряду с традиционными методами диагностики использовать углубленные.

3. В группах повышенного риска развития туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией (течение ВИЧ-инфекции 4 года и более, контакт с бактериовыделителями, пребывание в местах лишения свободы, поздние стадии ВИЧ-инфекции, длительный, выраженный синдром интоксикации) следует осуществлять комплекс общепринятых мероприятий, направленных на его предупреждение и своевременное выявление.

4. В свою очередь в группах повышенного риска развития ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом (течение заболевания 4–6 лет, употребление наркотиков в анамнезе, пребывание в местах лишения свободы, отсутствие семьи, хронические вирусные гепатиты, хроническое течение туберкулеза с обильным бактериовыделением и множественной лекарственной устойчивостью, рецидив туберкулеза, периферическая лимфаденопатия, анемия, лимфопения и увеличение СОЭ) предлагается профилактическая работа по заболеванию ВИЧ-инфекцией.

5. Используя модели определения первичности развития одной из инфекций, формировать тактику ведения больных. Особого внимания требуют больные с первичным выявлением ВИЧ-инфекции (группа ВИЧ/ТБ) и одновременной диагностикой обеих инфекций (группа ТБ=ВИЧ), для которых следует предусмотреть проведение своевременной антиретровирусной терапии, обследование на вторичные заболевания ВИЧ-инфекции и их лечение, плохую переносимость комбинированного лечения, её осложнения, интенсивное и длительное лечение туберкулеза с учетом высокой вероятности множественной лекарственной устойчивости.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Макашева Е. В., Конончук О. Н., Аксенова В. Я., Иванова Н. И., Черных Е. Р., Копылова И. Ф., Сафонов А. Д. Клинико-иммунологические проявления туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Кемеровской области // Проблемы туберкулеза и болезней легких (перечень ВАК). – 2007. – № 6. – С. 59-62, автора – 0,08 п.л.

2. Сафонов А. Д., Копылова И. Ф., Конончук О. Н., Краснов А. В., Матущенко А. А., Шулькина Е. К. Анализ эпидемиологических особенностей сочетанной формы туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территориях, существенно отличающихся уровнем пораженности населения вирусом иммунодефицита человека // Омский научный вестн. – 2006. – № 3 (37), ч. III, прил. – С. 228-234, автора – 0,15 п.л.

3. Конончук О. Н. Течение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от первичности выявления одной из инфекций // Омский научный вестник. – 2009. – № 1 (84), прил. – С. 40-45, автора – 0,75 п.л.

4. Конончук О. Н., Макашева Е. В., Аксенова В. Я., Копылова И. Ф., Краснов А. В. Течение туберкулезного процесса у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от поражения иммунной системы (CD4-лимфоцитов) в Кузбассе // Русский журнал СПИД, рак и общественное здоровье. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 62-63, автора – 0,05 п.л.

5. Конончук О. Н., Копылова И. Ф., Краснов А. В., Иванова Н. И., Жарова Н. А. Клинико-лабораторные и рентгенологические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Русский журнал СПИД, рак и общественное здоровье. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 20, автора – 0,03 п.л.

6. Конончук О. Н., Копылова И. Ф., Иванова Н. И. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в Кемеровской области // Вестн. Кузбасского научного центра. – 2007. – Вып. № 5, прил. – С. 293-294, автора – 0,09 п.л.

7. Конончук О. Н. Эпидемиологическая характеристика сочетанных форм туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Кемеровской области // Актуальные вопросы медицины и новые технологии – 2006: сб. науч. ст., посвящ. конф. им. акад. Б. С. Гракова. – Красноярск, 2006. – С. 136-140, автора – 0,63 п.л.

8. Иванова Н. И., Аксенова В. Я., Конончук О. Н. Туберкулез – СПИД-индикаторное заболевание у ВИЧ-инфицированных в Кузбассе // Развитие международного сотрудничества в области изучения инфекционных заболеваний: материалы международной конф. – Новосибирск, 2004. – С. 144-145, автора – 0,09 п.л.

9. Конончук О. Н., Копылова И. Ф., Макашева Е. В., Иванова Н. И.. Степень иммунодефицита у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез, СПИД, вирусные гепатиты и проблемы безопасности крови: материалы II Российско-Германской конференции форума Коха-Мечникова. – Томск, 2007. – С. 100, автора – 0,04 п.л.

10. Конончук О. Н., Аксенова В. А., Иванова Н. И., Копылова И. Ф. Сравнительный анализ проявлений туберкулеза как сопутствующего ВИЧ-инфекции заболевания и как ее осложнения // Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера : материалы III Рос. науч. конф. с международным участием. – Новосибирск, 2006. – С. 147-148, автора – 0,07 п.л.

11. Сафонов А. Д., Копылова И. Ф., Конончук О. Н., Краснов А. В., Матущенко А. А., Шулькина Е. К. Эпидемиологические аспекты туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией/СПИДом, на территориях с различными уровнями инфицированности населения ВИЧ // Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней: сб. тез. VII Рос. съезда инфекционистов. – Нижний Новгород, 2006. – С. 232, автора – 0,02 п.л.

12. Копылова И. Ф., Конончук О. Н. Характеристика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в условиях его эпидемии // Туберкулез в России год 2007 : материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 367-368, автора – 0,13 п.л.

13. Конончук О. Н., Копылова И. Ф., Иванова Н. И. Состояние выявления и профилактики туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных в Кемеровской области // IX специализированная выставка-ярмарка «Мединтекс»: тезисы науч.-практ. конф. – Кемерово, 2007. – С. 96-98, автора – 0,13 п.л.

14. Конончук О. Н., Копылова И. Ф., Логинова Н. С. Анализ результатов вскрытия умерших больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Научно-практическая конференция и школа по инфекционной патологии с международным участием: сб. науч. тр. – М., 2007 г. – С. 59-60, автора – 0,09 п.л.

15. Конончук О. Н., Копылова И. Ф. Оценка эффективности и ранних исходов лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией: материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (бюл. №7). – М., 2009. – С. 41-44, автора – 0,25 п.л.

16. Конончук О. Н., Макашева Е. В., Аксенова В. Я. Особенности течения туберкулезного процесса при инфицировании вирусом иммунодефицита человека // Социально-значимые болезни : материалы межрегион. науч.-практ. конф. – Кемерово, 2004. – С. 95-97, автора – 0,13 п.л.

17. Конончук О. Н., Копылова И. Ф., Аксенова В. Я., Иванова Н. И., Жарова Н. А. Проблемы сочетанных форм ВИЧ-инфекции и туберкулеза в Кузбассе // Межведомственное взаимодействие в сфере профилактики ВИЧ-инфекции в Кемеровской области : материалы обл. науч.-практ. конф. – Кемерово, 2004. – С. 49-52, автора – 0,1 п.л.

18. Конончук О. Н., Макашева Е. В., Аксенова В. Я., Копылова И. Ф., Краснов А. В. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в зависимости от поражения иммунной системы // Медицина в Кузбассе. – 2005. – Спецвып. № 4. – С. 46-47, автора – 0,05 п.л.

19. Конончук О. Н. Клинико-лабораторные и рентгенологические проявления туберкулеза как сопутствующего ВИЧ-инфекции заболевания и как ее осложнения // Медицина в Кузбассе. – 2006. – Спецвып. № 3. – С. 75, автора – 0,13 п.л.

20. Конончук О. Н. Боровик В. Я., Копылова И. Ф., Ханин А. Л., Чернов М. Т. Система противотуберкулезных мероприятий среди ВИЧ-инфицированных в Кемеровской области // Медицина в Кузбассе. – 2006. – Спецвып. № 4. – С. 208-209, автора – 0,09 п.л.

21. Копылова И. Ф., Конончук О. Н., Аксенова В. Я. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Кемеровской области // Медицина в Кузбассе. – 2006. – Спецвып. № 4. – С. 209-210, автора – 0,09 п.л.

22. Конончук О. Н. Выявление туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных // Медицина в Кузбассе. – 2007. – Спецвып. № 2. – С. 95-96, автора – 0,25 п.л.

23. Конончук О. Н., Копылова И. Ф. Эпидемиологическая обстановка по сочетанию туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в Кемеровской области в динамике / О. Н. Конончук, И. Ф. Копылова // Медицина в Кузбассе. – 2008. – Спецвып. № 8. – С. 12-13, автора – 0,13 п.л.