

ИРКУТСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ – ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Егорова Юлия Олеговна

**РЕЦИДИВЫ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ
ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.26. Фтизиатрия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Зоркальцева Елена Юльевна

Иркутск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	18
1.1 Проблема туберкулеза в мире.	18
1.2 ВИЧ-инфекция и туберкулез в Российской Федерации.	23
1.3 Проблема рецидивов туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции.	3
1.4 Характеристика лекарственной устойчивости и особенности клинических проявлений у больных с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.	43
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	54
2.1 Материал исследования.	54
2.2 Методы исследования.	62
2.3 Ожидаемые результаты.	65
ГЛАВА 3 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗУ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ В 2010–2022 гг.	66
ГЛАВА 4 ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.	77
ГЛАВА 5 ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.	86
5.1 Социальная характеристика пациентов с рецидивами туберкулеза.	87
5.2 Клиническая структура рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.	90
5.3 Характеристика лекарственной устойчивости при рецидивах туберкулеза.	94
5.4 Характеристика рецидивов туберкулеза у пациентов без ВИЧ-инфекции.	96
5.5 Исходы рецидивов туберкулеза у пациентов с коинфекцией ВИЧ и туберкулез и у пациентов с рецидивами без ВИЧ-инфекции.	103
ГЛАВА 6 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА ТУБЕРКУЛЕЗА У	

ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.	110
6.1 Формирование математической модели для прогнозирования исхода туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.	110
6.2 Call-центр как метод для улучшения показателей эффективности лечения.	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	122
ВЫВОДЫ.	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	133
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	135
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Анкета 1 для пациента с ВИЧ-инфекцией и рецидивом ТБ.	161
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Анкета 2 для пациента с ВИЧ-инфекцией и впервые выявленным ТБ.	164
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Тестирование разработанной прогностической модели на 18 пациентах.	166
ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное) Коэффициенты линейных классификационных функций для 18 пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, для прогнозирования исхода заболевания.	167

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Туберкулез (ТБ) рассматривается как глобальная проблема здравоохранения во всем мире. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения около трети человеческой популяции инфицировано *Mycobacterium tuberculosis* [130; 161].

После периода снижения основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в России и стабилизации их в середине 1980-х годов, началось постепенное ухудшение ситуации, наиболее неблагоприятный период пришелся на 1990-е годы. Тенденции к замедлению роста заболеваемости удалось достичь к 2000–2001 гг. [118; 142].

Одной из причин неблагоприятной эпидемиологической ситуации по туберкулезу является значительное увеличение распространения ВИЧ-инфекции [27; 130; 144; 157; 174].

В России эпидемиологическая ситуация по туберкулезу постепенно улучшается, динамика основных показателей по туберкулезу благоприятная. Показатель заболеваемости туберкулезом постоянного населения, не инфицированного ВИЧ, в 2020 г. составил 32,4 на 100 000 населения, что ниже минимального показателя, который регистрировался в России в 1991 г., когда ВИЧ-инфекция не оказывала влияния на ситуацию по туберкулезу в стране (34,0 на 100 000 населения) [93].

В перспективе на эпидемический процесс будет отрицательно влиять эпидемия ВИЧ-инфекции с ростом числа и доли пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, а также рост доли пациентов с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. ВИЧ-инфекция не позволит существенно снизить показатель заболеваемости туберкулезом и может привести к росту летальности пациентов с туберкулезом в ряде субъектов Российской Федерации [77; 78; 79].

Наиболее низкие уровни заболеваемости туберкулезом ВИЧ-положительных лиц в 2017 г. регистрировались в Центральном (1040,5 на 100 000

ВИЧ-позитивных) и Северо-Западном (950,5 на 100 000) федеральных округах (ФО) Российской Федерации, а самые высокие – в Сибирском (2620,6 на 100 000) и Дальневосточном (2050,6 на 100 000) ФО, как и среди населения с ВИЧ-негативным статусом: Центральный ФО – 21,2; Северо-Западный ФО – 21,2; Сибирский ФО – 55,3; Дальневосточный ФО – 70,4 на 100 000 населения [77; 101].

Особенно тревожной по распространению ВИЧ-инфекции была и остаётся ситуация в Сибирском федеральном округе. В частности, Иркутская область занимает одно из лидирующих мест федерального антирейтинга среди наиболее пораженных ВИЧ-инфекцией субъектов Российской Федерации.

В 2019 г. на территории Иркутской области зарегистрировано 1904,4 живущих с ВИЧ-инфекцией лиц на 100 000 населения, что значительно превышает общероссийский показатель распространенности ВИЧ-инфекции [100]. В 2020 г. зарегистрировано 1890 лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией. Эпидемиологическое неблагополучие, связанное со значительным распространением ВИЧ-инфекции в Иркутской области, способствует росту сочетанной патологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Это серьезная проблема для здравоохранения региона.

Несмотря на снижение общей заболеваемости туберкулезом, растет доля пациентов с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных в Иркутской области [94]. Учитывая социальный статус больных туберкулезом, велика вероятность развития рецидива туберкулеза на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции, так как снижение количества CD4-лимфоцитов и их функциональных свойств, постепенно развивающееся при ВИЧ-инфекции, обуславливает снижение специфического иммунитета, приводящее к утрате способности организма сопротивляться микобактериям туберкулеза [59; 95; 129].

Среди причин развития рецидивов туберкулеза, особенно ранних, можно выделить низкую приверженность к лечению, неоднократные отрывы от лечения, нерегулярность обследования, наличие множественной лекарственной устойчивости возбудителя, достоверный контакт с источником туберкулезной

инфекции [105; 111].

Еще одной проблемой является частое сочетание ВИЧ-инфекции и множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ), в случаях повторного лечения туберкулеза риски развития лекарственной устойчивости микобактерий (ЛУ) увеличиваются [68; 88; 150]. Механизмы формирования ЛУ у больных ВИЧ-инфекцией обсуждаются в мировой литературе. В качестве причин ее приобретения названы: синдром мальабсорбции, приводящий к плохому всасыванию противотуберкулезных препаратов, нерегулярность приема препаратов, иммуносупрессия, лечение других инфекций, отсутствие антиретровирусной терапии [35].

По данным ВОЗ, Российская Федерация (РФ) занимает третье место в списке стран с наибольшим числом больных туберкулезом с МЛУ МБТ (38000, ДИ 30000–45000) [14].

ЛУ имеет не только клиническое значение, связанное с увеличением продолжительности лечения дорогостоящими препаратами, вызывающими серьезные побочные реакции, но и крайне важное эпидемиологическое значение [4; 68; 150].

Таким образом, в последние годы наметилась тенденция к снижению основных эпидемиологических индикаторов, однако эпидемиологической напряженности способствуют значительный резервуар туберкулезной инфекции, высокая распространенность ВИЧ-инфекции и часто встречающаяся МЛУ МБТ. При сочетании ряда факторов пациенты с ВИЧ-инфекцией и перенесенным ТБ являются группой риска по возникновению рецидива. Проблема рецидивов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией остается недостаточно изученной и представляет научный интерес. Иркутская область оказалась в числе регионов, которые первыми столкнулись с сочетанной патологией ТБ и ВИЧ-инфекции, в настоящее время нередко регистрируются рецидивы туберкулеза у этой категории пациентов, поэтому необходимость в изучении факторов риска рецидивов и их исходов является актуальной в настоящее время.

Степень разработанности темы диссертации

В настоящее время имеются научные работы, отражающие основные факторы риска рецидива туберкулеза [6; 7; 12; 13].

Хазова Е. Ю. (2012) указывает в качестве факторов неблагоприятного исхода туберкулеза социальную дефектность, употребление наркотиков, низкое качество здоровья (наличие вирусных гепатитов, ХОБЛ) [135].

Олейник А. Ф. (2017) доказала, что длительность течения ВИЧ – инфекции (более 8 лет) до начала антиретровирусной терапии (АРТ) является независимым фактором риска развития иммунологической неэффективности среди пациентов, начавших прием антиретровирусных препаратов с уровня CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл; а также показала зависимость между величиной индекса коморбидности пациента (Charlson) и риска развития иммунологической неэффективности АРТ [87].

В исследовании Ивановой О. Г. (2019) был произведен анализ факторов, значимо связанных с неблагоприятным течением ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, установлены предикторы: активное потребление инъекционных наркотиков; распространенность процесса с поражением двух и более долей легких; туберкулез центральной нервной системы (ЦНС); МЛУ МБТ; дефицит массы тела; наличие активной инфекции вируса Эбштейн-Барра; наличие других вторичных заболеваний на момент выявления ТБ; величина вирусной нагрузки более 100000 РНК-копий ВИЧ/мл на момент выявления ТБ; величина индекса коморбидности Charlson более 8 баллов; отсутствие АРТ; наличие осложнений АРТ; наличие лекарственного гепатита; преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза [51].

Плиева С. Л. (2017) доказала, что ранние рецидивы отличаются от впервые выявленного туберкулеза органов дыхания (ТОД) большей долей бактериовыделения (64,8 % против 47,4 %) и МЛУ МБТ (19,4 % против 13,9 %). В структуре клинических форм поздних рецидивов большой удельный вес фиброзно-кавернозного туберкулеза (7,2 % против 1,3 %) и цирротического туберкулеза легких (6,0 % против 0,5 %). В исследовании также доказано, что

основным прогностическим признаком как ранних, так и поздних рецидивов туберкулеза является МЛУ МБТ [99].

Аллилуев А. С. (2021) выявил основные факторы риска рецидива туберкулеза с МЛУ после эффективного курса химиотерапии, такими факторами являлись инвалидность по соматическим заболеваниям (ОШ = 4,82; 95 % ДИ 2,13–10,90); пенсионный возраст (ОШ = 2,86; 95 % ДИ 1,14–7,20); повторное лечение (ОШ = 5,60; 95 % ДИ 2,59–12,11); ВИЧ-инфекция (ОШ = 19,19; 95 % ДИ 5,29–69,56); наличие психических заболеваний (ОШ = 5,85; 95 % ДИ 2,27–15,03); табакокурение (ОШ = 3,16; 95 % ДИ 1,08–9,20), доказал что частота возникновения рецидивов после успешного лечения в последующие 5 лет равна 10,1 % и в большинстве случаев (77,1 %) туберкулез повторно возникает в течение первых трех лет наблюдения. Разработал прогностическую модель рецидива МЛУ туберкулеза) [7].

Существует мало данных об исходах рецидивов туберкулеза у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ, отсутствуют прогностические модели исхода рецидивов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования

Выявить причины, охарактеризовать течение, клинические проявления рецидивов туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией и разработать методику прогнозирования исхода туберкулеза у этой категории больных.

Задачи исследования

1. Изучить эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу, ВИЧ-инфекции, сочетанной патологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территории Иркутской области.
2. Изучить клинические проявления туберкулеза и факторы, негативно влияющие на приверженность к лечению у пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.
3. Изучить клинические проявления рецидивов туберкулеза и выявить

факторы, способствующие развитию рецидивов у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в сравнении с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

4. Оценить эффективность лечения и исходы рецидивов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

5. Разработать прогностическую модель исходов туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией.

Научная новизна

1. В Иркутской области на фоне снижения заболеваемости туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, смертности от туберкулеза растет доля больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных пациентов, достигая в крупных городах 50–60 %.

2. Впервые установлено, что основными факторами, способствующими рецидиву туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, являются наркотическая зависимость, алкогольная зависимость, отсутствие приверженности лечению и отсутствие АРТ. Развитию рецидивов у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, способствуют наряду с алкогольной зависимостью, ХОБЛ с тяжелым течением и частыми обострениями, психические заболевания (шизофрения), заболевания, сопровождающиеся приемом иммуносупрессивной терапии (ревматоидный артрит, псориаз, неспецифический язвенный колит).

3. Впервые показано, что при рецидивах туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией выявляются распространенные формы туберкулеза – диссеминированный туберкулез, туберкулез ЦНС, генерализованный туберкулез. Множественная и пре-широкая лекарственная устойчивость возбудителя выявляются у больных с рецидивом туберкулеза и ВИЧ-инфекцией в 2,5 раза чаще (ОШ = 2,486; 95 % ДИ 1,22–5,06; $p = 0,01$)

4. Впервые определено, что частота летальных исходов рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 4,4 раза выше, чем у больных с рецидивами туберкулеза без ВИЧ-инфекции (ОШ = 4,4; 95 % ДИ 1,53–12,66). Летальный исход наступает в среднем спустя $(16,5 \pm 1,6)$ месяцев от начала

лечения рецидива и связан у 84,2 % пациентов с тяжелыми проявлениями ВИЧ-инфекции.

5. Впервые предложен метод прогнозирования исхода рецидива туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с точностью прогностической модели 91,7 %.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлен неуклонный рост удельного веса пациентов с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом в последние 10 лет в Иркутской области. Это отражает потребность в поиске причин увеличения доли больных сочетанной патологией, для совершенствования тактики наблюдения и лечения пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, как со стороны фтизиатров, так и инфекционистов в плане профилактики, раннего выявления туберкулеза, своевременного назначения АРТ и контроля приверженности к терапии.

При изучении течения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией на диспансерном этапе выявлены факторы, негативно влияющие на приверженность к противотуберкулезному лечению (большая частота наркотической и алкогольной зависимостей, отсутствие или низкая приверженность к АРТ), увеличивающие риск рецидива туберкулеза у пациентов III группы диспансерного наблюдения наряду с низкими показателями CD4⁺ лимфоцитов ($0,315 \pm 0,04$) $\cdot 10^9$ клеток/л. Показано, что ранние рецидивы туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией возникают почти в половине случаев (46 %), что диктует необходимость дистанционного контроля лечения ВИЧ-инфекции и регулярного посещения фтизиатра.

Среди пациентов с рецидивами туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции высок удельный вес диссеминированного (23,2 %), генерализованного туберкулеза (11,6 %), туберкулеза ЦНС (11,6 %), тогда как у пациентов с рецидивом туберкулеза без ВИЧ-инфекции велика доля фиброзно-кавернозного туберкулеза (23,8 %). У пациентов с рецидивами туберкулеза и ВИЧ-инфекцией МЛУ выявляется у 60,4 % бактериовыделителей, а при количестве CD4⁺ лимфоцитов

500–350 клеток/мкл течение туберкулеза чаще характеризуется острым началом. Это обосновывает необходимость своевременного выявления рецидивов туберкулеза для обеспечения эффективного излечения этих больных и предотвращения летальных исходов.

На основании многостороннего анализа множества факторов была построена математическая модель, позволяющая с точностью не менее 91,7 % прогнозировать вероятный исход туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Предложенная математическая модель позволяет выявлять группу риска неблагоприятных исходов, используя те признаки, которые можно определить сразу при выявлении туберкулеза.

Материалы проведенного научного исследования вошли в монографию «Коинфекция туберкулез и ВИЧ: эпидемиология, клиника, лучевая диагностика» (2021 г.), учебное пособие для врачей «Актуальные вопросы туберкулеза и ВИЧ-инфекции» (2022 г.), а также используются на циклах дополнительного профессионального образования для ординаторов, аспирантов, врачей-фтизиатров, инфекционистов.

Полученные результаты использованы для создания региональных методических рекомендаций по наблюдению пациентов с ВИЧ-инфекцией на диспансерном этапе.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационное исследование представляет собой решение проблемы в выявлении факторов риска рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Представленное в работе многоэтапное когортное обсервационное исследование проведено на базе ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница» (ОГБУЗ ИОКТБ). Для достижения поставленных задач проведено исследование эпидемиологической ситуации по региону на основании анализа статистических отчетных форм. Требуемый объем выборки при генеральной совокупности 540 для больных рецидивом туберкулеза и больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией и мощности исследования 80 % составил

224 человека (предельная ошибка выборки 4,97 %). Объектом исследования явились 319 пациентов с ранними и поздними рецидивами туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, а также пациенты с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции, находящиеся на диспансерном наблюдении и получающие лечение в амбулаторных условиях. В результате рандомизации были разделены на 4 группы.

Предмет исследования – факторы риска и их сочетание для прогнозирования исхода туберкулеза у лиц, перенесших туберкулез.

Для изучения движения пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией у 187 пациентов в группах диспансерного наблюдения (ДН) оценивалась клиническая, социальная структура, через год выяснены исходы туберкулеза у этих пациентов. Социальные факторы, клиническая структура, исходы рецидивов туберкулеза оценивались у 132 пациентов, из них были сформированы 2 группы: с рецидивом туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией (69 пациентов), с рецидивом туберкулеза без ВИЧ-инфекции (63 пациента).

Работа включала 4 этапа: на первом этапе производился анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу и ВИЧ-инфекции; на втором этапе произведена оценка эффективности лечения в амбулаторных условиях с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, из них 97 пациентов с впервые выявленным туберкулезом, в том числе с повторными случаями лечения (I группа ДН) и 90 пациентов с клиническим излечением туберкулеза (III группа ДН); на третьем этапе проведен анализ данных, которые включали возрастную-половую структуру, социальные факторы, результаты микробиологических исследований, клинические данные и исход заболевания у пациентов с рецидивом туберкулеза; на четвертом этапе выделены основные факторы, которые могут повлиять на вероятный исход туберкулеза. Проведен дискриминатный анализ, по результатам которого построена математическая модель вероятного исхода туберкулеза.

На всем протяжении исследования вмешательства в процесс лечения со стороны исследователя не было, осуществляли наблюдение, по окончании наблюдения фиксировали исход заболевания.

Для статистической обработки 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). При сравнении качественных переменных в группах использовали χ^2 Пирсона. При наличии наблюдаемых случаев ≤ 10 рассчитывали χ^2 с поправкой Йетса, если наблюдаемых случаев было менее 5 – точный тест Фишера (ТТФ). В Таблицах сопряженности 2×2 при обнаружении значимых различий определяли ОШ и 95 % доверительный интервал. Для сравнения величин порядковых и непараметрических количественных переменных использовали U-критерий Манна – Уитни.

Для вероятностной оценки факторов риска применяли дискриминантный анализ. Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Биостат, Statistica 6,0 (русифицированная версия). Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при значении «р» менее 0,05. Прогнозирование вероятного исхода туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией выполняли с применением дискриминантного анализа с использованием программы Statistica 6.0.

Положения, выносимые на защиту

1. В Иркутской области на фоне снижения заболеваемости и смертности от туберкулеза, снижения заболеваемости ВИЧ-инфекцией растет доля больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, среди впервые выявленных пациентов. ВИЧ-инфекция оказывает влияние на клиническую структуру туберкулеза, что проявляется в виде увеличения удельного веса диссеминированного, костно-суставного туберкулеза и туберкулеза ЦНС. Высокий уровень наркотической и алкогольной зависимостей, отказ от АРТ способствуют недостаточной приверженности к лечению больных туберкулезом и

ВИЧ-инфекцией, что проявляется низким иммунным статусом, способствующим рецидиву туберкулеза.

2. Рецидивы туберкулеза развиваются у больных ВИЧ-инфекцией в среднем через $(3,2 \pm 0,4)$ года после снятия с диспансерного наблюдения, а ранние рецидивы через $(2,1 \pm 0,1)$ года после перевода в III группу диспансерного наблюдения и характеризуются более высоким удельным весом диссеминированных, генерализованных форм туберкулеза с поражением ЦНС по сравнению с рецидивами без ВИЧ-инфекции. МЛУ и пре-ШЛУ возбудителя при рецидивах туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией выше в 2,5 раза, чем у больных без ВИЧ-инфекции (ОШ = 2,486; 95 % ДИ 1,22–5,06; $p = 0,01$). Рецидивам туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией способствуют злоупотребление алкоголем, наркотическая зависимость, отсутствие или низкая приверженность к АРТ. У больных без ВИЧ-инфекции наряду со злоупотреблением алкоголя к рецидивам предрасполагают ХОБЛ с тяжелым течением и частыми обострениями, психические и заболевания, сопровождающиеся приемом иммуносупрессивной терапии.

3. Клиническое излечение у пациентов с рецидивами туберкулеза как с ВИЧ-инфекцией, так и без ВИЧ-инфекции достигается одинаково часто (33,3 % и 31,7 %, $p = 0,085$, χ^2). Летальный исход наступает у больных с сочетанной патологией в 4,4 раза чаще, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции (ОШ = 4,4; 95 % ДИ 1,53–12,66, $p = 0,008$). Причинами летального исхода у 84,2 % больных с рецидивами является генерализация туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, у 15,8 % – осложнения туберкулеза, а причинами смерти при рецидивах туберкулеза без ВИЧ-инфекции – осложнения туберкулеза и прогрессирование хронических заболеваний.

4. Разработанная прогностическая модель исходов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией позволяет с точностью не менее 91,7 % определить вероятность исхода заболевания.

Степень достоверности

Достоверность полученных в ходе выполнения диссертационного исследования результатов обеспечивается достаточным объёмом исходных данных, применением современных методологических подходов, соответствующих поставленным цели и задачам, применением специально разработанных анкет и опросников. Обработка результатов исследования проводилась с использованием современного программного обеспечения и адекватных методов математического анализа. Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается достаточным объемом исследований (319 пациентов), представительностью и достоверностью исходных данных. Методологическая база исследования включала применение клинического, лабораторного и статистического методов.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft – Dell Software Company, USA, 2013) и Excel 2010 (Microsoft Office, USA, 2010). Дискриптивная (описательная) статистика данных дополнена однофакторным дисперсионным анализом, определялся критерий Манна-Уитни. Прогностическая значимость полученных данных устанавливалась с использованием дискриминантного анализа.

Апробация работы

Материалы исследования заслушаны и обсуждены: на Всероссийской конференции с международным участием «Туберкулез и другие социально-значимые инфекции: научные достижения и особенности медицинской практики» (Иркутск, 2018); на 7-й ежегодной научной конференции ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России «Современные тенденции развития фтизиатрии» (Новосибирск, 2019), тема доклада «Рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Иркутской области»; на 9-й Ежегодной научной конференции «Фтизиатрия сегодня и завтра» ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза»

Минздрава России (Новосибирск, 2021), доклад на тему «Рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией»; на 8-м Международном интеллектуальном конкурсе студентов для, аспирантов, докторантов, представлен проект «Клинические проявления рецидивов туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией в Иркутской области» (Москва, 2019); на 3-й научно-практической конференции «Взаимодействие инфекционных и неинфекционных заболеваний: влияние на прогноз и качество жизни пациентов» (Москва, 2023), доклад на тему «Результаты диспансерного наблюдения и лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией на амбулаторном этапе».

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании секции по терапевтическим наукам Научной проблемной комиссии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Иркутск, 2024) и на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2024)

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в преподавании на кафедрах Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиале ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России и ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Прогностическая модель внедрена в работу врачей фтизиатров ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница». Методические рекомендации «Тактика ведения пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией на диспансерном этапе», опубликованы и внедрены в практическую работу врачей-фтизиатров Иркутской области.

Результаты исследования используются в практической деятельности

врачей-инфекционистов и фтизиатров ГБУЗ Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 9 научных работ, в том числе 1 свидетельство о регистрации базы данных и 3 статьи в научных журналах и изданиях, включённых 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 1 статья в журнале категории К1 и 2 статьи в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 1 статья в журнале, входящим в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, включающих аналитический обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Диссертация содержит 30 таблиц и 23 рисунка. Список литературы включает 179 источников, из них 30 зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Все этапы исследования – определение цели и задач, разработка дизайна, сбор, анализ и представление данных – выполнены лично автором. Микробиологические и молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лабораторного отделения ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница».

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Проблема туберкулеза в мире

Туберкулез сегодня – серьезная национальная и международная проблема, несмотря на достигнутое снижение основных эпидемиологических показателей) [130; 159; 160; 161; 162], в последние годы наметилась тенденция к снижению основных эпидемиологических индикаторов, однако эпидемиологической напряженности способствуют значительный резервуар туберкулезной инфекции, распространенность ВИЧ-инфекции и множественная лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза) [9; 69].

Около 20,7 миллионов ВИЧ-инфицированных проживают в Восточной и Южной Африке. Распространенность ВИЧ-инфекции в Северной Америке и Европе значительно ниже, чем в других регионах, что можно объяснить лучшей осведомленностью, более высокими стандартами гигиены и лучшей профилактикой ВИЧ-инфекции) [149]. 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) [80; 149; 175].

Существенному сокращению заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза в ряде стран мира препятствуют пандемия инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека и широкое распространение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза) [151; 168]. Эпидемия ВИЧ-инфекции

привела к росту числа заболевших туберкулезом во многих странах, а ситуация в Южной и Восточной Африке позволяет экспертам ВОЗ говорить о «пандемии в пандемии» [46; 130; 153; 159; 174].

Согласно данным ВОЗ, в мире ежегодно заболевают туберкулезом до 10 миллионов человек, из них около 1,5 миллионов человек умирают, в том числе 20 % от коинфекции ВИЧ и туберкулеза) [174]. В 2018 году на долю ВИЧ-инфицированных лиц пришлось 9,0 % от новых случаев заболевания туберкулезом в мире) [130].

Большинство впервые выявленных случаев заболевания (87,0 %) приходится на долю 30 стран, две трети заболевших проживают в восьми странах: Индия (27,0 %), Китай (9,0 %), Индонезия (8,0 %), Филиппины (6,0 %), Пакистан (5,0 %), Нигерия (4,0 %), Бангладеш (4,0 %) и Южная Африка (3,0 %). Только 6,0 % от общего числа случаев в мире приходится на Европейский регион ВОЗ (3,0 %) страны Америки (3 %) [130].

Среди стран с высоким порогом заболеваемости более 100 случаев на 100 000 населения (100–199 заболевших на 100 000 населения), – 13 стран Африки, несколько стран из других регионов ВОЗ, в частности две – из Европейского региона: Республика Молдова (152) и Кыргызстан (144) [130].

В группу стран со средней заболеваемостью (25–99 заболевших на 100 000 населения) входят Украина, Российская Федерация, Казахстан, Узбекистан, Республика Беларусь и Таджикистан. В остальных странах мира заболеваемость туберкулезом не превышает 25 на 100 000 населения, к этой группе относятся 34 страны Европейского региона) [130; 153; 174].

В 2017 году в 31 стране Европейского Союза и Европейской экономической зоны (ЕС/ЕЭЗ) показатель заболеваемости туберкулезом составил 10,7 на 100 000 населения. Из всех зарегистрированных случаев заболевания туберкулезом у 39 903 (72,1 %) пациентов диагноз был установлен впервые, а у 37 700 (68,1 %) диагноз был подтвержден при помощи культурального анализа или мазка и теста амплификации нуклеиновых кислот. В целом, у взрослых показатель регистрации новых случаев и рецидивов туберкулеза был выше, чем у детей младше 15 лет

[161; 177]. Заболеваемость туберкулезом в мире ежегодно снижается приблизительно на 2,0 %. В Российской Федерации темпы снижения заболеваемости составили 5 % в год) [80; 161; 162; 174].

Пандемия COVID-19 обратила вспять многолетний прогресс в совершенствовании противотуберкулезных мероприятий и снижении бремени туберкулеза, она повлияла на выявление случаев заболевания туберкулезом, а также на информирование об оценках влияния сбоев в работе противотуберкулезных служб в 2020 году и в последующий) [22; 29; 45; 162; 174]. В 2020 году собраны сведения из 84 стран, на которые, в совокупности, приходится почти 90 % случаев заболевания туберкулезом. Странами, которые внесли наибольший вклад в глобальное падение в период с 2019 по 2020 гг., были Индия (41 %), Индонезия (14 %), Филиппины (12 %) и Китай (8 %); на эти и 12 других стран пришлось 93 % от общего глобального сокращения на 1,3 миллиона) [162].

Снижение заболеваемости туберкулезом замедлилось. Во всем мире, по оценкам, 9,9 миллиона человек заболели туберкулезом в 2020 году, что эквивалентно 127 случаям на 100 000 населения. Оба показателя были незначительно ниже по сравнению с 2019 годом (1,9 % для уровня заболеваемости и 0,87 % для абсолютного числа случаев), продолжая медленные тенденции к снижению, очевидные с 2000 года) [162].

Определение показателя смертности, используемого ВОЗ в глобальных отчетах по туберкулезу, аналогично индикаторам, применяемым в Российской Федерации в качестве смертности от туберкулеза. Эти случаи не включают смерти больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией [77]. Смертность от туберкулеза являлся одним из основных целевых показателей, использованных Партнерством «Остановить туберкулез» и Глобальных целей тысячелетия до 2015 года. В настоящее время показатель смертности – важнейший индикатор в планах стратегии ВОЗ «Ликвидировать туберкулез» на 2016–2035 гг. Во многих государствах случай смерти больного туберкулезом регистрируют и оценивают лишь как один из исходов лечения. По данным 2009 года, только 89 стран мира,

включая Российскую Федерацию, обладали хорошо функционирующей системой ЗАГС, удовлетворяющей требованиям ВОЗ) [152].

По оценкам ВОЗ, в мире в 2020 году от туберкулеза умерло 1,3 млн. человек. Количество смертей в мире, официально классифицированных как вызванные туберкулезом в 2020 году, почти вдвое превысило число смертей, вызванных ВИЧ/СПИДом (0,68 миллиона), пандемия COVID-19 в 2020 году оказала более серьезное влияние на смертность от туберкулеза, чем ВИЧ-инфекция) [22; 39; 159; 174].

Во всем мире в 2020 году около 84 % случаев смерти от туберкулеза среди ВИЧ-отрицательных людей, а также 85 % от общего числа случаев смерти среди ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-позитивных людей произошли в регионах Африки и Юго-Восточной Азии. На Индию пришлось 38 % случаев смерти от туберкулеза в мире среди ВИЧ-отрицательных людей и 34 % от общего числа случаев смерти от туберкулеза среди ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-позитивных людей [174].

Наилучший оценочный показатель смертности от туберкулеза на 2020 год – 1,3 миллиона случаев среди ВИЧ-негативных людей (по сравнению с 1,2 миллиона в 2019 г. рост на 8,3 %) и еще 214 000 среди ВИЧ-инфицированных людей (по сравнению с 209 000 в 2019 г., рост на 2,4 %), а общая сумма вернулась к уровню 2017 года [162]. Хотя, в отличие от туберкулеза, смертность от ВИЧ-инфекции продолжала снижаться в период между 2019 и 2020 годом. Туберкулез стал 13-й ведущей причиной смерти во всем мире и главной причиной от одного инфекционного агента в 2019 году [162].

Таким образом, результаты эпидемиологического мониторинга обеих инфекций позволяют заключить, что распространение ВИЧ-инфекции и туберкулеза в мире остается серьезной научной, медицинской и социально-экономической проблемой [22; 32; 38; 149: 162].

Несмотря на снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией, этот показатель остается на довольно высоком уровне. Для поддержания жизни пациентов требуется постоянный прием высокоактивной антиретровирусной терапии, так как без поддерживающей терапии длительность жизни пациентов сокращается до

7–10 лет, при среднем возрасте инфицирования 20–30 лет. Высокая стоимость поддержания качества жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией и экономические потери, связанные с сокращением трудоспособного населения – все эти факты усиливают важность проблемы распространения ВИЧ-инфекции [82; 134].

Эпидемия COVID-19 оказала отрицательное воздействие на распространение туберкулеза и ВИЧ-инфекции, уменьшением количества людей с лекарственно-устойчивым туберкулезом, которым предоставлялось лечение в период 2019 г. и 2020 г. (на 15 %), а также снижением показателей профилактического лечения туберкулеза на 21 % [22; 162]. В соответствии с руководящими указаниями ВОЗ страны приняли меры, направленные на смягчение воздействия COVID-19 на основные услуги в области борьбы с туберкулезом.

Страны сообщили о следующих мерах коррекции минимизации последствий COVID-19:

- расширение применения цифровых технологий для предоставления дистанционных консультаций и поддержки (108 стран, включая 21 страну с тяжелым бременем туберкулеза);

- сведение к минимуму потребности пациентов в посещении учреждений здравоохранения путем создания условий для лечения на дому и снабжения больных туберкулезом месячным запасом лекарственных препаратов (100 стран, включая 25 стран с тяжелым бременем туберкулеза) [162].

Восстановление доступа к противотуберкулезной помощи и её активизация являются первоочередной задачей для того, чтобы уровень выявления и лечения случаев туберкулеза мог восстановиться, по крайней мере, до уровня 2019 года, особенно в наиболее сильно пострадавших странах [162; 174].

Для того чтобы ускорить средние темпы снижения заболеваемости туберкулезом до 17 % в год, до 2025 года потребуются технологические прорывы. В число приоритетных задач входит разработка вакцины для снижения риска инфицирования, вакцины или нового лекарственного препарата для снижения риска развития активной формы туберкулеза примерно у двух миллиардов

человек с латентной инфекцией туберкулеза, средств быстрой диагностики для использования по месту оказания услуг, а также более простых и коротких режимов лечения туберкулеза [178].

В августе 2020 года государствами членами ВОЗ была принята Глобальная стратегия исследовательской и инновационной деятельности по проблеме туберкулеза на сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения. Стратегия призвана помочь странам и другим заинтересованным сторонам воплотить обязательства, сформулированные в Московской декларации и политической декларации заседания высокого уровня ООН, в конкретные действия [158].

Помимо прочего, ВОЗ разработала справочник по научным исследованиям в области туберкулеза и COVID-19 и набор инструментов в поддержку расширенного применения цифровых технологий в лечении туберкулеза. Лидеры всех государств-членов ООН взяли на себя обязательство к 2030 году «положить конец эпидемии туберкулеза», подкрепив его конкретными контрольными и целевыми показателями.

Таким образом, туберкулез является серьезной проблемой во всем мире, для совершенствования подходов и путей решения требуется глубокое изучение причин и факторов, влияющих на заболеваемость этим инфекционным заболеванием.

1.2 ВИЧ-инфекция и туберкулез в Российской Федерации

Согласно оценке ВОЗ, в России сосредоточено 1,4 % больных туберкулезом от их общей численности в мире, или чуть менее 34 % от числа больных, сосредоточенных в Европейском регионе ВОЗ [160].

В России улучшается эпидемическая ситуация по туберкулезу, о чем говорит динамика основных эпидемиологических показателей. В перспективе на эпидемиологический процесс будет отрицательно влиять развивающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции с ростом числа и доли пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (ВИЧ-ТБ), а также рост доли пациентов с множественной

лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ППП). ВИЧ-инфекция не позволит существенно снизить показатель заболеваемости туберкулезом и приведет к росту летальности пациентов с туберкулезом в ряде субъектов Российской Федерации [77; 117; 177].

На показатели заболеваемости туберкулезом инфицированных ВИЧ существенное влияние оказывает общая эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в субъекте, пораженность населения туберкулезом, уровень инфицированности населения МБТ. Несмотря на положительную динамику эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации, она остаётся неоднородной: более благоприятной в регионах Центральной России и менее благоприятной в Уральском, Сибирском (СФО) и Дальневосточном (ДФО) федеральных округах [21; 79; 90; 125]. В период с 2019 по 2020 гг. отмечалось значительное снижение показателя заболеваемости ТБ/ВИЧ-инфекции (на 20,5 %), что обусловлено влиянием пандемии COVID-19, далее снижение было не столь выраженным и составило 3,3 % [22].

В России улучшается эпидемическая ситуация по туберкулезу, динамика основных эпидемиологических показателей отражена на рисунках 1, 2.

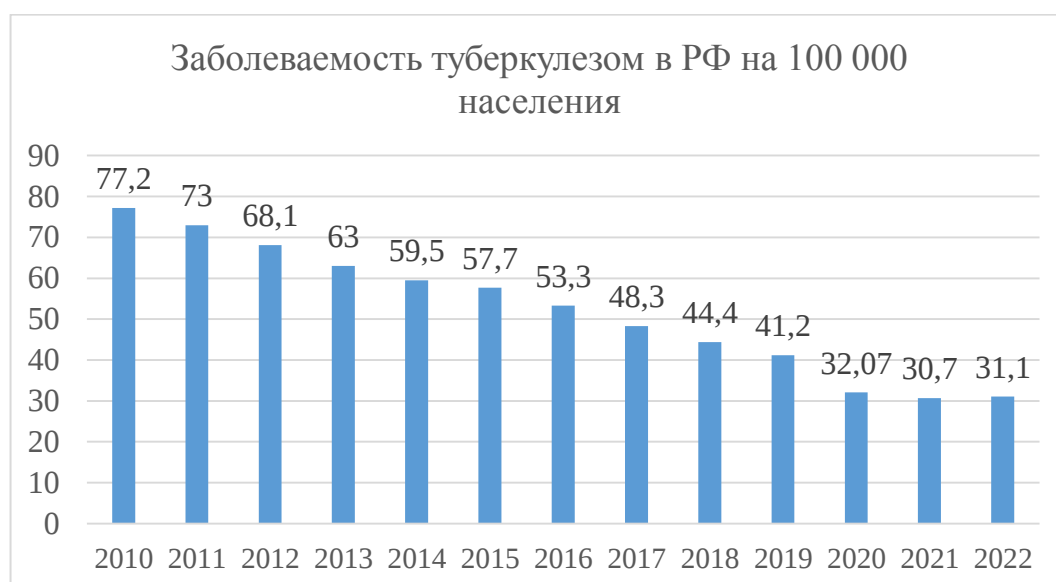


Рисунок 1 – Динамика показателя заболеваемости туберкулезом в России на 100 000 населения с 2010 по 2022 гг.

В 2021 г. заболеваемость в России составила 31,1 на 100 000 населения, а заболеваемость в СФО и ДФО превысила среднероссийский уровень в 1,8 и 1,6 раза соответственно, при этом показатель общей заболеваемости уменьшился по сравнению с 2020 г. – в СФО на 6,0 % (с 58,5 до 55,0 на 100 000) и в ДФО – на 4,7 % (с 53,6 до 51,1 на 100 000 населения) [90].

Эпидемия коронавирусной инфекции повлияла на качество и своевременность диагностики не только туберкулеза органов дыхания (ТОД), но и на диагностику внелегочного туберкулеза во всем мире [61].

В год эпидемии COVID-19 на 45,9 % сократилась диагностика туберкулеза центральной нервной системы, практически не изменилась доля туберкулеза периферических лимфатических узлов и на 55,3 % увеличилось количество случаев «прочих» локализаций преимущественно за счет абдоминального туберкулеза. Всего в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах выявляемость изолированных форм внелегочного туберкулеза за первый год пандемии упала на 18,5 %. Обнаружен большой разброс показателей по регионам. В Новосибирской, Томской и Омской областях отмечено значительное уменьшение выявленных больных изолированным внелегочным туберкулезом (соответственно на 30,2, 47,1, 64,5 %), а в Кемеровской и Иркутской областях, число таких пациентов увеличилось (на 80,9 и 32,3 %) [60; 61].

В 2013–2020 гг. борьба с туберкулезом в стране определялась Государственной программой Российской Федерации «Развитие здравоохранения», которая была утверждена постановлением Правительства РФ от 26 декабря 2017 г. № 1640. Из семнадцати интегральных индикаторов и показателей Программы, два связаны с мероприятиями по борьбе с туберкулезом – смертность от туберкулеза и заболеваемость туберкулезом. В качестве ожидаемых результатов в Программе поставлена задача снизить к 2020 г. значения этих показателей до 9,5 и 35 на 100 000 населения соответственно.

Динамика смертности в целом также благоприятная, хотя различия по регионам очень значительные.

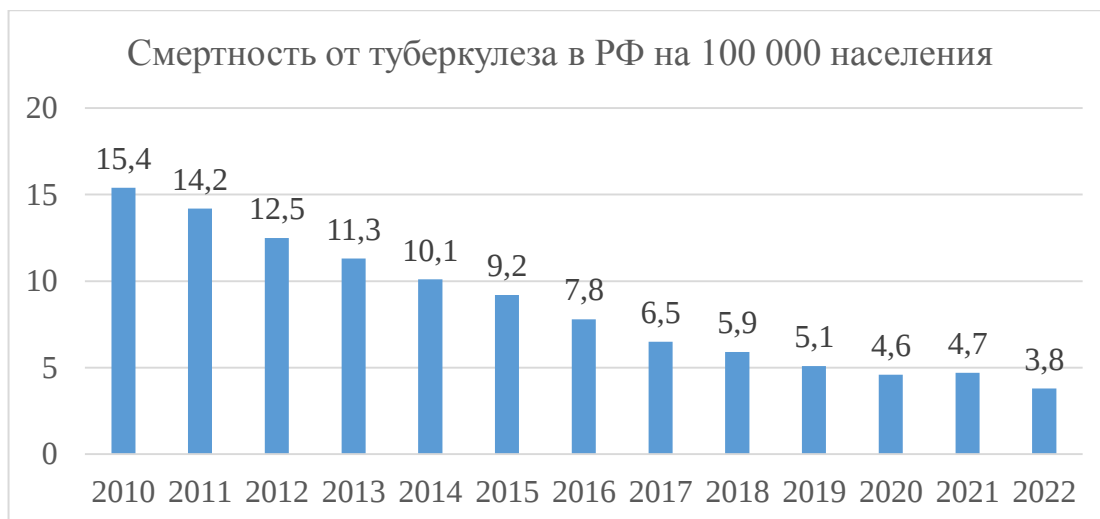


Рисунок 2 – Динамика показателя смертности от туберкулеза в России на 100 000 населения за 2010–2022 гг.

Таким образом, несмотря на положительную динамику эпидемиологической ситуации по туберкулёзу в Российской Федерации, она остаётся неоднородной: более благоприятной в регионах Центральной России и менее благоприятной в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах [28; 125] (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Заболеваемость и смертность от туберкулеза по Федеральным округам России, 2021 год

По сравнению с 2005 годом, когда отмечался пик показателя (22,6 на 100 000 населения), смертность от туберкулеза снизилась в 4,4 раза.

Показатель смертности от туберкулеза в СФО в 2021 году составил 9,0 на 100 000 населения, в ДФО – 9,8 на 100 000 населения и в два раза превышает среднероссийский показатель – 4,7 на 100 000 населения. При этом по сравнению с прошедшим годом показатель смертности в СФО уменьшился на 8,2 % (с 9,8 до 9,0 на 100 000 населения), в ДФО – на 3,9 % (с 10,2 до 9,8 на 100 000). По регионам снижение показателя произошло в 8 из 10 субъектов СФО и 8 из 11 субъектов ДФО, в республиках Хакасия и Саха, а также в 12 Алтайском и Забайкальском краях. Более значительный рост показателя смертности был отмечен в Амурской области (с 12,0 до 16,3 на 100 000 населения). Выше среднеокружного значения были показатели смертности в Республике Тыва (35,1), Алтайском крае (12,6), Новосибирской области (11,0), Приморском крае (18,7), Амурской области (16,3) и Чукотском автономном округе (11,2 на 100 000 населения) [90].

Современная эволюция эпидемического процесса, во многом связанная с процессами глобализации современного общества [18], способствовала выраженному росту смешанных форм патологии, в том числе и инфекционных заболеваний [143]. К наиболее известным примерам подобного рода относятся такие социально значимые инфекции, как ВИЧ-инфекция и туберкулез [144; 164; 166; 167]. Вероятность того, что у людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, разовьется активная форма туберкулеза, в 20–30 раз превышает аналогичный показатель среди людей, неинфицированных ВИЧ [160; 161].

За последние годы показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в России находится примерно на одном уровне в численном выражении, в 2020 и 2021 гг. отмечено некоторое снижение показателя, на которое так же повлияла эпидемия COVID-19, а в 2022 г. показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией зафиксирован на уровне 43,29 на 100 000 населения. В 2022 г. ВИЧ-инфекция диагностировалась у россиян в возрасте 30–39 лет в 37,9 % случаев; 40–49 лет – в

32,2 %; 50–59 лет – в 11,8 %; 20–29 лет – в 11,2 %. Доля пожилых возросла, а молодежи в возрасте 15–20 лет снизилась в 2022 г. до 0,8 % [25].

Показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации показаны на рисунке 4.



Рисунок 4 – Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в России на 100 000 населения за 2005–2022 гг.

В 2021 г. показатель заболеваемости превысил среднероссийский в 30 субъектах, в этих регионах проживало 50,7 % всего населения страны, и было зарегистрировано 70,2 % всех новых случаев ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2021 году. В ряде неблагополучных регионов (Кемеровская, Тюменская, Новосибирская области, Чукотский автономный округ) отмечена очень высокая заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди детей (в возрасте 0–17 лет) и жителей сельской местности, в целом не характерная для ВИЧ-инфекции. В 2021 г. на диспансерном учете состояло 803 796 больных, то есть 68,6 % от числа россиян, живших с диагностированной ВИЧ-инфекцией (в 2020 г. – 69,5 %). Получали антиретровирусную терапию в 2021 г. 660 821 пациентов (включая 58 105 больных, находившихся в местах лишения свободы). Охват лечением в 2021 г. составил 82,2 % от числа состоявших на диспансерном наблюдении и

56,4 % от числа живших с диагнозом ВИЧ-инфекция. У 527 705 больных, то есть у 79,9 % получавших АРТ, и у 46,4 % известных россиян, живущих с ВИЧ-инфекцией, была достигнута неопределяемая вирусная нагрузка [24].

В 2021 году СФО занимал первое место по заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди всех округов, несмотря на тенденцию к снижению данного показателя (в 2019 г. он составил 106,3, в 2020 г. – 78,1 и в 2021 г. – 65,5 на 100 000 населения). Из 10 регионов округа 8 превышали аналогичные данные в среднем по России (41,7 на 100 000) [90]. Темпы роста распространенности ВИЧ-инфекции в стране замедлились, но незначительно. Пораженность ВИЧ-инфекцией на 31 декабря 2022 года составила 794,7 на 100 000 населения России (в 2021 г. – 782,8), то есть с ВИЧ жили 0,8 % всего населения России и 1,4 % населения в возрасте от 15 до 49 лет. Динамика распространенности ВИЧ-инфекции в России представлена на рисунке 5.



Рисунок 5 – Динамика распространенности ВИЧ-инфекции в России
2005–2022 гг.

Показатель распространенности ВИЧ-инфекции на 2021 год в СФО составил 840,03 на 100 000 населения, что на 4,5 % ниже показателя 2020 года (879,8 на 100 000 населения), наибольшая пораженность ВИЧ-инфекцией

зафиксирована в 3 регионах: Иркутская (1186,01), Кемеровская (1177,96) и Новосибирская (918,14 на 100 000 населения) области [90].

Лица в возрасте 15–34 лет стали реже заболевать ВИЧ-инфекцией (2016 г. – 47,2 %; 2019 г. – 37,6 % от всех зарегистрированных) и умирать от нее (2016 г. – 35,0 %; 2019 г. – 23,6 % от всех умерших) [23].

В России за последние 18 лет (2000–2017 гг.) показатель смертности от инфекционных болезней изменялся незначительно и в среднем составлял 23,2 на 100 000 населения [136]. В 2019 г. по сравнению с 2018 г. смертность от ВИЧ-инфекции в Российской Федерации впервые снизилась на 2,1 % (13,7 против 14,0 на 100 000 населения), в 2020 г. отмечен резкий скачок смертности от ВИЧ-инфекции, вероятно на показатели повлияла эпидемия коронавирусной инфекции (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Динамика смертности от ВИЧ-инфекции в России 2005–2022 гг.

Количество смертей от ВИЧ-инфекции в 2019 г. составило 20 088 чел. (13,7 на 100 000 населения). Примечательно, что количество смертей от туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, составило 27 624 чел. (18,8 на 100 000 населения), что в 3,6 раза больше, чем всего смертей от туберкулеза, поскольку смерть среди ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом классифицируется как смерть от

ВИЧ-инфекции согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра [121; 137]. В 2022 г. зарегистрировано 34 410 случаев смерти инфицированных ВИЧ россиян, что больше чем в 2021 г. (на 0,9 %), в 2020 г. (на 6,8 %) и в 2019 г. (на 2,4 %). Так как ВИЧ-инфекция является неизлечимым заболеванием, а число новых случаев ВИЧ-инфекции превышает число умерших, то количество больных инфицированных ВИЧ продолжает расти [8].

Пик смертности от ВИЧ-инфекции приходится на возраст 25–34 года и составляет 20,5 на 100 000 населения, в возрасте 35–44 года – 45,9 на 100 000 населения. Однако важно отметить, что растет средний возраст лиц с впервые выявленными антителами к ВИЧ и умерших от ВИЧ-инфекции [38; 112].

Совместная работа фтизиатров и врачей центров СПИДа помогла снизить смертность от ВИЧ-инфекции. Медицинскими организациями по профилактике и борьбе со СПИДом, кабинетами инфекционных заболеваний в поликлинических учреждениях совместно с противотуберкулезной службой обеспечивается проведение химиопрофилактики туберкулеза при наличии показаний у лиц с ВИЧ-инфекцией [28]. ВИЧ-инфекция оказывает отрицательное влияние на уровень заболеваемости и распространенности туберкулеза, а туберкулез – на показатели смертности от ВИЧ-инфекции, это является предметом пристального изучения отечественных исследователей [50; 107; 113]. В диагностике туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции существует несколько трудностей. С одной стороны, это нетипичность проявлений заболевания, часто затрудняющая быструю диагностику, с другой стороны, остропрогрессирующий характер туберкулеза [55; 59; 96; 122]. Задержка в диагностике туберкулеза в начале лечения существенно повышает смертность больных с ВИЧ-инфекцией [44; 55; 168; 172].

Динамика заболеваемости и распространенности коинфекции туберкулеза и ВИЧ показана на рисунке 7.

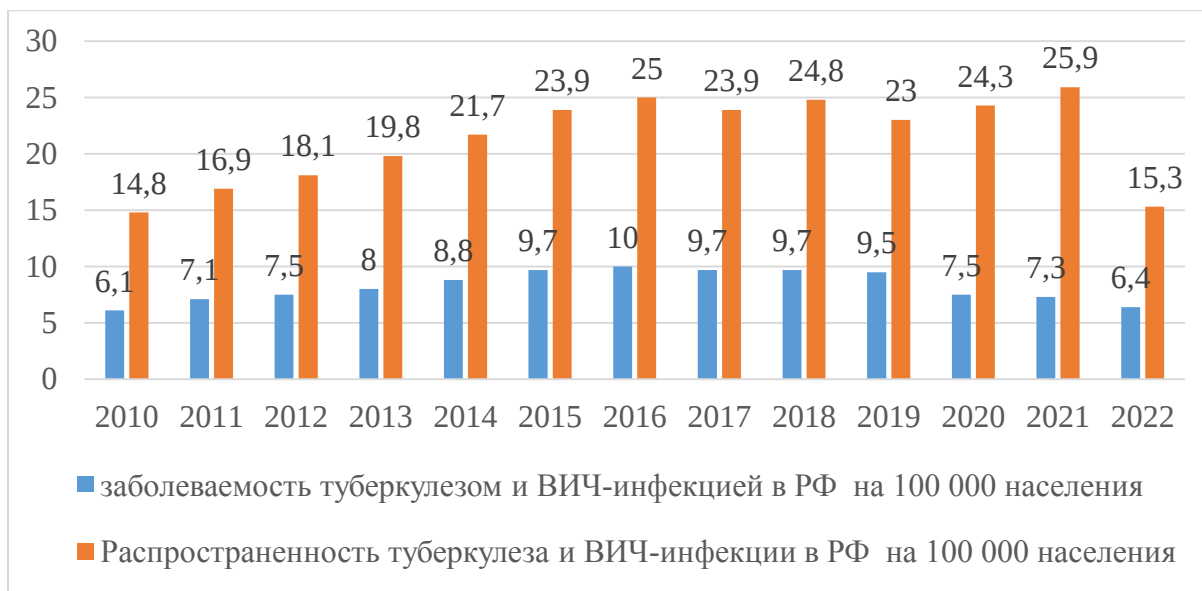


Рисунок 7 – Динамика заболеваемости и распространенности коинфекции туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России за 2010–2022 гг.

Число новых случаев ВИЧ-инфекции в Российской Федерации ежегодно увеличивается. За период регистрации Росстатом (с 1999 г.) оно увеличилось в 21,9 раза, а число новых случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, выросло в 45,5 раза [60; 79; 108].

В период с 2019 г. по 2022 г. отмечалось существенное (на 20,5 %) снижение показателя заболеваемости ТБ/ВИЧ-и, что обусловлено влиянием пандемии COVID-19. Его дальнейшая тенденция к снижению в 2021 г. была менее выраженной (3,3 %), однако статистически значимой ($p = 0,02$) [22].

Первое 20-летие XXI века в России характеризовалось значительным распространением ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, в результате которого в 2020 г. доля пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ), достигла 20,6 % среди впервые выявленных пациентов с ТБ, то есть в настоящее время в России каждый 5-й впервые выявленный пациент с туберкулезом является пациентом с ТБ/ВИЧ. В 2020 г. в России выделены 22 субъекта с наиболее высокой долей пациентов с ТБ/ВИЧ среди впервые выявленных больных туберкулезом, большая часть из этих субъектов (25,9 % от их общего числа), в которых доля пациентов с коинфекцией превышала таковую по России,

находилась в Сибирском, Дальневосточном и Уральском федеральных округах. Следует особо подчеркнуть, что в 17 из них одновременно был зарегистрирован наиболее высокий уровень заболеваемости туберкулезом, обусловленный наличием значительного числа пациентов с ТБ/ВИЧ среди впервые выявленных больных [37; 77; 140].

Максимальные показатели заболеваемости туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, среди постоянного населения в 2016 г. отмечались в пересчете на 100 000 населения в Уральском (19,3 на 100 000 населения) и Сибирском федеральных округах (20,6); из субъектов Российской Федерации – в Иркутской (33,5), Кемеровской (32,0), Новосибирской (24,9), Самарской (21,7), Свердловской (24,7) и Ульяновской (26,4) областях [74].

Различия между показателями заболеваемости туберкулезом лиц, инфицированных ВИЧ, и постоянного населения России, не зараженного ВИЧ, ежегодно нарастает, так как растет доля лиц с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, заболеваемость которых туберкулезом максимальная и может достигать 15 % в год [80]. ВИЧ-инфекция не позволит существенно снизить показатель заболеваемости туберкулезом и приведет к росту летальности пациентов с туберкулезом в ряде субъектов Российской Федерации [42; 80].

Взаимодействие между туберкулезом и ВИЧ-инфекцией определяет особенности подхода организации противотуберкулезных мероприятий для пациентов с иммунодефицитом. Неподвергающаяся в показанных случаях лечению инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, приводит к прогрессированию иммунодефицита, на фоне которого развивается туберкулез [2; 80].

В России проблемы ВИЧ-инфекции и туберкулеза связаны еще и с проблемой широкого распространения парентерального употребления наркотиков, преимущественно опиатов, которые увеличивают число больных ВИЧ/СПИД и, как следствие, число больных туберкулезом [80].

Различие показателей заболеваемости туберкулезом лиц с ВИЧ-инфекцией и постоянного населения Российской Федерации, не зараженного

ВИЧ-инфекцией, увеличивается, так как среди ВИЧ-инфицированных растет доля лиц с поздними стадиями болезни, заболеваемость которых туберкулезом может достигать 5–15 % в год в зависимости от уровня распространенности туберкулеза в регионе.

Например, в 2019 г. на учете состояло 747 352 пациента с ВИЧ-инфекцией в России, из них в поздних стадиях (4Б, 4В и 5 стадии) – 24,0 % (в 2005 г. этот показатель составил 2,8 %; в 2010 г. – 11,3 %) [24].

С ростом заболеваемости ВИЧ-инфекцией отмечается также увеличение частоты регистрации внелегочного туберкулеза [31]. Показатель заболеваемости внелегочным туберкулезом по территории России, по данным доклада Сергея Александровича Стерликова (2023), составил в 2022 г. 0,88 на 100 000 населения, в 2021 г. 0,92, в 2020 г. – 0,88, в 2019 г. – 1,1 на 100 000 населения, структура заболеваемости в 2022 г. значимо не отличалась по сравнению с 2020 г. ($p = 0,2$) и с 2021 г. ($p = 0,9$). Отличия от 2019 г. статистически значимы ($p = 0,0002$). В СФО в 2020 г. показатель заболеваемости внелегочным туберкулезом составил – 1,9 на 100 000 населения. В 2006 г. в СФО и ДФО изолированным внелегочным туберкулезом заболел 871 пациент; структура заболеваемости была следующая: туберкулез центральной нервной системы (ЦНС) – 5,7 %, костно-суставной туберкулез – 28,7 %, мочеполовой туберкулез – 35,9 %, туберкулез периферических лимфатических узлов – 15,8 %, туберкулез глаз – 5,2 %, прочие формы – 8,7 %. Десять лет спустя, в 2015 году, изолированные формы внелегочного туберкулеза были диагностированы у 699 человек (снижение на 21,5%) со следующими пропорциями: туберкулез ЦНС – 10,6 %, что в 2 раза больше; костно-суставной туберкулез – 39,8 %, что почти в 1,5 раза больше; мочеполовой туберкулез – 24,5 %, что в 1,5 раза меньше соответственно [60].

Российская Федерация в целом придерживается глобальных целей по предупреждению распространения ВИЧ-инфекции, определенных Объединенной программой Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИД, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения и влияющих на достижение целей устойчивого развития.

Основой для организации деятельности и взаимодействия органов государственной власти Российской Федерации, органов государственной власти субъектов Российской Федерации и органов местного самоуправления, государственных и социально ориентированных некоммерческих организаций, а также добровольцев, работающих в области противодействия распространению ВИЧ-инфекции является государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года.

В Российской Федерации Государственной стратегией противодействия распространению ВИЧ-инфекции на период до 2030 года обозначены следующие целевые индикаторы [83]:

- снижение числа новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией с 80,1 (2019 г.) до 45,6 тыс. чел. (2030 г.);
- увеличение охвата медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию населения России – с 28,5 до 39 %;
- увеличение доли лиц с ВИЧ-инфекцией, сведения о которых внесены в Федеральный регистр от общего числа лиц с ВИЧ-инфекцией с 80,8 до 95 %;
- увеличение доли лиц с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, от общего числа лиц, сведения о которых внесены в Федеральный регистр, с 68,9 до 95 %;
- достижение высокого охвата трехэтапной профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку – во время беременности с 93,5 до 97 %, во время родов с 95 до 98 %, новорожденному с 98,5 до 99,9 %.

Таким образом, учитывая неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию в Российской Федерации по туберкулезу среди ВИЧ-инфицированных лиц, необходимо менять многие разделы работы. Прежде всего улучшить профилактику туберкулеза среди контингентов центров СПИДа, необходимо обеспечить квалифицированную диагностику и контролируемое лечение туберкулеза среди лиц с ВИЧ-инфекцией на всех этапах диспансерного наблюдения [147]. Кроме того, следует усовершенствовать нормативные

правовые акты в сфере противодействия распространению туберкулеза среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Особое внимание уделить организации мониторинга состояния заболеваемости туберкулезом лиц с ВИЧ-инфекцией и летальности при коинфекции туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

По данным Государственного доклада Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году» ВИЧ-инфекция вышла за пределы уязвимых групп населения и активно распространяется в общей популяции, более половины больных, впервые выявленных в 2018 году, заразились при гетеросексуальных контактах (57,5 %), доля инфицированных ВИЧ при употреблении наркотиков снизилась до 39,0 % [84; 134].

Взаимодействие между туберкулезом и ВИЧ-инфекцией определяет особенности подхода организации противотуберкулезных мероприятий для пациентов с иммунодефицитом. Неподвергающаяся в показанных случаях лечению инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, приводит к прогрессированию иммунодефицита, на фоне которого развивается туберкулез [80]. Особенно затруднена диагностика ВИЧ-инфекции у больных с выраженным иммунодефицитом (количество CD4+ лимфоцитов < 200 клеток/мкл): из-за сниженной реактивности характерные для туберкулеза рентгенологические изменения в легких могут отсутствовать; иммунологические кожные пробы могут быть ложноотрицательными. Кроме того, туберкулез у этих пациентов часто носит генерализованный характер с одновременным поражением нескольких систем и органов [72; 133].

Успех лечения ВИЧ-инфекции определяется не только клиническими и лабораторными показателями в тщательно отобранных группах пациентов, но и способностью существующей системы оказания медицинской помощи обеспечить лечение ВИЧ-инфекции всем нуждающимся [26; 72].

Развивающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции начинает играть отрицательную решающую роль на развитие эпидемиологического процесса при туберкулезе. Показатель «распространенность туберкулеза» уменьшается не столько

вследствие излечения туберкулеза, сколько вследствие смерти пациентов с туберкулезом от разных причин, прежде всего от ВИЧ-инфекции. В 2015 году впервые смертность от ВИЧ-инфекции превысила показатель смертности от туберкулеза [28]. Всеобщая доступность антиретровирусной терапии перевела ВИЧ-инфекцию из разряда заболеваний с неизбежным смертельным исходом в разряд заболеваний с контролируемым течением, при этом диспансерное наблюдение и лечение больных ВИЧ-инфекцией должно быть пожизненным. Вместе с тем нарушение режима наблюдения за пациентом и режима лечения, а также неверная интерпретация результатов лабораторных исследований и неадекватный выбор терапии могут иметь самые неблагоприятные последствия не только для здоровья пациента, но и для увеличения его значимости как источника инфекции [2; 72; 144].

Значимость проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией связана с неблагоприятным прогнозом дальнейшего увеличения удельного веса этой тяжелой сопутствующей патологии, что обусловлено высокой инфицированностью населения микобактериями туберкулеза и продолжающимся распространением ВИЧ-инфекции [127]. Туберкулез в большинстве случаев присоединяется на поздней стадии течения ВИЧ-инфекции – 4Б, 4В, когда у пациентов имеется выраженная иммуносупрессия [91].

1.3 Проблема рецидивов туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции

Всемирной организацией здравоохранения поставлена цель к 2035 году ликвидировать туберкулез [130; 159; 160; 161] как глобальную эпидемиологическую проблему [21], в то же время, частота рецидивов туберкулезного процесса в настоящее время имеет тенденцию к увеличению [21], при этом совершенно упускаются из виду вопросы вторичной профилактики, а именно: предупреждение развития рецидивов туберкулеза после эффективного курса лечения. Больные с рецидивами туберкулеза ежегодно пополняют контингенты противотуберкулезных диспансеров и могут быть одним из

источников увеличения числа больных с хроническими формами туберкулеза, в том числе пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам [6; 43; 132].

Показатель частоты развития рецидива туберкулезного процесса отражает, с одной стороны, распространенность туберкулезной инфекции в окружающей среде и уровень жизни населения (рецидив у пациентов, снятых с диспансерного наблюдения в связи с излечением – поздние рецидивы), с другой стороны – результативность лечения и качество обследования излеченных от туберкулеза больных при переводе в III ГДН (ранний рецидив) [126].

При оценке и сравнении заболеваемости туберкулезом в различных странах необходимо учитывать значительные различия в организации выявления больных и установления диагноза туберкулеза. Истинное значение показателя заболеваемости в любой стране мира всегда отличается от его регистрируемого значения. Эта разница, порой весьма существенная, зависит прежде всего от эффективности выявления больных туберкулезом, которая неодинакова не только в разных странах, но даже в отдельных регионах внутри каждой из них [118].

Новые случаи и рецидивы рассматриваются в оценках ВОЗ совместно, так как во многих странах отсутствует качественная информация об истории предыдущего лечения вновь зарегистрированных пациентов. Эти случаи обозначаются единым термином «инцидентные случаи» (incident cases), т. е. вновь возникшие случаи заболевания [39; 153; 159]. До 2013 года, согласно определению ВОЗ, в группу «рецидив» включались только рецидивы туберкулеза с бактериовыделением [39; 153; 159]. Начиная с 2013 года в качестве понятия «рецидив» рассматриваются все случаи рецидивов туберкулеза, вне зависимости от статуса бактериовыделения [72]. Рецидивы могут быть «истинными» рецидивами, возникшими в результате реактивации инфекции, или могут быть результатом повторного заболевания туберкулезом данного лица, возникшего в результате реинфекции [39].

В российской статистике частота возникновения новых случаев заболевания среди населения регистрируется национальной службой статистики или

эпидемиологического надзора и в той или иной мере всегда отличается от реальной ситуации. Методика оценки показателей, рассчитываемая на основе данных регистрации случаев туберкулеза в сочетании с экспертными предположениями о разнице регистрируемых и реально имевших место случаев заболевания, используется для 74 стран, в которых, согласно оценке ВОЗ, возникает 22 % новых случаев от всех случаев заболеваний туберкулезом в мире [47].

Общий показатель частоты регистрации рецидивов на 100 000 населения в России в 2021 г. составил 7,6 на 100 000 населения, а в СФО он составил – 14,3, в ДФО – 14,6. В обоих округах этот показатель превышает общероссийский в 2 раза. Самый высокий показатель отмечен в Республике Тыва (40,3), также выше среднеокружного показатель в Новосибирской области (20,0), Иркутской области (16,7) и Алтайском крае (14,5), Кемеровской области (14,7) на 100 000 населения.

Значительно ниже среднеокружного показатели в Красноярском крае (7,3) и Республике Саха Якутия (5,5). В 2021 г. отмечался рост показателя рецидивов в 5 субъектах (Республики Алтай и Тыва, Иркутская, Новосибирская и Омская области, Чукотской автономной области). Наибольший прирост в Республике Алтай – на 38 % и Иркутской области на 23 %. В Дальневосточном федеральном округе также произошел незначительный рост показателя рецидивов (+1,5 %) и составляет 13,2 на 100 000 населения (в 2018 г. – 13,0). Самые высокие показатели в течение последних пяти лет отмечаются в трех территориях: Чукотской автономный округ АО (в 2019 г. – 29,9, в 2021 г. – 44,1 на 100 000 населения), Еврейской АО (27,0 в 2019 г., 28,0 в 2021 г.), Приморском крае (19,6 в 2019 г., 20,0 в 2021 г.). Самые низкие показатели стабильно последние пять лет отмечаются также в трех территориях: Забайкальском крае (5,8 в 2019 г., 5,5 на 100 000 населения в 2021 г.), Магаданской области (6,4 в 2019 г., 7,2 на 100 000 населения в 2021 г.) и Камчатском крае (7,3 в 2019 г., 8,3 на 100 000 населения в 2021 г.) [90; 94; 121; 126].

В 2021 г. отмечен рост ранних рецидивов туберкулеза в СФО 33,9 на 100 000 населения, для сравнения этот показатель в 2020 г. составил – 31,4, в 2019 г. – 28,7 на 100 000 населения. Лидирующие позиции по показателю ранних рецидивов занимают Красноярский край 42,3 на 100 000 населения и Омская область 39,6 на 100 000 населения, в Иркутской области в 2021 г. показатель заболеваемости рецидивами туберкулеза составил 32,4 на 100 000. В ДФО отмечено некоторое снижение с 31,9 на 100 000 населения в 2020 г., до 31,5 на 100 000 населения в 2021 г. [90].

Рецидивы ТБ легких в условиях сложной эпидемиологической ситуации характеризуются высокой частотой, ранними сроками развития, запоздалой диагностикой, распространенными деструктивными поражениями легких, тяжелыми клиническими проявлениями, наличием сопутствующих заболеваний, массивным бактериовыделением и высоким уровнем лекарственной устойчивости, связанными с ними трудностями лечения и большой опасностью заражения окружающих [6: 98].

Выделены восемь факторов, наиболее существенно влияющих на рецидивирование специфического процесса: ЛУ МБТ при исходном заболевании, хронический алкоголизм, наличие стойкой утраты трудоспособности, большие остаточные изменения в органах дыхания после излечения туберкулеза, неполноценный основной курс химиотерапии, отсутствие противорецидивного лечения, интеркуррентные заболевания, семейная неустроенность [13; 114; 139].

Вместе с тем недостаточно изучена эффективность лечения больных с впервые выявленным туберкулезом легких и с рецидивом заболевания в сравнительной оценке [6; 132]. При рецидиве туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще бывает распространенный и генерализованный туберкулез, чем у ВИЧ-негативных [6; 115].

В настоящее время разработаны критерии клинического излечения туберкулеза п. 4 приложения 7 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» (2022). К ним

относятся: исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления; стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микробиологическими исследованиями; регрессия рентгенологических признаков туберкулеза (очаговых, инфильтративных, деструктивных); восстановление функциональных возможностей и трудоспособности. Эти критерии в большей или меньшей степени гарантируют эпидемиологическую безопасность пациента для окружающих, содержат прогностическую составляющую в отношении стабильности клинического излечения пациента, переболевшего туберкулезом. ВИЧ-инфекция, в свою очередь, существенно влияет на течение туберкулезного процесса, в т. ч. на стадии его клинического излечения [48; 116]. В настоящее время нет убедительных доказательств того, что удлинение сроков терапии туберкулеза более 6 месяцев у больных ВИЧ-инфекцией улучшает результаты лечения. Однако ряд исследований показывают, что пролонгированное лечение (до 8–9 месяцев) все же более предпочтительно у этой категории больных. И прежде всего это связано с уменьшением числа рецидивов по сравнению с краткосрочной шестимесячной химиотерапией [69; 133; 147].

ВИЧ-инфекция способствует возникновению рецидива туберкулеза, причем регистрируются более распространенные формы туберкулезного процесса [97; 146], а также ускоряет развитие рецидива туберкулеза наличие больших или малых остаточных посттуберкулезных изменений [145].

К наиболее частым дефектам наблюдения в III группе диспансерного наблюдения за пациентами, клинически излеченными от туберкулеза, следует отнести снижение частоты рентгенологического и бактериологического обследований и недооценку клинической симптоматики. Следствием этого являются: отсроченная диагностика рецидива после появления первых его проявлений; снижение частоты диагностики рецидива при плановом диспансерном обследовании, особенно у больных ВИЧ-инфекцией [115].

При изучении длительности ремиссии у пациентов с рецидивом туберкулеза и ВИЧ-инфекцией и без наличия таковой, установлено, что длительность дорецидивного периода у пациентов с ВИЧ-инфекцией была существенно короче,

чем у ВИЧ-негативных пациентов с рецидивами. Наиболее очевидным объяснением такой разницы было влияние самой ВИЧ-инфекции на быстроту развития рецидива туберкулеза у клинически излеченных пациентов [116].

Проблеме рецидивов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией уделено в литературе небольшое внимание, однако в настоящее время она является актуальной [6; 145], т. к. туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции значительно реже излечивается, и в 30 % приводит к рецидиву [146].

Рецидивы туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией возникают раньше, чем у ВИЧ-негативных лиц (через $(31,5 \pm 3,0)$ и $(55,1 \pm 5,7)$ мес. соответственно, $p < 0,001$) [115].

Причины развития ранних и поздних рецидивов схожи. Среди причин развития рецидивов, особенно ранних, можно выделить низкую приверженность к лечению, неоднократные отрывы, нерегулярность обследования, отсутствие противорецидивных курсов химиотерапии; наличие множественной лекарственной устойчивости возбудителя; достоверный повторный контакт с источником туберкулезной инфекции. К причинам поздних рецидивов можно отнести малый срок наблюдения в III ГДН, наличие или появление соматических заболеваний [6; 105; 126].

Проблема рецидивов туберкулеза является актуальной, клиническая структура рецидивов более тяжелая, часто выявляемая лекарственная устойчивость обуславливает необходимость длительного лечения, рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией требуют изучения причин их возникновения и формирования особых подходов к своевременному выявлению, профилактике и лечению.

1.4 Характеристика лекарственной устойчивости и особенности клинических проявлений у больных с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией

В современный период изменилась характеристика бактериовыделения у источника инфекции, значительно чаще стало обнаруживаться бактериовыделение с наличием лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам, что косвенно свидетельствует о повышении вирулентности микобактерий туберкулеза [3; 131].

В 2020 г. у 71 % (2,1/3,0 миллиона) людей был диагностирован туберкулез с бактериовыделением, из них было выявлено 132 222 случая с множественной лекарственной устойчивостью или резистентностью к рифампицину и 25 681 случай пре-ШЛУ-ТБ (пре-широкая лекарственная устойчивость) или ШЛУ-ТБ, что ниже на 22 % чем в 2019 г. Во всем мире 150 359 пациентов с МЛУ и резистентным к рифампицину туберкулезом были пролечены в 2020 г., что на 15 % (177 100 человек) меньше, чем в 2019 г. [162].

Начиная с 2012 г. данные о распространении МЛУ-ТБ в странах мира стали публиковать уже непосредственно в глобальных отчетах ВОЗ по туберкулезу. Согласно оценкам ВОЗ, доля МЛУ МБТ среди больных туберкулезом с резистентностью к рифампицину МБТ составляет в целом 83 % [39; 128; 153].

По наиболее вероятным оценкам, в 2017 г. туберкулезом, резистентным к рифампицину, наиболее эффективному препарату первой линии, в разных странах мира заболело 558 тыс. человек (диапазон значений: 483–639 тыс. человек), причем в 82 % случаев речь шла о туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). В 2015 г. почти половина случаев МЛУ приходилась на 3 страны – Индию (24 %), Китай (13 %) и Российскую Федерацию (10 %). Доля МЛУ ТБ составила 3,6 % от всех новых случаев и 17 % от ранее пролеченных случаев в мире. Самые высокие показатели (> 50 % среди ранее пролеченных случаев) зарегистрированы в странах бывшего Союза Советских Социалистических Республик. По оценкам, в 2017 г. 8,5 % случаев МЛУ-ТБ

составили случаи туберкулеза с пре-ШЛУ-ТБ. В 2020 г. по оценкам ВОЗ более 70 % случаев МЛУ пришлось на 10 стран: Вьетнам, Демократическая Республика Конго, Индия, Индонезия, Китай, Нигерия, Пакистан, Филиппины, Российская Федерация, Южная Африка [161; 162].

Туберкулез, особенно с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, – это серьезная проблема общественного здравоохранения в Европейском регионе ВОЗ, где находятся 9 из 30 стран мира с высоким бременем ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Согласно последним данным эпиднадзора, на регион приходится каждый пятый из всех случаев МЛУ-ТБ, возникших в мире. Так, в Европейском регионе ВОЗ доля впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, успешно завершивших лечение, составила лишь 41 %, в то время как среди этих больных без ВИЧ-инфекции она была 76 % [19; 117; 155; 159; 160; 177].

По данным ВОЗ, Российская Федерация занимает третье место в списке стран с наибольшим числом больных туберкулезом с МЛУ МБТ (38 000, ДИ 30 000–45 000). Как и в большинстве стран постсоветского пространства, в России отмечается высокая доля МЛУ ТБ как среди новых случаев туберкулеза – 15,8 %, так и среди случаев повторного лечения – 42,4 % [128; 160; 177]. Острой проблемой в области общественного здравоохранения остается лекарственно-устойчивый туберкулез [113; 117; 155; 170].

В настоящее время в России наступила стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу, однако сохраняется ее неустойчивость в связи с развитием эпидемии ВИЧ-инфекции и ростом доли туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [56; 75], так же одной из причин формирования МЛУ-ТБ является низкая эффективность амбулаторного этапа лечения, которое осуществляется преимущественно без контроля за приемом лекарственных средств со стороны медицинских работников [77].

Изменение числа впервые выявленных больных туберкулезом с бактериовыделением и МЛУ за весь период наблюдения в гражданском здравоохранении было невелико, кроме 2019–2020 гг., особенно существенным

(на 19,4 %) зафиксировано снижение в 2020 г. (2015 г. – 7 602 чел., 2016 г. – 8 162 чел., 2017 г. – 8 036 чел., 2018 г. – 8 179 чел., 2019 г. – 7 896 чел., 2020 г. – 6 367 чел., 2021 г. – 6 280 чел.). Вероятно, данное снижение связано со снижением заболеваемости туберкулезом в связи с пандемией COVID-19. Анализ числа бактериовыведителей с МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ), состоящих на диспансерном наблюдении, представлен на рисунке 8.

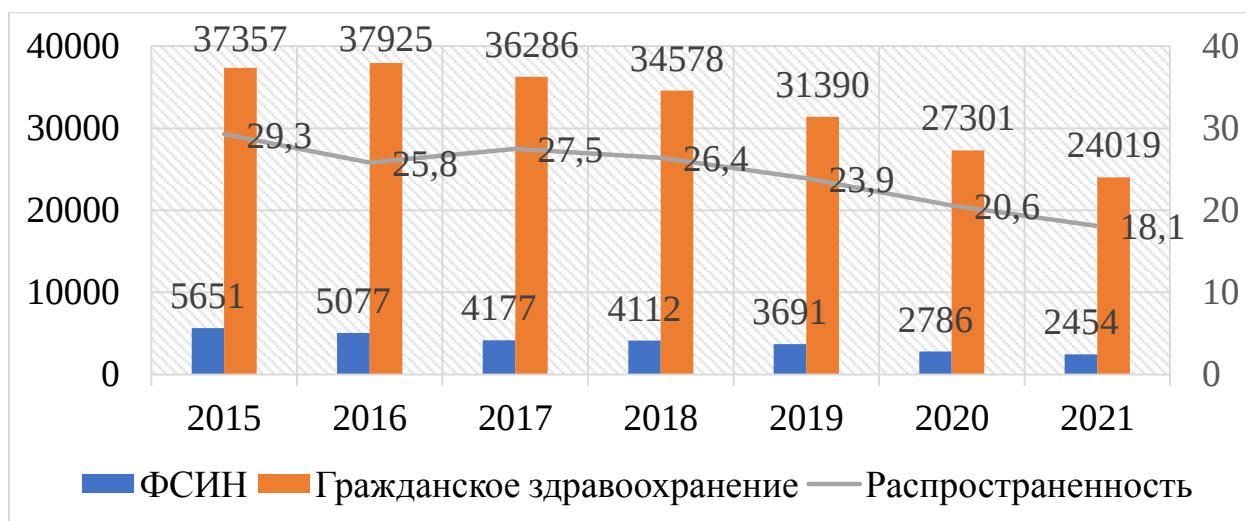


Рисунок 8 – Число больных МЛУ туберкулезом с бактериовыведением, состоящих на диспансерном наблюдении с 2015 по 2021 гг. в России (абсолютные значения и распространенность)

С 2018 г. по настоящее время отмечается равномерное снижение числа больных МЛУ-туберкулезом с бактериовыведением со среднегеометрическим ежегодным темпом 9,1 %. Пандемия COVID-19 не оказала существенного влияния на динамику показателя распространенности туберкулеза с МЛУ и бактериовыведением [22].

Уровень множественной лекарственной устойчивости среди впервые выявленных больных и среди контингентов больных бациллярными формами туберкулеза по территориям СФО и ДФО весьма вариабелен, что также свидетельствует, как о разном качестве организации микробиологической диагностики, так и об истинно различном распространении МЛУ ТБ в

территориях. Доля бактериовыделителей с МЛУ-ТБ среди больных ТОД, состоящих на учете, в СФО составила 60,7 %, в ДФО – 53,7 %, что ниже аналогичных показателей 2020 г. (в СФО – на 7,9 %, в ДФО – на 2,7 %). В России доля таких больных в 2021 г. составила 58,4 %, что также меньше, чем в 2020 г. (60,7 %) [90]. Наименьшие показатели доли МЛУ ТБ среди впервые выявленных пациентов и среди контингентов больных бациллярными формами в 2019 г. были зарегистрированы в Иркутской области (18,4 % и 38,1 % соответственно), а максимальные – в Республике Алтай (51,7 % и 73,1 % соответственно) [22]. Показатель заболеваемости туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Иркутской области в 2021 г. – 5,8 на 100 000, в 2020 г. – 5,3 на 100 000, в 2019 г. – 6,8 на 100 000, в 2018 г. – 6,4 на 100 000 населения области. В 2020 г. СФО – 8,9 и в РФ – 4,3 на 100 000 [94].

Многолетнее достоверное снижение показателя отмечается только в Центральном и Северо-Западном федеральных округах с относительно низким уровнем распространенности МЛУ МБТ, однако в сибирских и дальневосточных областях РФ наблюдается наибольший уровень распространения МЛУ-ТБ: в СФО – 46,3 и в ДФО – 47,3 на 100 000. В ряде регионов на юге Сибири и Дальнего Востока уровень показателя превышает 60 на 100 000. С 2017 года в России ожидается доминирование больных с МЛУ МБТ в структуре состоящих на учете бактериовыделителей, что не может не оказать негативного влияния на эффективность лечения и направленность дальнейших эпидемических тенденций [41].

Лекарственная устойчивость МБТ к ПТП в случаях рецидива туберкулёза в 2010 г. составляла 55,5 %; в 2017 г. – 63,7 %, в 2018 г. – 68,0 %. Множественная лекарственная устойчивость МБТ к ПТП (МЛУ-ТБ) в случаях рецидива туберкулёза в 2010 г. составляла 34,7 %; в 2017 г. – 48,1 %, в 2018 г. – 54,4 %. Наибольший показатель отмечался в Северо-Западном ФО (67,8 %), самый низкий – в Южном ФО (45,4 %). В уголовно-исполнительной системе показатель в 2010 г. составлял 37,5 %; в 2017 г. – 43,2 %, в 2018 г. – 41,1 % [77].

Анализ частоты и характера мутаций МБТ у больных туберкулезом с разным ВИЧ-статусом показал, что штаммы МБТ, одновременно имеющие мутации, обуславливающие устойчивость к рифампицину и изониазиду, чаще выделяются у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Это связано с более бурным ростом МБТ, приводящим к быстрому накоплению мутаций в разных генах и увеличивающим вероятность появления штамма с множественной лекарственной устойчивостью [71]. У больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, методом посева на плотные среды достоверно чаще регистрируется скудное бактериовыделение, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, при этом уровень первичной множественной лекарственной устойчивости микобактерий среди больных ко-инфекцией оказался достоверно выше, чем среди больных с ВИЧ-негативным статусом (60,2 и 41,6 % соответственно, $p < 0,05$) [66]. Лечение больных с рецидивом туберкулеза требует значительных финансовых затрат в связи высокой частотой МЛУ ТБ [109; 111]. ВИЧ-инфекция является самостоятельным независимым фактором развития туберкулеза с МЛУ МБТ [120].

Считается, что основной вклад в развитие эпидемии туберкулеза и распространение штаммов МБТ с МЛУ в России в значительной степени связан с активным распространением в популяции мультирезистентных штаммов генотипа Beijing [36]. Растущая заболеваемость туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью создает дополнительные трудности для борьбы с туберкулезом в мире [164]. Именно мультирезистентные штаммы генотипа Beijing чаще являются причиной возникновения повторных случаев заболевания туберкулезом [69; 71].

Для лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* (МЛУ/пре-ШЛУ МБТ) применяются длительно дорогостоящие режимы химиотерапии (ХТ), которые требуют дополнительных организационных мероприятий, чтобы предотвратить амплификацию лекарственной устойчивости и добиться благоприятного результата [154]. Прогрессирование туберкулёзного процесса в первые 3 месяца

АРТ (чаще в первый месяц) может быть связано с воспалительным синдромом восстановления иммунной системы (ВСВИС). Для дифференциальной диагностики ВСВИС и туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя необходимо применение ускоренных молекулярно-генетических методов выявления микобактерий и лекарственной устойчивости [133].

Существует несколько технологий определения лекарственной устойчивости, наиболее быстрыми являются молекулярно-генетические методы определения лекарственной чувствительности/устойчивости микобактерий туберкулеза. Генотипические методы определения лекарственной чувствительности/устойчивости МБТ основаны на изучении специфических участков генома МБТ и выявлении наличия или отсутствия определенных мутаций в генах, связанных с резистентностью к конкретным ПТП. При этом исследованию могут подвергаться как диагностический материал, так и выросшие культуры микроорганизмов [86]. В России применяется картриджная технология (выделение ДНК и амплификация идут автоматически в специальном картридже) [86]. Для обнаружения устойчивости к рифампицину, применяется метод картриджной диагностики GeneXpert (Xpert® MTB/RIF), он обеспечивает точные результаты и может позволить быстрое начало лечения МЛУ-ТБ в ожидании результатов от обычной культуры и Диаскинтеста [86; 179].

Учитывая, что МЛУ встречается у пациентов с ВИЧ-инфекцией, сложность лечения этой категории лиц, заключается в том, что требуется назначение большого количества препаратов АРТ и противотуберкулезных препаратов, для этого необходимо как можно раньше начинать выявление ЛУ. Причинами неудач в лечении больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и неблагоприятных исходов заболевания являются: особенности течения туберкулезного процесса в поздних стадиях ВИЧ-инфекции на фоне выраженного иммунодефицита; отсутствие приверженности больного к лечению (как противотуберкулезной химиотерапии, так и антиретровирусной терапии), отсутствие или позднее начало АРТ [70].

Социальные условия (место жительства, наличие жилой площади, семьи и детей; характер бытовых контактов, вид образования, трудовая занятость, наличие судимости и асоциальных привычек) влияют на приверженность к антиретровирусной и противотуберкулезной терапии у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Социально неблагоприятные факторы, вызывающие дезадаптацию личности в обществе, снижающие мотивацию и приверженность к лечению, способствуют низкой эффективности противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных с ко-инфекцией (ТБ/ВИЧ) и ухудшают витальный прогноз [64].

Применение АРТ у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией повышает эффективность лечения туберкулеза, увеличивая долю больных с клиническим улучшением в течении туберкулеза до 66,3 %, снижая уровень летальности до 16,3 %, в том числе и у пациентов с лекарственной устойчивостью МБТ и распространенными полиорганными формами туберкулеза. Проведение АРТ снижает частоту обострений и рецидивов туберкулеза [146]. Сроки начала АРТ зависят от исходного количества CD4+ лимфоцитов у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с низким числом CD4+ лимфоцитов [133].

Вероятность заболевания туберкулезом человека, инфицированного ВИЧ и МБТ, во много раз выше, чем у инфицированного МБТ человека без ВИЧ-инфекции, а риск развития внелегочной формы туберкулеза повышается в 1,8 раза [1; 41; 96; 123]. Риск туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных тесно коррелирует с числом лимфоцитов CD4+ [77; 80; 138].

Клинико-рентгенологические проявления туберкулеза зависят от степени иммуносупрессии. ВИЧ-инфекция практически не оказывает влияния на течение туберкулеза у больных с исходным количеством CD4+ лимфоцитов > 500 клеток/мкл. При количестве CD4+ лимфоцитов 500–350 клеток/мкл течение туберкулеза достоверно чаще характеризуется острым началом и более редким выявлением деструктивных форм туберкулеза. При числе CD4+ лимфоцитов 350-200 клеток/мкл особенностью ТОД было преимущественное поражение внутригрудных лимфоузлов и серозных оболочек. При этом из внелегочных форм

чаще наблюдаются туберкулез плевры, внутригрудных лимфатических узлов, верхних дыхательных путей (респираторный внелегочный туберкулез); встречается также туберкулез экстрареспираторных локализаций и генерализованный туберкулез [1; 48; 95].

ВИЧ-ассоциированные иммунные дефекты препятствуют диагностике туберкулеза, способствуют развитию внелегочного туберкулеза и туберкулеза без бактериовыделения с атипичными рентгенологическими признаками и повышают частоту рецидивов ТБ [86; 169]. Залогом эффективного лечения больных ВИЧ-инфекцией, увеличения продолжительности и сохранения качества их жизни служит психосоциальная адаптация пациентов и приверженность к системе диспансерного наблюдения, что в свою очередь способствует своевременному началу терапии, способной предотвратить развитие характерных для этого заболевания угрожающих жизни поражений [72].

Широкий охват пациентов АРТ позволил интерпретировать ВИЧ-инфекцию не как заболевание с неизбежным неблагоприятным исходом, а как болезнь, требующую постоянного приема препаратов. При этом диспансерное наблюдение и лечение больных ВИЧ-инфекцией должно быть пожизненным [101; 149; 168].

Вместе с тем, нарушение режима наблюдения и лечения пациента, а также неверная интерпретация результатов лабораторных исследований и неадекватный выбор терапии могут иметь самые неблагоприятные последствия не только для здоровья пациента, но и для увеличения его значимости как источника инфекции [101; 104].

Прогрессирующий иммунодефицит при несоблюдении режима лечения ВИЧ-инфекции является предрасполагающим фактором для заболевания туберкулезом [95]. При этом в диагностике туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции существуют значительные трудности. С одной стороны, нетипичные проявления заболевания нередко затрудняют своевременную диагностику [55; 58; 59].

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 [58; 59; 95]. Этим обусловлены особенности клинического течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, характеризующиеся преимущественно лимфогенным и лимфогематогенным распространением микобактерий.

При генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией происходит последовательная смена легочного, лимфогенного и гематогенного этапов. Сроки развития генерализации прямо пропорциональны исходному уровню CD4 лимфоцитов при выявлении туберкулеза. В зависимости от периодов развития ВИЧ-инфекции и вида гистопатологических иммунных реакций в течении ВИЧ-ассоциированного туберкулеза выделяют три этапа [96].

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 [20; 95; 96].

Стертость гранулематозного воспаления, преобладание альтеративного и экссудативного компонента в фокусах туберкулезного воспаления свидетельствуют о смене реакции гиперчувствительности замедленного типа,

типичной для туберкулеза, реакцией гиперчувствительности немедленного типа и отражает угнетение иммунной системы.

Ареактивность макроорганизма при практически полном отсутствии CD4⁺ лимфоцитов, приводит к острому прогрессированию и генерализации туберкулеза с поражением всех органов и систем [95].

РЕЗЮМЕ

Таким образом, заболеваемость туберкулезом в мире и на территории Российской Федерации имеет тенденцию к снижению, вместе с тем растет доля пациентов с ВИЧ-инфекцией с поздними стадиями заболевания среди впервые выявленных больных. Чаще выявляется множественная лекарственная устойчивость возбудителя, что оказывает дополнительное влияние на длительность лечения и его эффективность. Высокая распространенность ВИЧ-инфекции в России способствует более частому развитию рецидивов туберкулеза как органов дыхания, в том числе сочетанного с внелегочными локализациями. Рецидивы туберкулеза характеризуются высокой частотой, ранними сроками развития, запоздалой диагностикой, распространенными деструктивными поражениями легких, тяжелыми клиническими проявлениями, наличием сопутствующих заболеваний, массивным бактериовыделением. Поиск путей своевременного выявления, лечения и профилактики рецидивов туберкулеза, в том числе для больных ВИЧ-инфекцией, является чрезвычайно важным для фтизиатров.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России в 2016 году.

Предметом исследования стало изучение значимых факторов риска и их сочетаний для прогнозирования исхода туберкулеза у лиц, перенесших туберкулез.

Объектом исследования явились пациенты с ранними и поздними рецидивами туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, а также пациенты с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, находящиеся на диспансерном наблюдении и получающие лечение в амбулаторных условиях.

Обсервационное когортное проспективное исследование выполнялось на базе ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница» с 2016 по 2019 гг.

На первом этапе был проведен анализ эпидемиологической ситуации по региону в целом за 10 лет, для этого использованы статистические отчетные формы противотуберкулезных учреждений (форма № 8, форма № 33).

Создана исследовательская база с обезличенными персональными данными пациентов, куда вносили анамнестические сведения, клинические данные, информацию о спектре ЛУ МБТ, источниками информации была медицинская документация. База данных имела количественные, качественные и порядковые признаки. Для обеспечения репрезентативности данных и достоверности выводов, полученных в ходе исследования, размером выборки выступила генеральная совокупность лиц больных с рецидивами ТОД как с ВИЧ-инфекцией, находившихся на стационарном лечении в ОГБУЗ ИОКТБ за указанный период и постлечебного наблюдения, так и без ВИЧ-инфекции, а также пациентов с

впервые выявленным туберкулезом, с клиническим излечением туберкулеза и ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном учете у фтизиатра.

Для оценки эффективности лечения в амбулаторных условиях были отобраны пациенты с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, из них 97 пациентов с впервые выявленным туберкулезом, в том числе с повторными случаями лечения (I группа ДН), и 90 пациентов с клиническим излечением туберкулеза (III группа ДН).

На третьем этапе выполнен сбор данных, которые включали возрастную-половую структуру, социальные факторы, результаты микробиологических исследований, клинические данные и исход заболевания у пациентов с рецидивом туберкулеза. Все пациенты находились на стационарном лечении в ОГБУЗ ИОКТБ в период с 2016 по 2019 гг. За этот период было госпитализировано 200 пациентов с рецидивом туберкулеза, из них в исследование было включено 132 пациента (68 пациентов имели критерии исключения и в исследование не включены), сформированы 2 группы:

- с рецидивом туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией (69 пациентов),
- с рецидивом туберкулеза без ВИЧ-инфекции (63 пациента).

На всем протяжении исследования осуществляли наблюдение, по окончании лечения фиксировали исход заболевания.

Критерии включения:

1. Пациенты обоих полов всех возрастных групп, проходящие лечение в стационаре в ОГБУЗ ИОКТБ с подтвержденным диагнозом рецидива туберкулеза.
2. Пациенты обоих полов, всех возрастных групп, наблюдающиеся в амбулаторных условиях с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекцией, как впервые выявленные, так с повторными случаями лечения и с клиническим излечением туберкулеза.

Критерии исключения:

1. Возраст пациентов младше 18 лет.
2. Отказ от лечения.

- 3 Впервые выявленный туберкулез без ВИЧ-инфекции.
- 4 Пациент прибыл из другой территории, отсутствуют данные о предыдущей клинической форме.
- 5 Пациент выбыл на другую территорию до начала курса химиотерапии.

На рисунке 9 показана схема исследования, в которой указана генеральная совокупность, расчет выборки производился при помощи математического калькулятора

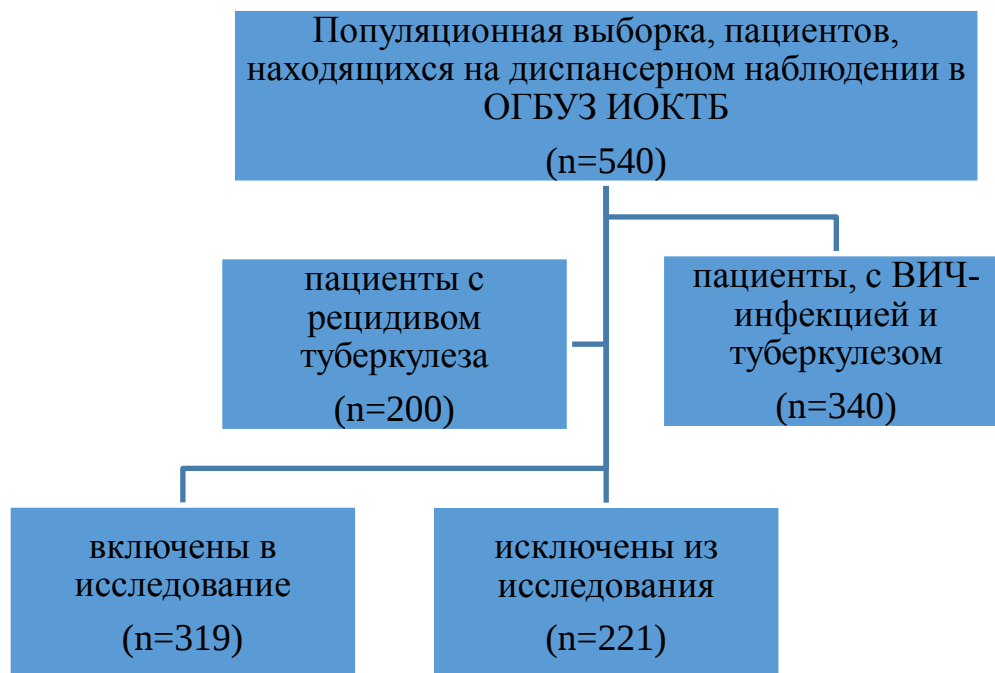


Рисунок 9 – Определение объема требуемой выборки

Требуемый объем выборки при генеральной совокупности 540 для больных рецидивом туберкулеза и больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией и мощности исследования 80 %, составил 224 человека (предельная ошибка выборки 4,97 %) (ссылка на онлайн калькулятор <https://niioz.ru/mediko-sotsiologicheskie-issledovaniya/kalkulyatory/>). В исследование были включены 319 пациентов, в результате рандомизации пациенты разделены на 4 группы (Таблица 1). По итогам рандомизации в группу с рецидивом туберкулеза включены 132 пациента, из них с рецидивом туберкулеза и ВИЧ-инфекцией 69 пациентов и рецидивом туберкулеза

без ВИЧ-инфекции 63 пациента. Для оценки эффективности диспансерного наблюдения в исследование включено 187 пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, из них в I группе диспансерного наблюдения – 90 пациентов, в III группе наблюдения – 97 пациентов.

Таблица 1 – Дизайн исследования

Анализ данных на разных этапах исследования	Обследованы для оценки соответствия цели исследования (n = 540) пациенты с диагнозом туберкулез, из них исключены из исследования всего (n = 221) из них: - не соответствовали критериям включения (n = 110) - соответствовали критериям исключения (n = 95) - по другим причинам (n = 16)			
	Прошли рандомизацию (n = 319)			
Рандомизированное назначение того или иного вмешательства	(n = 69) рецидив туберкулеза + ВИЧ-инфекция	(n = 63) рецидив туберкулеза без ВИЧ-инфекции	(n = 90) туберкулез + ВИЧ-инфекция (I группа ДН)	(n = 97) туберкулез + ВИЧ-инфекция (III группа ДН)
Наблюдение	Не наблюдались до конца испытания (n = 0) вмешательство было прервано (n = 0)	Не наблюдались до конца испытания (n = 0) вмешательство было прервано (n = 0)	Не наблюдались до конца испытания (n = 0) вмешательство было прервано (n = 0)	Не наблюдались до конца испытания (n = 0) вмешательство было прервано (n = 0)
Анализ данных на II этапе	—		Включено в анализ (n = 187) Исключены из анализа (n = 0)	
Анализ данных на III этапе	Включено в анализ (n = 132) Исключены из анализа (n = 0)		—	
Анализ данных на IV этапе	Включено в анализ (n = 69) Исключены из анализа (n = 63)		Включено в анализ (n = 59) Исключены из анализа (n = 128)	

Исследование проводилось в 4 этапа: 1 этап – анализ эпидемиологической ситуации в регионе, 2 этап – проспективная оценка эффективности диспансерного наблюдения, 3 этап – выявление факторов риска рецидива туберкулеза и изучение клинических проявления рецидивов туберкулеза как у пациентов с ВИЧ-инфекцией, так и без ВИЧ-инфекции. Заключительным этапом работы явилось создание прогностической модели исхода туберкулеза у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией с использованием дискриминантного анализа (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Схема исследования

Рецидивы туберкулеза рассматривались как у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией, так и без ВИЧ-инфекции, оценивались факторы риска рецидива, клинические проявления и микробиологические характеристики возбудителя, исходы туберкулеза оценивались через год после регистрации заболевания (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Блок-схема сравнения клинического течения рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, определение факторов риска рецидивов и исходов у них

Перспективный анализ эффективности диспансерного наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекцией проводили через год как у пациентов с активным туберкулезом, так и у пациентов с клиническим излечением туберкулеза (Рисунок 12).

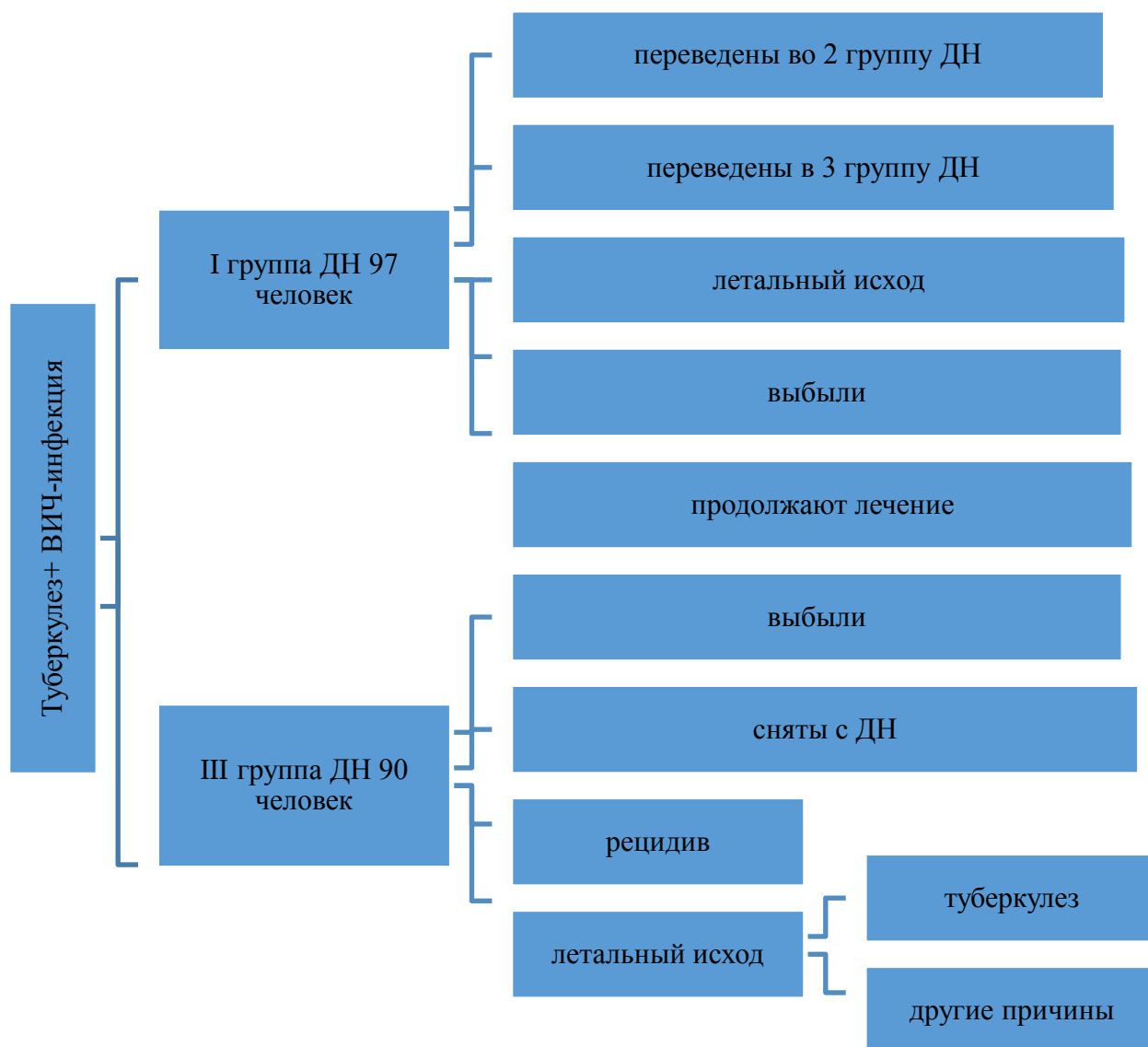


Рисунок 12 – Результаты диспансерного наблюдения и ведения пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

Клинические проявления рецидивов туберкулеза оценивались у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции. В сравниваемых группах выявлялись наиболее тяжелые клинические формы у пациентов с рецидивом туберкулеза и ВИЧ-инфекцией, со склонностью к генерализации (Рисунок 13).

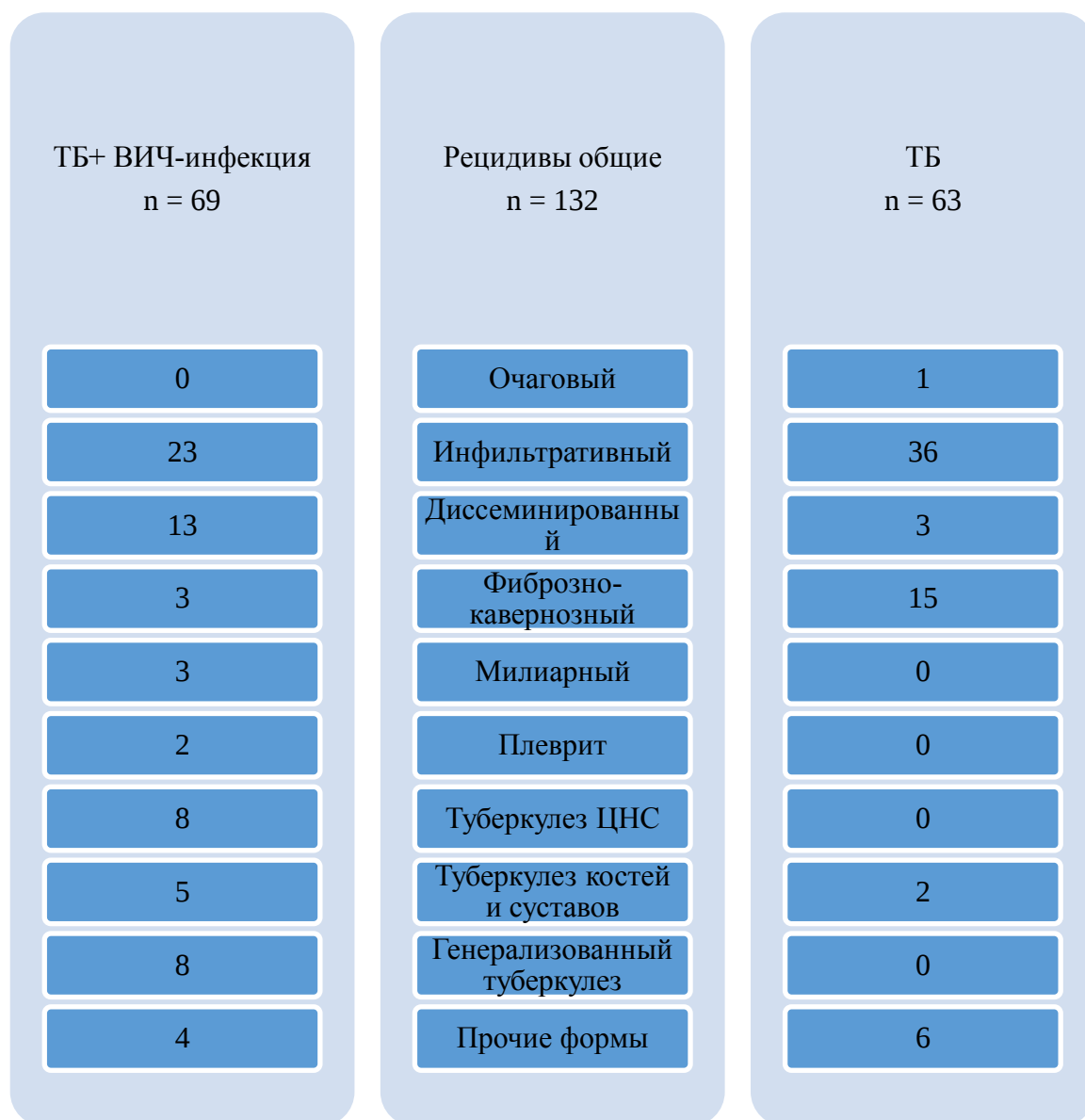


Рисунок 13 – Блок-схема сравнения клинической структуры рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции

Изучение микробиологических свойств возбудителя у пациентов с рецидивами туберкулеза показало, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще встречается множественная и пре-широкая лекарственная устойчивость в сравнении с рецидивами туберкулеза без ВИЧ-инфекции (Рисунок 14).

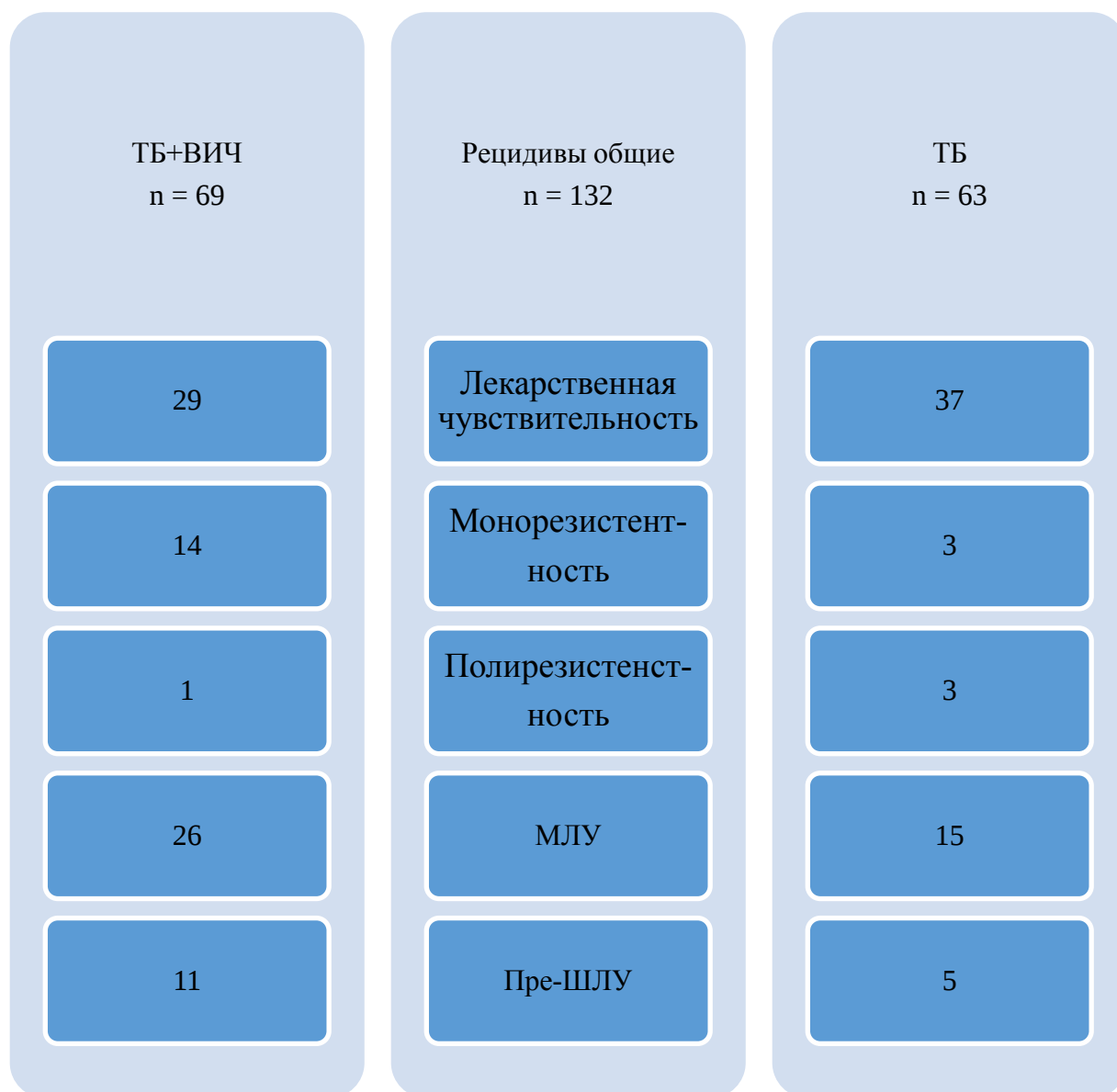


Рисунок 14 – Микробиологические характеристики возбудителя у пациентов с рецидивом туберкулеза

2.2 Методы исследования

- 1 Сбор анамнеза (для сбора информации о пациентах разработана анкета, см. приложение А)
- 2 Физикальные методы
- 3 Общеклинические методы исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи.

4 Биохимические методы исследования крови: глюкоза, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, общий билирубин.

5 Микробиологические методы исследования: люминесцентная микроскопия, посев на плотных питательных средах Левенштейна-Йенсена и Финна-2, посев на жидких питательных средах Middlebrook в системе ВАСТЕС-960 с автоматизированной детекцией роста.

6 Методы лучевой диагностики (рентгенография, томография, малодозная цифровая рентгенография, мультиспиральная компьютерная томография).

7 Генетические исследования: картриджная диагностика ДНК микобактерий туберкулеза (GeneXpert), определение РНК вируса иммунодефицита человека, определение в крови и ликворе ДНК вируса простого герпеса 1, 2, 6 типа, ДНК цитомегаловируса, ДНК токсоплазмы.

8 Иммунологические методы: определение уровня CD4+ лимфоцитов, антител к вирусным гепатитам В и С.

9 Статистические методы: 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). При сравнении качественных переменных в группах использовали χ^2 Пирсона. При наличии наблюдаемых случаев ≤ 10 рассчитывали χ^2 с поправкой Йетса, если наблюдаемых случаев было менее 5 – точный тест Фишера (ТТФ). В Таблицах сопряженности 2×2 при обнаружении значимых различий определяли ОШ и 95 % доверительный интервал. Для сравнения величин порядковых и непараметрических количественных переменных использовали U-критерий Манна-Уитни.

Для вероятностной оценки факторов риска применяли дискриминантный анализ. Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Биостат, Statistica 6,0 (русифицированная версия). Различия считали значимыми при $p < 0,05$ [148].

При построении прогностической модели вероятных исходов лечения больных с впервые установленным диагнозом туберкулеза, в число изучаемых параметров вошли:

- I Социально - демографические характеристики пациентов:
 - a. пол;
 - b. возраст;
 - c. наличие вредных привычек (наркотическая и алкогольная зависимость).
- II Клинико-рентгенологические данные на момент взятия на ДУ:
 - a. форма туберкулеза легких при выявлении процесса;
 - b. распространенность процесса в легочной ткани (ограниченные изменения – до 2 сегментов, распространенные – 3 и более сегмента);
 - c. поражение одного или более органов;
 - d. сопутствующие заболевания.
- III Микробиологические:
 - a. лекарственная устойчивость к отдельным противотуберкулезным препаратам (изониазиду, рифампицину, стрептомицину, канамицину, этионамиду, этамбутолу);
 - b. полирезистентность;
 - c. множественная лекарственная устойчивость;
 - d. широкая лекарственная устойчивость.
- IV Организация курса лечения:
 - a. проведение интенсивной фазы химиотерапии в стационарных или амбулаторных условиях;
 - b. длительность стационарного курса лечения;
 - c. прерывания курса химиотерапии.

V Эффективность лечения:

- а. закрытие полостей распада к окончанию курса химиотерапии;
- б. прекращение бактериовыделения к окончанию курса химиотерапии.

2.3 Ожидаемые результаты

1. Анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в регионе позволит оценить взаимовлияние двух эпидемий, что является необходимым для планирования мероприятий по борьбе с туберкулезом в регионах с высокими темпами роста и высокой распространенностью ВИЧ-инфекции.

2. По результатам диспансерного наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекцией можно будет оценить эффективность ведения пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в амбулаторных условиях, выявить группы риска рецидива и неблагоприятного течения туберкулеза.

3. Особенности клинических проявлений рецидивов туберкулеза, выявленные в ходе исследования, помогут разработать тактику организации лечения данной категории больных.

4. По результатам анализа факторов риска рецидивов туберкулеза, клинических проявлений, микробиологических данных и исходов рецидивов будет предложена математическая модель прогнозирования исхода туберкулеза и разработана тактика организации лечения данной категории больных.

ГЛАВА 3 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗУ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ В 2010–2022 гг.

По данным статистических отчетных форм № 8 и № 33 определены показатели общей заболеваемости туберкулезом населения по территории и по подчинению Минздрава Иркутской области. Заболеваемость в Иркутской области в 2021 г. составила 54,9 человек на 100 000 населения. При этом аналогичный показатель по СФО составил в 2021 г. – 55,0 на 100 000 и по РФ – 31,1 на 100 000 населения.

Высокий уровень заболеваемости туберкулезом в Иркутской области связан как с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции в регионе, так и с дефектами раннего выявления туберкулеза, с ограничением доступности медицинской помощи в отдаленных сельских районах. В результате принятия ряда региональных нормативных документов, оснащения медицинских организаций передвижной флюорографической техникой достигнута некоторая положительная динамика показателя заболеваемости туберкулезом.

В то же время заболеваемость туберкулезом в Иркутской области превышает среднероссийский показатель в 1,7–2,0 раза. Значительное влияние на данный показатель оказывает эпидемия ВИЧ-инфекции в Приангарье (Рисунок 15).



Рисунок 15 – Динамика заболеваемости туберкулезом в Иркутской области за 2010–2022 гг.

Показатель распространенности туберкулеза также имеет благоприятную тенденцию к снижению на протяжении последнего десятилетия, при этом нельзя не учитывать влияния комплекса факторов на этот показатель – эффективности лечения, своевременности движения контингентов больных активным туберкулезом. Динамика распространенности туберкулеза в Иркутской области за 2010–2022 гг. показана на рисунке 16.



Рисунок 16 – Динамика распространенности туберкулеза в Иркутской области за 2010–2022 гг.

Недостаточная эффективность лечения, связанная с несвоевременным выявлением лекарственной устойчивости и неправильная регистрация причин смерти у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и туберкулезом обуславливали высокий уровень смертности от туберкулеза в регионе.

Внедрение картриджной диагностики ДНК микобактерий туберкулеза (GeneXpert) значительно ускорило выявление МЛУ ТБ, улучшение обеспечения противотуберкулезными препаратами 2 и 3 ряда, введение централизованного контроля причин смертности позволили достичь высоких темпов снижения показателя смертности в Иркутской области (Рисунок 17).



Рисунок 17 – Динамика смертности от туберкулеза в Иркутской области за 2010-2022 гг.

Как показано на рисунке 17, смертность от туберкулеза в Иркутской области за последнее десятилетие снизилась более чем в 5 раз и приближается к уровню показателя смертности по РФ (4,3 – 2022 г.).

В Приангарье в 2021 г. зарегистрировано 30 095 лиц, в крови которых при исследовании методом иммуноблоттинга выявлены антитела к вирусу иммунодефицита человека. В 2020 году таких пациентов было 28 956, в 2019 г. – 30 086, в 2018 г. – 28 808.

Число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом ВИЧ-инфекция в 2021 г. (ф. 61 т. 1000) составило 1 857, в 2020 г. таких больных было 1 890, в 2019 г. – 3 120 человек, а в 2018 г. – 3 414 человек [94].

Как уже было сказано выше, на эпидемическую ситуацию с туберкулезом существенное влияние оказывает ВИЧ-инфекция. На рисунке 18 показана динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией, которая в 2 и более раза превышает среднероссийский уровень.

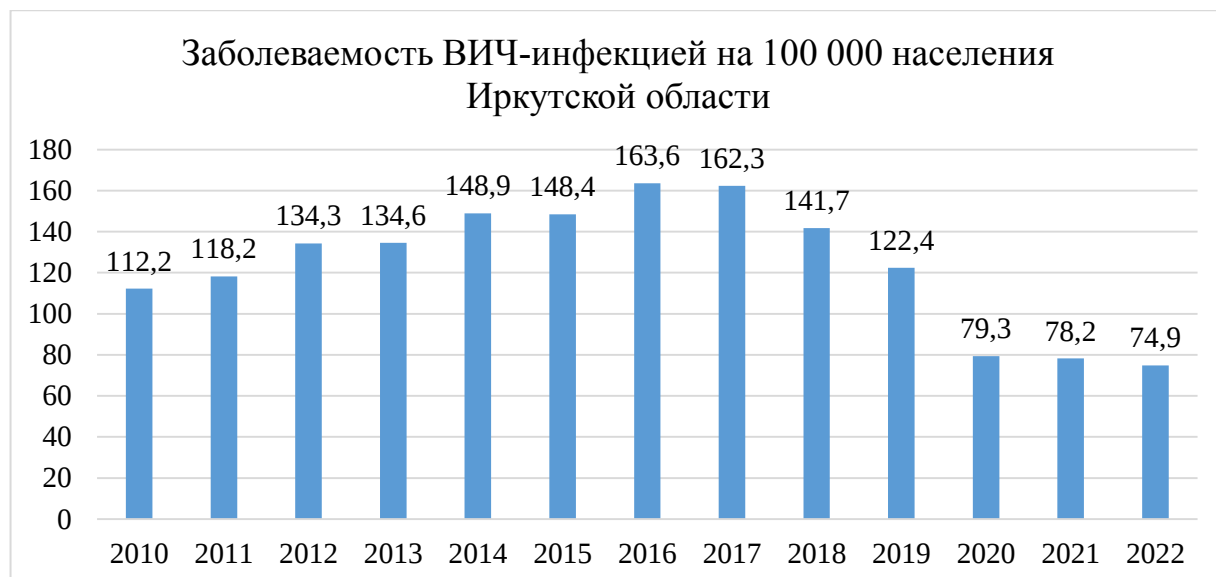


Рисунок 18 – Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Иркутской области в 2010–2022 гг.

Показатель распространенности ВИЧ-инфекции в Иркутской области является одним из самых высоких на территории РФ, в 2017 г. он составил 1391,0 на 100 000 населения, в 2018 г. – 1192,0, в 2019 г. – 1251,0 на 100 000 населения. Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом, отмечается рост удельного веса сочетанной патологии ВИЧ-инфекции и туберкулеза, среди впервые выявленных больных туберкулезом, в 2021 г. этот показатель составил 41,0 %. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Динамика изменения удельного веса больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных и активных контингентов противотуберкулезных учреждений в 2017–2022 гг. (ф. № 33) в Иркутской области и в СФО

Показатели	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Доля впервые выявленных больных ТБ + ВИЧ от общего числа впервые выявленных больных ТБ (Иркутская обл.), %	30,4	33,9	36,3	37,8	41,0	37,9
Доля впервые выявленных больных ТБ + ВИЧ от общего числа впервые выявленных больных ТБ (СФО), %	27,3	32,5	35,0	36,9	38,7	—
Доля больных ТБ + ВИЧ от общего числа контингентов больных активным ТБ (Иркутская обл.), %	29,5	29,7	31,9	35,9	37,8	38,2
Доля больных ТБ + ВИЧ от общего числа контингентов больных активным ТБ (СФО), %	23,4	26,1	28,0	31,3	33,6	—

Динамика удельного веса впервые выявленных больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией от общего числа впервые выявленных больных туберкулезом показана на рисунке 19.

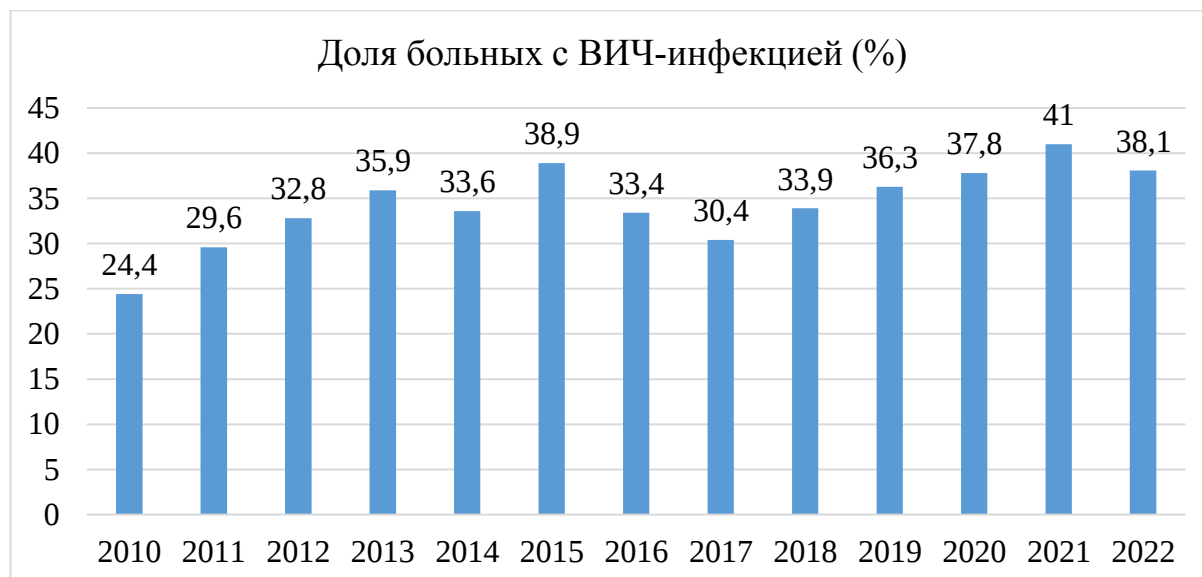


Рисунок 19 – Доля пациентов с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом в Иркутской области за 2010–2022 гг.

В некоторых районах Иркутской области доля пациентов с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом превышает 60,0 %. К наиболее неблагоприятным в этом плане районам относятся Бодайбинский – 62,5 %, Иркутский – 62,2 % и г. Саянск – 68,8 %. Еще в трех муниципальных образованиях региона доля ВИЧ-инфицированных среди впервые выявленных больных туберкулезом превышает порог 50,0 %: г. Зима – 53,6 %, г. Усолье-Сибирское – 50,0 %, Усть-Илимский район – 50,0 %. Доля ВИЧ-инфицированных среди впервые выявленных больных ТБ на разных административных территориях Иркутской области в 2021 году представлена на рисунке 20. Этот показатель приближается к 50 % и в административной столице региона г. Иркутске – 49,5 %.

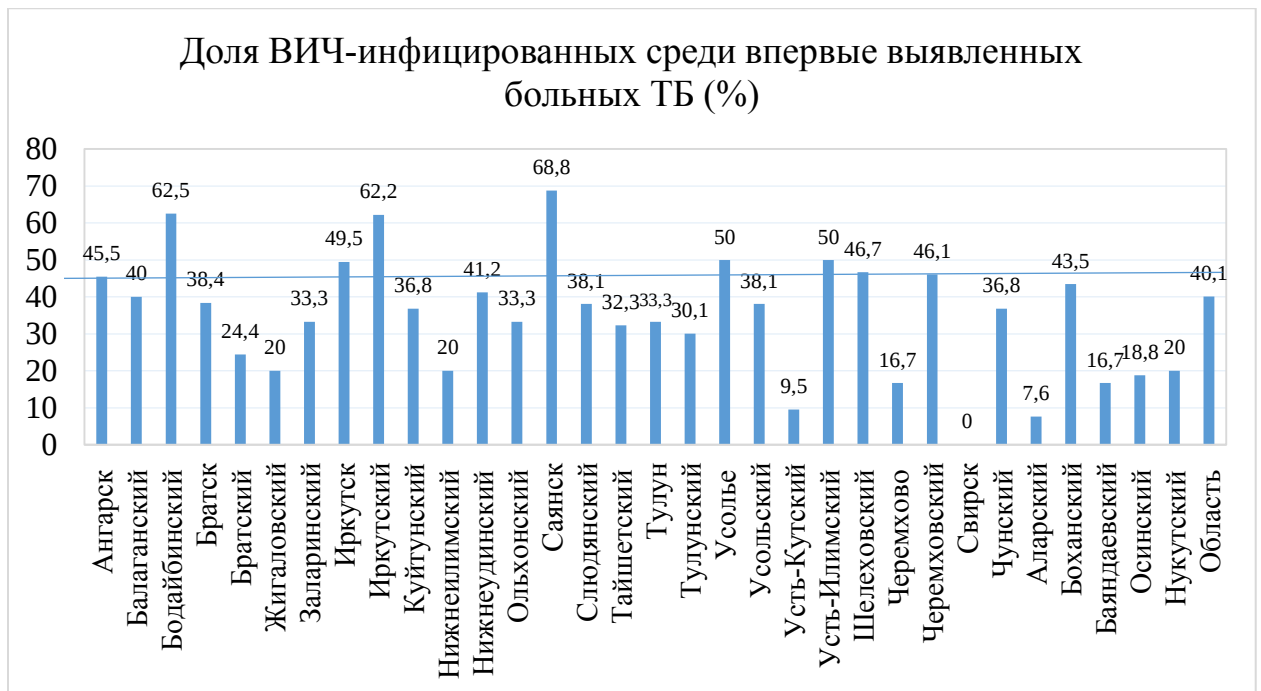


Рисунок 20 – Доля пациентов с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом на разных административных территориях Иркутской области в 2021 году

Таким образом, эпидемическое неблагополучие, связанное со значительным распространением ВИЧ-инфекции в Иркутской области, остается серьезной проблемой для здравоохранения региона.

Клиническая структура впервые выявленных больных ТОД в Иркутской области остается тяжелой. На долю инфильтративного туберкулеза легких приходится более половины случаев, в 2021 году этот показатель составил 59,9 % среди всех легочных форм, на диссеминированный туберкулез пришлось 19,9 %, что на 3,8 % выше по сравнению с 2019 годом и на 2,5 % в сравнении с 2020 годом.

Показатель заболеваемости населения туберкулезом органов дыхания составил в 2021 г. – 47,2 на 100 000, в 2020 г. – 51,4 на 100 000, в 2019 г. – 64,9 на 100 000, в 2018 г. – 70,2 на 100 000. В 2021 году на территории области выявлено 63 больных с внелегочной локализацией туберкулеза (в 2020 году таких больных было 82, в 2019 году – 72, в 2018 году – 109).

Показатель заболеваемости внелегочным туберкулезом по территории в 2021 г. составил 2,7 на 100 000 населения, в 2020 г. – 3,4 на 100 000 населения, в 2019 г. – 3,0 на 100 000 населения. Заболеваемость внелегочным туберкулезом в СФО в 2021 г. составила 1,7 на 100 000 населения, в ДФО – 0,9 на 100 000 населения в ДФО. Клиническая структура внелегочных локализаций туберкулеза представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая структура впервые выявленных больных внелегочным туберкулезом в Иркутской области в 2017–2021 гг., %

Клиническая форма	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Туберкулез мочеполовой системы	33,6	34,9	40,0	28,9	19,7
Туберкулез костей и суставов	32,7	29,2	17,1	42,1	54,1
Туберкулез периферических лимфоузлов	10,9	6,6	7,1	7,9	4,9
Туберкулез ЦНС	20,0	18,9	31,4	11,8	16,4
Туберкулез глаз	1,9	1,9	0,0	1,4	0,0
Другие формы	0,9	8,5	4,3	7,9	4,9
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Как видно из таблицы 3, в клинической структуре впервые выявленных больных внелегочным туберкулезом отмечается интенсивный рост доли больных с туберкулезом костей и суставов и снижение удельного веса пациентов с туберкулезным поражением ЦНС. С одной стороны, это может быть обусловлено ростом доли впервые выявленных больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией с 2018 г., с другой стороны отражает увеличивающийся охват АРТ больных туберкулезом, что, в первую очередь, отразилось на уменьшении доли больных с туберкулезом ЦНС.

Территориальный показатель заболеваемости бациллярными формами туберкулеза в 2021 г. (ф. № 8) составил – 28,3 на 100 000. В 2020 г. – 30 на 100 000. По СФО в 2020 г. – 28,6 на 100 000. По РФ в 2020 г. – 13,8 на 100 000.

Удельный вес МЛУ у всех категорий пациентов по Иркутской области составил в 2021 г. – 43,1 %, (в 2020 г. – 38,1 %, в 2019 г. – 28,7 %), отмечается рост на 5 % в сравнении с 2020 г. Доля больных с МЛУ у впервые выявленных больных в 2021 г. – 36,1 % (в 2020 г. – 31,6 %, в 2019 г. – 30,6 %), с пре-ШЛУ в 2021 г. – 6,6 % (в 2020 г. – 6,9 %, в 2019 г. – 2,9 %). Общая устойчивость к рифампицину в 2021 г. составила 39,9 % (в 2020 г. – 37,3 %, в 2019 г. – 47,1 %) [94].

Из отчетной ф. № 33 следует, что в 2020 г. в Иркутской области зарегистрировано 315 случаев рецидива туберкулезного процесса (в 2019 г. – 357, в 2018 г. – 290, в 2017 г. – 285, в 2016 г. – 295). Из них: 297 (94,3 %) больных с ТОД.

Показатель рецидивов туберкулеза в 2020 г. в Иркутской области составил 13,2 на 100 000 населения, в 2019 г. – 14,9 на 100 000 населения. По СФО в 2020 г. – 12,0 на 100 000. По РФ – 5,9 на 100 000, показатель рецидивов туберкулеза в Иркутской области превышает общероссийский в 2,2 раза.

Частота регистрации ранних и поздних рецидивов туберкулеза в Иркутской области за пять лет показана на рисунке 21.

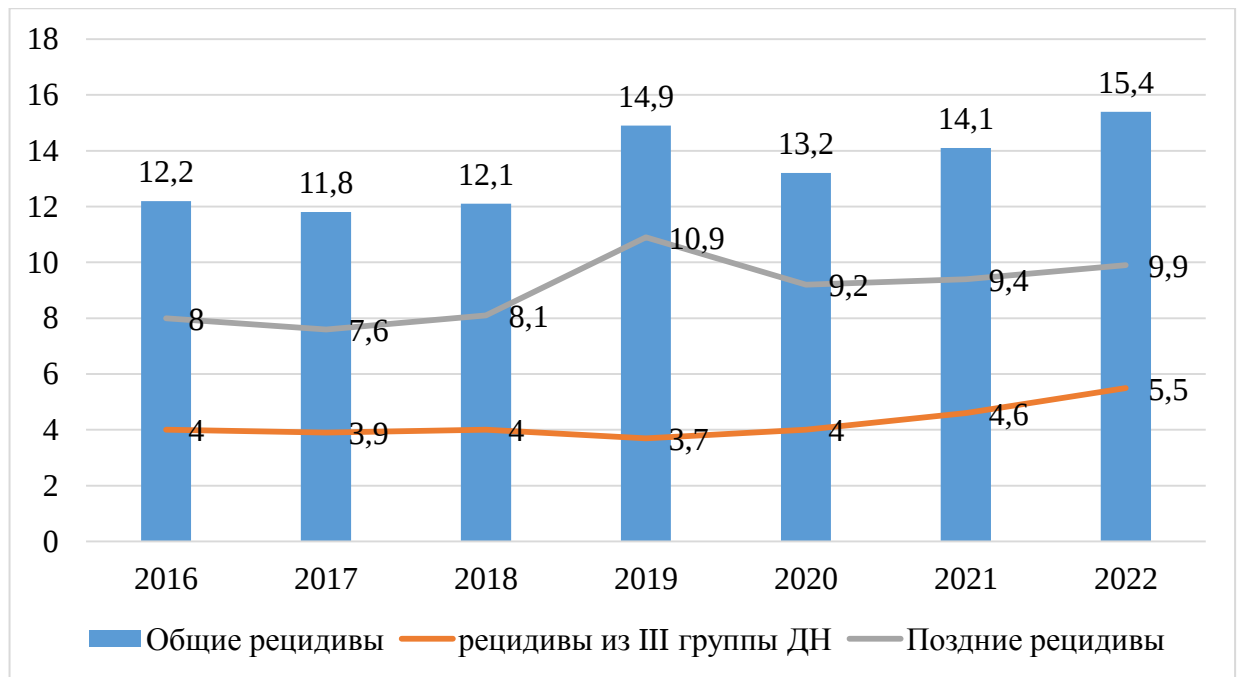


Рисунок 21 – Частота регистрации ранних и поздних рецидивов туберкулеза в Иркутской области за 2016–2022 гг. (на 100 000 населения)

На рисунке 21 видно, что в Иркутской области отмечается повышение регистрации рецидивов туберкулеза среди населения региона, особенно поздних. Рост числа поздних рецидивов туберкулеза может свидетельствовать о нерегулярном профилактическом обследовании пациентов после перенесенного туберкулеза в учреждениях первичной медицинской помощи. Частота ранних рецидивов за пять лет остается на прежнем уровне, необходимо активизировать работу по снижению этого показателя у пациентов, состоящих на учете у фтизиатра в III группе ДН, контролировать соблюдение сроков наблюдения, чтобы избежать преждевременного снятия с ДН по выздоровлению. Организация контролируемого приема АРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией позволит снизить риски возникновения ранних и поздних рецидивов туберкулеза.

РЕЗЮМЕ

В Иркутской области доля пациентов с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом на некоторых территориях достигает 68 %, что свидетельствует, с одной стороны о снижении заболеваемости туберкулезом

лиц без ВИЧ-инфекции, с другой стороны – о недостатках в работе инфекционистов на этих территориях, о недостаточном контроле за приемом АРТ пациентами с ВИЧ-инфекцией и несвоевременно проводимой химиопрофилактике туберкулеза у них.

Клиническая структура впервые выявленных больных ТОД в Иркутской области характеризуется ростом доли случаев диссеминированного туберкулеза (19,9 %) в 2021 г. (на 3,8 % выше по сравнению с 2019 г. на 2,5 % в сравнении с 2020 г.). Высокий удельный вес диссеминированных форм туберкулеза легких отражает рост случаев сочетанной ТБ+ ВИЧ-инфекции.

В клинической структуре заболеваемости внелегочным туберкулезом отмечен рост доли больных костно-суставным туберкулезом с 2017 г. и снижение доли туберкулеза ЦНС в 2020–2021 гг. Изменение структуры заболеваемости внелегочным туберкулезом связано с увеличившимся охватом АРТ больных туберкулезом, что, в первую очередь, отразилось на уменьшении доли больных с туберкулезом ЦНС.

В Иркутской области отмечено повышение показателей регистрации рецидивов туберкулеза преимущественно за счет числа поздних рецидивов, что требует активизации профилактической работы фтизиатров в учреждениях первичной медицинской помощи по организации регулярных профилактических осмотров населения, особенно в группах риска по туберкулезу, включая ВИЧ-инфицированных, что требует выявления причин сложившейся негативной тенденции для совершенствования тактики наблюдения и лечения этой тяжелой сочетанной патологии.

ГЛАВА 4 ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Для полного представления эффективности лечения туберкулеза в амбулаторных условиях у пациентов с ВИЧ-инфекцией, на наш взгляд представляет интерес характер движения данной категории больных в группах диспансерного наблюдения, а также факторы, влияющие на клиническое излечение туберкулеза. Для этого был произведен анализ амбулаторных карт 187 пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, с оценкой результатов лечения через год.

Распределение пациентов производилось по группам диспансерного наблюдения следующим образом: 97 пациентов с активным туберкулезом – впервые выявленные, с повторными курсами лечения и с рецидивом ТБ (I группа ДН); 90 пациентов с клиническим излечением туберкулеза, находящихся под наблюдением участкового фтизиатра (III группа ДН).

Средний возраст пациентов в I группе ДН составил ($39,7 \pm 0,8$) года, из них мужчин 61 (62,8 %), женщин 36 (37,2 %) в III группе ДН средний возраст пациентов составил ($39,2 \pm 0,9$) года ($p > 0,05$). По полу также различий не отмечалось, в обеих группах преобладали мужчины: в I группе ДН мужчин было 61 (62,8 %), женщин 36 (37,2 %); в III группе ДН мужчин было 53 (58,8 %), женщин 37 (41,2 %) ($p > 0,05$). Основные характеристики пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом показаны в таблице 4.

Из таблицы 4 видно, что 25,1 % пациентов обеих групп не знали о наличии у них ВИЧ-инфекции до выявления туберкулеза. Тем не менее у пациентов в I группе ДН уровень CD4+ лимфоцитов значимо выше в сравнении с III группой ДН ($p < 0,05$). Установлено, что в III группе ДН из-за снижения числа явок к врачу фтизиатру и инфекционисту контроль приема АРТ недостаточный, в III группе ДН вирусная нагрузка ВИЧ значимо выше, несмотря на то, что АРТ пациентам была назначена раньше, чем пациентам I группы ДН.

Таблица 4 – Основные характеристики пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом в зависимости от активности туберкулезного процесса

Характеристики	I группа ДН (n = 97)	III группа ДН (n = 90)	p
Длительность течения ВИЧ-инфекции от момента выявления до регистрации туберкулеза, лет	5,8 ± 0,9	6,1 ± 0,3	< 0,05 ^{&}
Одновременное выявление ВИЧ-инфекции и туберкулеза, чел.	28 (28,8 %)	19 (21,1 %)*	> 0,05 [#]
АРТ назначена, %	50 (51,5 %)	68 (75,5 %)	< 0,05 [#]
Уровень CD4+ ($\cdot 10^9$), клеток/л	0,402 ± 0,02	0,315 ± 0,02	< 0,05*
Вирусная нагрузка ВИЧ, копий/мл	46 089 ± 28,8	48 783,5 ± 19,5	< 0,05*
Длительность АРТ, мес.	10,9 ± 2,8	18,6 ± 2,3	< 0,05*
Примечание: # – χ^2 , & – t-критерий Стьюдента, * – U-критерий Манна – Уитни			

Средняя длительность наблюдения в I группе ДН составила ($22 \pm 1,4$) мес., то есть регламентированные сроки нахождения в этой группе диспансерного наблюдения превышены. Это можно объяснить высоким удельным весом больных с МЛУ (29,9 %) и тем, что у 31 пациента этой группы (32 %) были повторные курсы химиотерапии. Средняя длительность наблюдения больных в III ГДН на конец исследования составила ($29,49 \pm 2,6$) мес. Более половины (47 человек, 52,2 %) пациентов посещали амбулаторный прием нерегулярно, после неоднократных приглашений медицинскими работниками, являлись на прием 43 (47,8 %) человека. Наибольшую тревогу вызывают пациенты III ГДН, поскольку, несмотря на наиболее высокий уровень охвата этой группы не контролируемой АРТ, среднее содержание CD4+ лимфоцитов существенно ниже ($0,315 \pm 0,02$) $\cdot 10^9$ клеток/л, чем в I ГДН ($0,402 \pm 0,02$) $\cdot 10^9$ клеток/л; $p < 0,05$. Следовательно, у данной категории больных имеется высокий риск рецидива туберкулеза. Это усугубляется наличием зависимостей у пациентов. Данные представлены на рисунке 22.

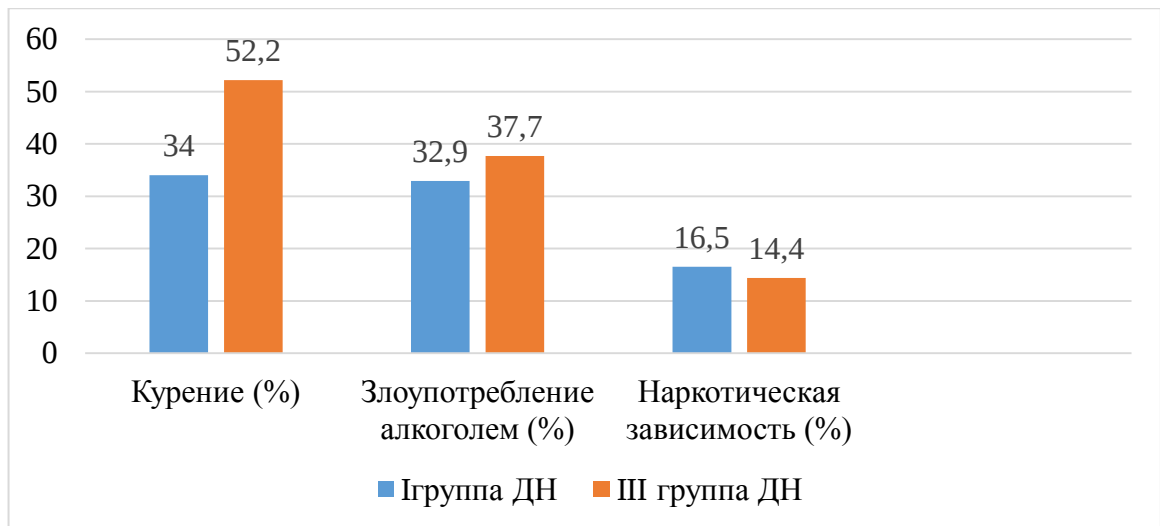


Рисунок 22 – Наличие зависимостей у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном учете у фтизиатра в I ГДН и III ГДН

Из рисунка 22 видно, что в I ГДН реже встречались курильщики ($p = 0,012$, χ^2), а злоупотребляющие алкоголем ($p = 0,49$, χ^2) и лица с наркотической зависимостью ($p = 0,7$, χ^2) встречались одинаково часто в обеих группах.

Как уже было показано выше, пациенты III ГДН, имеют значительный риск рецидивов с учетом того, что уровень CD4+ в этой группе ниже, вирусная нагрузка выше, а также высок удельный вес среди них курящих и лиц с алкогольной и наркотической зависимостями.

Клиническая структура туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в разных группах диспансерного наблюдения представлена в таблице 5.

В обеих группах преобладает инфильтративная форма заболевания, диссеминированный туберкулез также имеет большой удельный вес в структуре клинических форм туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. Отсутствие в III ГДН пациентов с исходными тяжелыми формами (туберкулезным поражением ЦНС и генерализованным туберкулезом) позволяет высказать предположение, что исходы таких форм в большинстве своем неблагоприятные.

Таблица 5 – Клиническая структура туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией сравниваемых групп

Форма заболевания	I ГДН (n = 97)		III ГДН** (n = 90)		p
	n	%	n	%	
Очаговый туберкулез	5	5,2	7	7,7	0,67*
Инфильтративный	46	47,4	51	56,6	0,2 [#]
Диссеминированный	24	24,7	17	18,8	0,33 [#]
Фиброзно-кавернозный	6	6,2	1	1,1	0,15*
Милиарный	2	2,1	5	5,5	0,38*
Плеврит	1	1,0	2	2,2	0,95*
Туберкулез ЦНС	4	4,1	0	0,0	—
Генерализованный туберкулез ¹	4	4,1	0	0,0	—
Прочие	5	5,2	7	7,7	0,67*
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йетса, # – χ^2 , ** – указана исходная форма туберкулеза, ¹ Генерализованный туберкулез – это 3 и более локализации туберкулезной инфекции.					

Нельзя не учитывать и тот факт, что в 2016–2017 гг. охват ВИЧ-инфицированных в регионе был ниже, чем в последующие годы, что обуславливало наличие пациентов с распространенными формами туберкулеза на фоне иммуносупрессии.

Спектр лекарственной устойчивости у пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, получающих лечение в амбулаторных условиях, представлен в таблице 6. Из таблицы видно, что показатель множественной лекарственной устойчивости существенно выше в I группе ДН. Этот факт подтверждает вероятность заражения микобактериями туберкулеза с первичной лекарственной устойчивостью больных ВИЧ-инфекцией, а также формирование МЛУ у больных с низкой приверженностью к лечению, которые имели перерывы в лечении, способствовавшие развитию МЛУ. При этом удельный вес пациентов с МЛУ в III группе ДН невысок, это согласуется с результатами наших

предыдущих исследований и других авторов [131], свидетельствующих о недостаточной эффективности лечения лиц с ко-инфекцией с МЛУ/пре-ШЛУ.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика спектра лекарственной устойчивости у больных сравниваемых групп с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

Спектр лекарственной устойчивости	I группа ДН (n = 97)		III группа ДН [#] (n = 90)		p
	n	%	n	%	
Монорезистентность	4	4,1	1	1,1	0,41**
Полирезистентность	6	6,2	0	0,0	—
МЛУ	29	29,9	11	12,2	0,006**
Лекарственно-чувствительный туберкулез	58	59,8	78	86,7	< 0,001*
Примечание: [#] – указана лекарственная устойчивость, определявшаяся в период основного курса химиотерапии; * – χ^2 ; ** – χ^2 с поправкой Йетса.					

Для оценки эффективности лечения были проанализированы исходы туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией через год от начала наблюдения этой группы. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Исходы туберкулеза через год у больных ВИЧ-инфекцией сравниваемых групп

Исход	I группа ДН (n = 97)		III группа ДН (n = 90)		p
	n	%	n	%	
Продолжают лечение	15	15,5	68	75,5 [#]	< 0,01*
Переведены в III группу ДН	35	36,2	—	—	—
Сняты с ДН	—	—	15	16,6	—
Летальные исходы	11	11,3	1	1,1	< 0,01**
Обострение туберкулезного процесса	10	10,3	0	0,0	—
Прерывание наблюдения	18	18,5	3	3,4	< 0,05**
Выбыл	8	8,2	3	3,4	> 0,05**
Примечание: [#] – продолжают наблюдаться в III группе ДН, * – χ^2 ; ** – χ^2 с поправкой Йетса					

При анализе исходов выявлено, что 35 (36,2 %) пациентов в I группе диспансерного наблюдения завершили основной курс лечения и были переведены в III группу ДН (см. Таблица 7). Высок удельный вес летальных исходов в I группе ДН – 11 (11,3 %) человек. Необходимо отметить, что показатель прерывания лечения находится на высоком уровне в I группе ДН (18,5 %). Еще 15 (15,5 %) пациентов продолжали лечение.

Обращает на себя внимание низкий процент пациентов, переведенных в III группу ДН через год наблюдения из I группы ДН (36,2 %). При этом лиц с лекарственно чувствительным туберкулезом было 59,8 %, а пациентов с МЛУ было 29,9 %, то есть на длительность лечения повлияла не только множественная лекарственная устойчивость возбудителя, но и распространенность туберкулезного процесса, так как в I группе ДН чаще встречался генерализованный туберкулез, в том числе с поражением ЦНС, часто заканчивающийся неблагоприятно. Наличие МЛУ МБТ существенно отражается на эффективности лечения этой сложной категории больных. Достоверно чаще прерывание диспансерного наблюдения отмечалось в I группе ДН, а у 10,3 % пациентов зарегистрировано обострение туберкулезного процесса, вероятно, на эти показатели повлияла низкая приверженность к лечению на фоне высокого удельного веса зависимостей в этой группе.

В III группе ДН продолжали наблюдение 75,5 % пациентов, так как регламентированные сроки наблюдения пациентов с коинфекцией и клиническим излечением туберкулеза составляют 5 лет.

Из представленной таблицы 7 видно, что пациенты с сочетанной патологией являются крайне сложной категорией из-за наличия зависимостей, неприверженности к лечению, как антиретровирусному так и противотуберкулезному.

Каждая группа диспансерного наблюдения была рассмотрена с учетом социальных и медицинских неблагоприятных факторов. При анализе были взяты факторы, которые повлияли на исход туберкулеза.

Эти факторы представлены в характеристике пациентов рассматриваемых групп диспансерного наблюдения. Детальный анализ каждого исхода впервые выявленного туберкулеза представлен в таблице 8.

Таблица 8 – Частота факторов риска у пациентов I группы ДН с различными исходами туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией

Исход, n = 97	Факторы риска									
	наркоти- ческая зависимость		злоупот- ребление алкоголем		назначение АРТ		МЛУ		нерегу- лярность посещений	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Переведены в III группу ДН, n = 35	8	22,8	17	48,5	35	100	17	48,5	18	51,4
Летальный исход, n = 11	1	9,1	2	18,2	1	9,1	1	9,1	7	63,6
Продолжают лечение, n = 25	6	24,0	9	36,0	13	52,0	13	52,0	6	26,1
Отрыв, n = 18	2	11,1	7	38,8	9	50,0	8	44,4	7	38,8
Выбыл, n = 8	1	12,5	3	37,5	1	12,5	0	0,0	3	37,5
n	18	—	38	—	59	—	39	—	41	—

Всем пациентам, переведенным в III группу, была назначена АРТ, но средний показатель CD4+ лимфоцитов оставался ниже чем в I группе ДН – $(0,315 \pm 0,02) \cdot 10^9$ клеток/л против $(0,402 \pm 0,02) \cdot 10^9$ клеток/л соответственно, $p < 0,05$.

При этом 48,5 % пациентов, переведенных в III группу ДН, имели туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью и более половины пациентов (51,4 %) являлись на прием нерегулярно.

Следовательно, несмотря на достижение клинического излечения, пациенты с сочетанной патологией, переведенные в III группу ДН, имеют высокий риск ранних рецидивов туберкулеза.

Данная ситуация усугубляется тем, что 17 (48,5 %) пациентов, переведенных в III группу ДН, злоупотребляли алкоголем, а 8 (22,8 %) – имели наркотическую зависимость.

Проанализировать летальные исходы достоверно не представлялось возможным из-за малочисленности группы, однако видно, что они не связаны с употреблением пациентами наркотических веществ или алкоголя. Известно, что 63,6 % этих пациентов не являлись на прием, и только одному была назначена АРТ, чем обусловлен низкий иммунный статус всех умерших больных. Летальный исход наступил в результате прогрессирования туберкулеза на фоне выраженной иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции.

Взаимосвязь между различными факторами риска и исходами у пациентов с клиническим излечением туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией показана в таблице 9

Таблица 9 – Частота факторов риска у пациентов III группы ДН, с различными исходами туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией

Исход, n = 90	Факторы риска									
	Наркоти- ческая зависимость		Злоупотре- бление алкоголем		Назначение АРТ		МЛУ		Нерегу- лярность посещений	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Продолжают наблюдение, n = 68	11	16,1	28	41,2	51	75,0	9	13,2	31	45,6
Сняты, n = 15	0	0,0	3	20,0	14	93,3	1	6,6	8	53,3
Летальный исход, n = 3	1	100,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Отрыв, n = 3	1	33,3	1	33,3	2	66,6	0	0,0	0	0,0
Выбыл, n = 1	0	0,0	1	33,3	1	33,3	0	0,0	1	100,0
n	14	—	34	—	68	—	10	—	46	—

При анализе исходов туберкулеза у пациентов, находящихся в III группе диспансерного наблюдения из таблицы 9 видно, что продолжают находиться на диспансерном наблюдении и сняты с учета лица, получающие в подавляющем большинстве АРТ, регулярно посещающие фтизиатра.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, на основании проведенного анализа и сравнения групп пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, находившихся на диспансерном наблюдении, установлено, что эта категория неблагоприятна в клиническом и социальном плане. У пациентов I группы ДН имеются многочисленные факторы риска неблагоприятных исходов, а курс противотуберкулезной терапии пролонгируется за счет временных перерывов, связанных с наличием алкогольной и наркотической зависимостей.

Клинического излечения за год в I группе ДН удастся достичь только у 36,2 % больных. При этом, лица с клиническим излечением имеют низкий иммунный статус, среди них большой удельный вес пациентов с алкогольной и наркотической зависимостями, а также с МЛУ. У ВИЧ-инфицированных с клиническим излечением туберкулеза (III группа ДН) показатели CD4+ лимфоцитов ниже, а вирусная нагрузка выше, чем у пациентов с активным туберкулезом, что указывает на недостаточную приверженность к лечению на амбулаторном этапе и высокий риск рецидива туберкулеза.

В связи с этим целесообразно проводить углубленный анализ клинических проявлений у больных с активным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией для выявления факторов риска и прогнозирования исходов рецидивов туберкулеза.

ГЛАВА 5 ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

За период с 2016 по 2019 гг. на стационарное лечение в ОГБУЗ ИОКТБ были госпитализированы 132 пациента с рецидивом туберкулеза, из них с ВИЧ-инфекцией было 69 человек, без ВИЧ-инфекции – 63 пациента.

Средний возраст пациентов с рецидивом ТБ и ВИЧ-инфекцией составил $(37,5 \pm 0,7)$ лет, средний возраст пациентов с рецидивом ТБ без ВИЧ-инфекции составил $(45,7 \pm 1,4)$ года.

По половой структуре в обеих группах пациентов отличий не было выявлено. Среди больных рецидивом туберкулеза и ВИЧ-инфекцией мужчин было 49 (71,0 %), женщин 20 (29,0 %). В группе рецидивов туберкулеза без ВИЧ-инфекции мужчин – 42 (66,6 %), женщин – 21 (33,4 %), $p = 0,59$, χ^2 .

Средняя длительность течения ВИЧ-инфекции от момента выявления до регистрации рецидива туберкулеза составила $(9,39 \pm 0,7)$ лет, средняя длительность течения ВИЧ-инфекции от момента выявления до регистрации туберкулеза впервые составила $(4,52 \pm 0,5)$ г. У 5 (7,2 %) пациентов ВИЧ-инфекция была выявлена после первичной регистрации туберкулеза.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией промежуток между первичной регистрацией туберкулеза и рецидивом составил $(6,64 \pm 0,7)$ года. Срок от момента снятия с ДН и регистрацией позднего рецидива составил $(3,2 \pm 0,4)$ года. Ранних рецидивов было 46,4 %, ранние рецидивы наступали в среднем через $(2,1 \pm 0,1)$ года с момента перевода в группу клинического излечения (III группа ДН).

Это может свидетельствовать о том, что при переводе в III группу диспансерного наблюдения или снятии с учета, не учитываются показатели иммунного статуса (в нормативных документах по диагностике и лечению туберкулеза при переводе в III группу ДН – группу клинического излечения – нет указаний учитывать уровень CD4-лимфоцитов крови пациентов), прием и приверженность к АРТ. Не всем пациентам проводится МСКТ органов грудной

клетки при переводе в III группу ДН и снятии с учета, а при низком иммунном статусе – в процессе диспансерного наблюдения в III группе.

Уровень CD 4+ лимфоцитов до регистрации рецидива составил в среднем всего $(0,130 \pm 0,05) \cdot 10^9$ клеток/л, лишь у 5 из 69 пациентов был более высокий иммунный статус – от $0,584 \cdot 10^9$ до $0,917 \cdot 10^9$ клеток/л. Степень вирусной нагрузки колебалась от 0 до 47000 копий/мл у пациентов на АРТ, такие колебания вирусной нагрузки могут быть связаны с нерегулярным приемом АРТ, низкой приверженностью из-за алкогольной или наркотической зависимости.

Только 17 (24,6 %) человек начали прием АРТ до регистрации рецидива туберкулеза, и длительность АРТ составила 1 месяц, средний уровень CD4+ лимфоцитов у данной категории пациентов составил $(0,132 \pm 0,02) \cdot 10^9$ клеток/л. Не исключено, что выявление рецидива туберкулеза у этих больных связано с началом приема АРТ и последующим развитием ВСВИС.

5.1 Социальная характеристика пациентов с рецидивами туберкулеза

В Иркутской области социальный состав заболевших туберкулезом на основании анализа статистических форм № 089/у-туб «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом туберкулез, рецидивом туберкулеза» в 2021 г. представлен в таблице 10. Среди заболевших туберкулезом сохраняется преобладание доли лиц без постоянного места работы на момент заболевания – 64,2 %, доля служащих и лиц рабочих специальностей увеличилась [110]. В исследовании среди пациентов с рецидивами туберкулеза в обеих группах работающих пациентов было значительно меньше, профессиональных вредностей или работы в тяжелых условиях труда ни в одной группе не отмечалось. У больных с рецидивами туберкулеза без ВИЧ-инфекции, работающих было 9 (14,2 %), из них двое являлись сотрудниками медицинских учреждений.

Таблица 10 – Социальная характеристика больных туберкулезом в Иркутской области, %

Категории граждан	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Рабочие	13,7	12,0	12,9	14,0	16,7	14,1	15,3
Служащие	5,6	6,5	5,9	6,1	4,2	4,1	5,6
Учащиеся школ и ВУЗов	3,3	3,3	2,7	2,8	3,1	3,2	3,1
Неработающие	61,8	62,5	63,0	62,1	62,0	65,5	64,2
Пенсионеры	8,5	8,4	8,4	8,4	8,2	9,0	5,6
Дошкольники	2,4	2,6	2,5	2,1	1,4	0,6	1,0
Инвалиды	4,7	4,7	4,6	4,5	4,4	3,5	5,2

Были проанализированы и иные факторы, которые могут влиять на течение рецидива, такие как употребление наркотических веществ, злоупотребление алкоголем, прием пациентом противорецидивных курсов противотуберкулезных препаратов. При анализе данных исследования среди пациентов с рецидивами туберкулеза, в обеих группах наблюдалась низкая адаптация пациентов в социуме (Таблица 11).

Таблица 11 – Социальная характеристика пациентов с рецидивами туберкулеза

Факторы	ТБ+ВИЧ (n = 69)		ТБ (n = 63)		p
	n	%	n	%	
Употребление наркотиков	42	60,8	1	1,6	< 0,0001*
Злоупотребление алкоголем	35	50,7	29	46,0	> 0,05*
Прием противорецидивных курсов химиотерапии	19	7,2	10	6,3	> 0,05**
Отсутствие постоянного места работы	63	91,3	54	85,7	> 0,05*
Примечание: * – χ^2 ; ** – точный критерий Фишера					

Из таблицы 11 видно, что в группе пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией 35 (50,7 %) человек злоупотребляли алкоголем, 42 (60,8 %) употреблением наркотиков.

пациента имели отношение к употреблению психоактивных веществ (употребляют в настоящее время или употребляли ранее). В этой группе 22 (52,3 %) человека из 42 являлись активными потребителями наркотических веществ и 20 (47,6 %) человек имели отношение к употреблению наркотических веществ в прошлом, подавляющее большинство пациентов употребляли инъекционные наркотические вещества.

При этом, во 2 группе (туберкулез без ВИЧ-инфекции) злоупотребляли алкоголем – 29 (46 %) человек, отношение к употреблению психоактивных веществ имел только 1 человек в прошлом (1,6 %).

Представленные данные подтверждают, что пациенты с алкогольной или наркотической зависимостью имеют отличительные особенности, усугубляющие течение ВИЧ-инфекции и туберкулеза: отсутствие регулярного диспансерного наблюдения, отказ от АРТ и низкая приверженность к противотуберкулезной терапии, что снижает эффективность лечения, способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции и, в конечном итоге, приводит к высокой летальности от туберкулеза.

Пребывание в местах лишения свободы, прерывание курсов противотуберкулезной терапии, характерные для больных этой категории, усугубляют другую глобальную проблему – распространение штаммов микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью [30; 49; 55].

Проанализированы причины, по которым пациенты в 1 группе не принимали АРТ: 3 пациента не получали антиретровирусную терапию из-за наркотической зависимости, 9 человек не принимали АРТ из-за отсутствия приверженности и 5 человек не принимали АРТ из-за временных клинических противопоказаний.

Для полного охвата пациентов с ВИЧ-инфекцией антиретровирусной терапией необходимо психологическое сопровождение в процессе лечения, а также тесный контакт врача-инфекциониста и фтизиатра на всех этапах лечения.

На сегодняшний день употребление наркотиков не является препятствием для назначения АРТ, однако, наркотическая зависимость может влиять на приверженность к лечению на амбулаторном этапе.

5.2 Клиническая структура рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Клиническая структура рецидивов туберкулеза с ВИЧ-инфекцией значительно отличалась от структуры при первичной регистрации туберкулеза, эти данные отражены в таблице 12.

Таблица 12 – Клиническая структура рецидивов и исходных форм туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Форма заболевания	Исходная форма туберкулеза (n = 69)		Рецидив туберкулеза (n = 69)		p
	n	%	n	%	
Очаговый туберкулез	4	5,8	0	0,0	—
Инфильтративный туберкулез	49	71,0	23	33,3	< 0,001*
Диссеминированный туберкулез	7	10,1	16	23,2	0,04*
Фиброзно- кавернозный туберкулез	1	1,45	3	4,3	0,61**
Туберкулезный плеврит	4	5,8	2	2,9	0,68**
Туберкулез ЦНС	1	1,45	8	11,6	0,04**
Туберкулез костей и суставов	1	1,45	5	7,3	0,21**
Генерализованный туберкулез	1	1,45	8	11,6	0,04**
Прочие формы	1	1,45	4	5,8	0,36**
Примечание: * – χ^2 ; ** – Точный критерий Фишера.					

В клинической структуре при рецидиве инфильтративный туберкулез легких встречался в 2 раза реже, а диссеминированный в 2 раза чаще, чем при регистрации туберкулеза впервые. Распространенные формы туберкулеза были почти у половины пациентов с рецидивами (33 человека, 47,8 %). При рецидивах чаще по сравнению с впервые выявленными наблюдали такие распространенные формы, как туберкулез с поражением головного мозга 8 (11,6 %), и генерализованный туберкулез 8 (11,6 %), то есть три и более локализации.

У 2 пациентов при генерализованном туберкулезе были 4 локализации процесса, у одного – 5 локализаций с вовлечением кишечника, селезенки, печени, периферических лимфоузлов, легких. У 5 больных отмечено 3 локализации туберкулеза. Поражение легких было у всех пациентов с генерализованным туберкулезом. У половины больных выявлен туберкулез периферических лимфоузлов. Данные представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Локализации туберкулеза при генерализованных формах туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Локализация	Число пациентов (n = 8)	
	n	%
Головной мозг	2	25,0
Легкие	8	100,0
Печень	2	25,0
Селезенка	2	25,0
ТВГЛУ	2	25,0
Периферические лимфоузлы	4	50,0
Кишечник	1	12,5
Плевра	1	12,5

Наличие генерализованных форм туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией можно объяснить тем, что иммунный статус на момент исследования у пациентов находился на низком уровне, количество CD4+

лимфоцитов было менее $0,200 \cdot 10^9$ клеток/л, а до регистрации рецидива этот показатель составлял в среднем всего $(0,130 \pm 0,05) \cdot 10^9$ клеток/л.

Начало АРТ несет в себе риск развития ВСВИС, вероятность которого значительно возрастает при развитии тяжелого иммунодефицита [57; 173].

У 33 пациентов с ВИЧ-инфекцией, имевших две и более локализации туберкулеза (сочетанные локализации и генерализованные формы), проанализировали сроки начала АРТ, а также длительность приема АРТ и уровень CD4+ лимфоцитов. Из 33 человек с сочетанными и генерализованными формами АРТ назначена 27 (81,8 %) пациентам, из них только 9 (27,3 %) пациентов начали принимать АРТ еще до регистрации рецидива и длительность приема не превышала 2 недель – 1 месяца. Средний уровень CD4+ лимфоцитов составил у них всего $(0,072 \pm 0,004) \cdot 10^9$ клеток/л. То есть, рецидив туберкулеза развивался на фоне старта АРТ у большинства пациентов.

Остальные 18 из 27 человек начали принимать АРТ уже после регистрации рецидива туберкулеза. Средний уровень CD4+ лимфоцитов до регистрации рецидива у этих больных составил $(0,153 \pm 0,04) \cdot 10^9$ клеток/л, вирусная нагрузка до начала АРТ составляла в среднем $(897\,456 \pm 35)$ копий/мл, а контрольное исследование на фоне приема АРТ показало, что средний показатель CD 4+ лимфоцитов увеличился до $(0,257 \pm 0,044) \cdot 10^9$ клеток/л, вирусная нагрузка снизилась до $(38\,625 \pm 18)$ копий/мл.

У 8 пациентов был диагностирован туберкулез ЦНС, из них у 7 он развивался в течение 1 месяца от начала АРТ, что подтверждает взаимосвязь между стартом АРТ и развитием распространенной формы туберкулеза. Обострение/развитие туберкулеза можно рассматривать как результат ВСВИС при исключении других причин, способствующих прогрессированию процесса, таких как наличие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, низкой приверженности пациентов к лечению, непереносимости препаратов, признаков инфекции до начала АРТ [57; 156; 165].

Можно предположить, что у 9 (27,3 %) из 33 пациентов, заболевших в сроки до 1 месяца после старта АРТ, уже имелся невыявленный туберкулез, поскольку

обследование ВИЧ-инфицированных лиц перед стартом антиретровирусной терапии включает только обзорную рентгенограмму грудной клетки, а при глубоком иммунодефиците специфические туберкулезные изменения, тем более на начальных стадиях, можно выявить только помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Поэтому было проанализировано, кому из пациентов назначалась МСКТ органов грудной клетки на этапе диагностики туберкулеза и выявлено, что обзорная рентгенография органов грудной клетки являлась основным методом лучевой диагностики у пациентов с рецидивами туберкулеза. МСКТ органов грудной клетки выполнена на этапе постановки диагноза в группе рецидивов туберкулеза с ВИЧ-инфекцией только 20 (28,9 %) пациентам, так как обзорная рентгенография была малоинформативна или изменений на обзорной рентгенограмме не выявлено, а клинические проявления в виде интоксикационного синдрома были резко выражены. Средний уровень CD4⁺ лимфоцитов у этих пациентов составил $(0,140 \pm 0,04) \cdot 10^9$ клеток/л, для сравнения у пациентов, которым для установления диагноза потребовалась обзорная рентгенография, уровень CD4⁺ лимфоцитов составил $(0,240 \pm 0,03) \cdot 10^9$ клеток/л ($t = 2,0$, $p = 0,1$). При этом по данным МСКТ органов грудной клетки выявлены следующие формы: диссеминированный туберкулез легких 9 (45,0 %) в т. ч. милиарный у 5 пациентов; генерализованный туберкулез выявлен у троих (15,0 %); сочетание туберкулеза легких с поражением ЦНС у 2 (10,0 %); костно-суставной туберкулез у троих пациентов (15,0 %), еще у троих больных выявлен инфильтративный туберкулез легких (15,0 %).

У пациентов с рецидивами туберкулеза без ВИЧ-инфекции МСКТ органов грудной клетки применялась в 14 случаях, из них у 6 (42,8 %) – для диагностики фиброзно-кавернозного туберкулеза, так как у пациентов были большие остаточные изменения после перенесенного туберкулеза ранее. В 4 (28,5 %) случаях МСКТ назначалась для диагностики туберкулеза костей и суставов, у одного (7,1 %) пациента для диагностики очагового туберкулеза легких и в одном (7,1 %) случае для диагностики диссеминированного туберкулеза легких, еще в

двух (14,2 %) случаях рецидив туберкулеза был выявлен при лечении пневмонии в стационаре общего профиля.

В Иркутской области из 35 муниципальных образований в 23 есть необходимое оборудование для выполнения мультиспиральной компьютерной томографии, для населения небольших районов действует маршрутизация в близлежащие населенные пункты, поэтому обеспечение потребности в МСКТ-исследованиях в полном объеме не представляет сложности в медицинских организациях Иркутской области.

При обнаружении активного туберкулеза старт АРТ назначается уже на фоне специфической противотуберкулезной терапии с учетом микробиологических свойств возбудителя.

Таким образом, рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией развиваются в результате отсутствия АРТ и прогрессирующего иммунодефицита, и характеризуются распространенными формами туберкулеза, в том числе сочетанными и генерализованными. АРТ была начата только части больных за 2-4 недели до выявления рецидива, поэтому, с одной стороны, причиной рецидива мог послужить ВСВИС, а с другой стороны, рецидив туберкулеза мог быть не выявлен на момент старта АРТ, поскольку пациентам, при назначении АРТ в большинстве случаев проводится только обзорная рентгенография грудной клетки, на которой малые изменения в легких при имеющейся иммуносупрессии могли быть не видны.

5.3 Характеристика лекарственной устойчивости при рецидивах туберкулеза

Несмотря на длительность изучения проблемы ко-инфекции, сведения о частоте обнаружения МБТ в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией носят довольно противоречивый характер: частота выявления возбудителя, по данным разных авторов, составляет от 24 до 65 % [11; 34; 117; 130; 167; 179].

При рецидивах туберкулеза в рамках нашего исследования проведен анализ числа бактериовыделителей, в том числе с МЛУ МБТ.

Также проведен анализ микробиологических характеристик, представлен сравнительный анализ биологических свойств МБТ у пациентов с рецидивами туберкулеза и рецидивами туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (Таблица 14).

Таблица 14 – Результаты микробиологических исследований у больных с рецидивом туберкулеза

Микробиологическая характеристика	Рецидив ТБ+ ВИЧ-инфекция (n = 69)	%	Рецидив туберкулеза (n = 63)	%	p
Наличие бактериовыделения	43	62,3	44	69,8	0,4*
Множественная лекарственная устойчивость	26	60,4	15	34,0	0,096*
Широкая лекарственная устойчивость	11	25,5	5	11,3	0,255**
Монорезистентность	2	4,6	0	0,0	—
Лекарственная чувствительность	4	9,3	24	54,5	0,0001**
Примечание: * – χ^2 ; ** – χ^2 с поправкой Йетса					

Из таблицы 14 видно, что при рецидиве в обеих группах больше половины пациентов являлись бактериовыделителями. При этом у больных сочетанной инфекцией удельный вес МЛУ в 2,5 раза выше (ОШ = 2,486; 95 % ДИ 1,22–5,06).

Доля больных с пре-ШЛУ также больше, однако различия не значимы (ОШ = 2,2; 95 % ДИ 0,72–6,73). Кроме того, у двух больных с сочетанной патологией отмечалась монорезистентность к изониазиду.

Среди наркозависимых пациентов I группы бактериовыделение отмечалось у 26 (61,9 %) из 42 человек, из них с множественной лекарственной

устойчивостью было 15 (57,6 %) человек, с широкой лекарственной устойчивостью – 2 (7,8 %) человек. Значимых отличий по микробиологическим характеристикам лиц, употребляющих наркотики не выявлено.

Из этого следует, что при повторной регистрации туберкулеза повышается вероятность выявления МЛУ, это отражается на длительности лечения, трудностях в подборе химиотерапии туберкулеза и рисках развития осложнений токсического или иного характера [40; 89].

Кроме этого, экономически курс лечения больного МЛУ туберкулезом очень затратный. Поэтому целесообразно проводить меры по предотвращению рецидивов туберкулеза. Для этого важно выявлять факторы, которые могут способствовать развитию рецидива туберкулеза и уделять больше внимания профилактике рецидивов как у пациентов с ВИЧ-инфекцией, так без ВИЧ-инфекции.

5.4 Характеристика рецидивов туберкулеза у пациентов без ВИЧ-инфекции

Прежде чем начать анализ клинической структуры рецидивов туберкулеза, рассмотрим клиническую структуру туберкулеза у впервые выявленных больных в Иркутской области с 2018 года. Данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Клиническая структура туберкулеза органов дыхания на территории Иркутской области в 2018–2021 гг., %

Клиническая форма туберкулеза	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Очаговый	6,6	5,7	6,6	6,4
Инфильтративный	60,4	63,5	61,1	59,9
Диссеминированный	19,1	16,1	17,4	19,9
Фиброзно-кавернозный	1,2	1,3	1,7	1,4
Кавернозный	0,2	0,1	0,7	0,2
Казеозная пневмония	0,8	1,0	1,0	0,9

Клиническая форма туберкулеза	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Милиарный туберкулез	1,7	2,1	2,0	1,9
Первичный туберкулезный комплекс	0,5	0,8	0,6	0,4
Туберкулома	4,7	4,6	5,0	4,6
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	2,8	2,5	1,4	1,5
Плевриты	2,1	2,2	2,6	2,8

Из таблицы 15 видно, что в структуре туберкулеза органов дыхания преобладает инфильтративная форма 59,9 %, но также отмечается рост диссеминированной формы туберкулеза, что свидетельствует об увеличении доли больных с ВИЧ-инфекцией среди больных туберкулезом.

Что касается больных с внелегочными формами туберкулеза, то среди впервые выявленных больных (без учета случаев посмертной диагностики туберкулеза) их удельный вес остается стабильным, в 2020 г. отмечался рост на 1,5 % (в 2020 г. – 5,6 %, в сравнении с 2019 г. – 4,1 %), в 2021 г. – 4,8 % [110].

Клиническая структура внелегочного туберкулеза представлена в таблице 16.

В структуре заболеваемости внелегочным туберкулезом отмечен интенсивный рост доли больных с туберкулезом костей и суставов и туберкулеза ЦНС. Темп роста заболеваемости в 2021 году по сравнению с 2020 годом – 28,5 % и 39 % соответственно.

Таблица 16 – Клиническая структура внелегочного туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом на территории Иркутской области в 2017–2021 гг., %

Клиническая форма	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Туберкулез мочеполовой системы	33,6	34,9	40,0	28,9	19,7
Туберкулез костей и суставов	32,7	29,2	17,1	42,1	54,1
Туберкулез периферических	10,9	6,6	7,1	7,9	4,9

Клиническая форма	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
лимфоузлов					
Туберкулез ЦНС	20,0	18,9	31,4	11,8	16,4
Туберкулез глаз	1,9	1,9	0,0	1,4	0,0
Другие формы	0,9	8,5	4,3	7,9	4,9
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Произведен сравнительный анализ клинической структуры впервые выявленного туберкулеза и рецидива туберкулеза у пациентов без ВИЧ-инфекции (Таблица 17).

Таблица 17 – Клиническая структура туберкулеза при первичной регистрации и рецидиве у пациентов без ВИЧ-инфекции

Форма заболевания	Впервые выявленный туберкулез (n = 63)	%	Рецидив туберкулеза (n = 63)	%	p
Очаговый	9	14,3	1	1,6	< 0,05**
Инфильтративный	44	69,8	36	57,1	> 0,05*
Диссеминированный	2	3,2	3	4,8	> 0,05**
Фиброзно- кавернозный	1	1,6	15	23,8	< 0,05**
Плеврит	1	1,6	0	0,0	—
Туберкулез ЦНС	0	0,0	0	0,0	—
Туберкулез костей и суставов	1	1,6	2	3,2	> 0,05**
Генерализованный туберкулез	0	0,0	0	0,0	—
Туберкулома	2	3,2	6	9,5	> 0,05**
прочие	3	4,7	0	0,0	—
Примечание: * – χ^2 ; ** – χ^2 с поправкой Йетса					

Из таблицы 17 видно, что чаще всего при первичной регистрации туберкулеза и рецидиве встречается инфильтративный туберкулез.

Этот показатель согласуется со среднеобластным показателем доли инфильтративной формы туберкулеза органов дыхания в клинической структуре заболеваемости. Так же при рецидиве значительный удельный вес составляет фиброзно-кавернозный туберкулез – 15 (23,8 %). Вероятнее всего это те пациенты, которые были переведены в III группу ДН, а затем сняты с диспансерного наблюдения с большими остаточными изменениями. Учитывая социальный статус пациентов, наличие зависимостей, можно предположить, что эти неблагоприятные факторы способствовали развитию рецидивов. Этот факт позволяет рекомендовать консультирование хирурга до перевода в третью группу, при необходимости – в период наблюдения в III группе ДН и, по возможности, проведение оперативного лечения.

Сопутствующие заболевания также могут явиться причиной развития рецидива, мы подробно рассмотрели сопутствующую патологию и оценили возможности ее влияния на формирование рецидива туберкулеза.

Из сопутствующих заболеваний в группе пациентов с коинфекцией у 22 (31,8 %) был диагностирован хронический вирусный гепатит С, при этом в группе пациентов с туберкулезом без сопутствующей ВИЧ-инфекции вирусный гепатит С был только у двоих пациентов (Таблица 18).

Таблица 18 – Сопутствующие заболевания у больных с туберкулезом без ВИЧ-инфекции и с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции

Сопутствующая патология	Туберкулез + ВИЧ-инфекция		Туберкулез		p*
	(n = 69)	%	(n = 63)	%	
Гепатит С	22	31,8	2	3,1	< 0,05
Болезни сосудов	1	1,4	4	6,3	> 0,05
Психические заболевания	0	0,0	5	7,9	—

Сопутствующая патология	Туберкулез + ВИЧ-инфекция		Туберкулез		p*
	(n = 69)	%	(n = 63)	%	
Хроническая обструктивная болезнь легких	0	0,0	3	4,7	—
Иммуносупрессивная терапия	0	0,0	6	9,5	—
Сахарный диабет	1	1,4	1	1,6	> 0,05
Прочие	5	7,2	7	11,1	> 0,05
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йетса					

У ВИЧ-негативных больных туберкулезом чаще встречались психические заболевания (шизофрения), болезни, требующие иммуносупрессивной терапии (неспецифический язвенный колит – 2, ревматоидный артрит – 3, псориаз – 1), патология сосудов, у троих пациентов отмечалась гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца, болезни ЖКТ – у 4 пациентов до момента выявления туберкулеза была выявлена язвенная болезнь желудка либо двенадцатиперстной кишки, а также у одного пациента была диагностирована целиакия и ХОБЛ с тяжелым течением и частыми обострениями.

Необходимо обратить внимание, что у пациентов с рецидивом туберкулеза без ВИЧ-инфекции в структуре сопутствующих заболеваний достаточно высока частота встречаемости заболеваний с иммуносупрессией (9,5 %), а также психических заболеваний (7,9 %). Таким образом, психические заболевания, как и заболевания, сопровождающиеся приемом иммуносупрессивной терапии, являются предрасполагающими факторами в отношении развития туберкулеза.

Структура впервые выявленного туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции показана в таблице 19.

Таблица 19 – Сравнительная характеристика структуры впервые выявленного туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции

Форма туберкулеза	В/в туберкулез без ВИЧ (n = 63)	%	В/в туберкулез ВИЧ (n = 69)	%	p*
Очаговый	9	14,3	4	5,8	> 0,05
Инфильтративный	44	69,8	49	71	> 0,05
Диссеминированный	2	3,2	9	13,0	> 0,05
Фиброзно-кавернозный	1	1,6	1	1,4	> 0,05
Плеврит	1	1,6	4	5,8	> 0,05
Туберкулез ЦНС	0	0,0	1	1,4	—
Туберкулез костей и суставов	1	1,6	1	1,4	> 0,05
Генерализованный туберкулез	0	0,0	1	1,4	—
Туберкулома	2	3,2	1	1,4	> 0,05
Прочие	3	4,7	0	0,0	—
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йетса					

Из данных таблицы 19 видно, что при ВИЧ-инфекции имеется склонность к генерализации процесса, так как даже при первичной регистрации туберкулеза у пациентов с иммунодефицитом прослеживаются распространенные формы туберкулеза такие как: диссеминированный и милиарный туберкулез, поражение ЦНС и генерализованный туберкулез, на долю распространенных форм приходится 13 % всех случаев впервые выявленного туберкулеза.

Сравнительная характеристика клинической структуры рецидивов туберкулеза в группах с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Сравнительная характеристика клинической структуры рецидивов туберкулеза в группах с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции

Форма заболевания	Рецидив ТБ и ВИЧ- инфекция (n = 69)	%	Рецидив ТБ без ВИЧ- инфекции (n = 63)	%	р
Очаговый	0	0,0	1	1,6	
Инфильтративный	23	33,3	36	57,1	< 0,01*
Диссеминированный	16	23,2	3	4,7	< 0,01**
Фиброзно- кавернозный	3	4,3	15	23,8	< 0,01**
Плеврит	2	2,9	0	0,0	—
Туберкулез ЦНС	8	11,6	0	0,0	—
Туберкулез костей и суставов	5	7,2	2	3,2	> 0,05**
Генерализованный туберкулез	8	11,6	0	0,0	—
Туберкулома	0	0,0	6	9,5	—
Прочие	4	5,9	0	0,0	—
Примечание: * – χ^2 ; ** – χ^2 с поправкой Йетса					

При рецидивах у ВИЧ-инфицированных пациентов реже встречали инфильтративные формы, чаще – диссеминированные и генерализованные формы, с поражением мозговых оболочек и ЦНС, различия с впервые выявленными пациентами статистически значимы. Также чаще выявляли внелегочные локализации. Фиброзно-кавернозный туберкулез в структуре рецидивов у больных сочетанной патологией встречался значимо реже, поскольку туберкулез у них протекал активнее. Многие пациенты с рецидивом ТБ и ВИЧ-инфекцией не доживали до формирования этой хронической формы туберкулеза. Наличие фиброзно-кавернозного туберкулеза в группе рецидивов без ВИЧ-инфекции, вероятно обусловлено тем, что снятие с ДН происходило с большими остаточными изменениями в легких, а оперативное лечение не было проведено из-за распространенности процесса. Генерализованный ТБ и туберкулез с поражением ЦНС отсутствовали в группе рецидивов без

ВИЧ-инфекции, так как генерализация процесса напрямую связана с низким уровнем CD4⁺ лимфоцитов, а в группе рецидивов туберкулеза с ВИЧ-инфекцией уровень CD4⁺ лимфоцитов был ниже $0,200 \cdot 10^9$ клеток/л.

Развитие туберкулеза можно рассматривать как результат ВСВИС у пациентов с ВИЧ-инфекцией при исключении других причин, способствующих прогрессированию процесса, таких как наличие лекарственной устойчивости МБТ, низкой приверженности пациентов к лечению, непереносимости препаратов, признаков инфекции до начала АРТ [57; 156; 165].

5.5 Исходы рецидивов туберкулеза у пациентов с коинфекцией ВИЧ и туберкулез и у пациентов с рецидивами без ВИЧ-инфекции

Для того, чтобы спрогнозировать неблагоприятное течение туберкулеза, были проанализированы исходы рецидивов у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции. Удельный вес летальных исходов при рецидивах туберкулеза значительно выше в группе пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией (ОШ = 4,4; 95 % ДИ 1,53 – 12,66; $p = 0,008$, χ^2) (Таблица 21).

Летальный исход наступал в среднем спустя ($16,5 \pm 1,6$) месяцев от начала лечения рецидива. Из 19 умерших пациентов, 10 (52,6 %) больных АРТ не получали, а 9 (47,4 %) начали получать антиретровирусную терапию лишь за 1 месяц до регистрации летального исхода, однако приверженность к лечению была низкой, и старт АРТ был поздним, несвоевременным в связи с предшествующими отказами от терапии. Уровень CD4⁺ лимфоцитов у этих 9 пациентов был чрезвычайно низким и составил $(0,06 \pm 0,013) \cdot 10^9$ клеток/л. Наиболее вероятная причина летальных исходов у этих 9 пациентов – ВСВИС на фоне несвоевременно назначенной АРТ.

Таблица 21 – Сравнительная характеристика исходов рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции

Исходы туберкулеза	Пациенты с рецидивом туберкулеза +ВИЧ-инфекцией (n = 69)		Пациенты с рецидивом туберкулеза без ВИЧ-инфекции (n = 63)		p
	n	%	n	%	
Летальный исход	19	27,6	5	7,9	0,008**
Снятие с ДН	6	8,7	16	25,4	0,02**
Клиническое излечение (перевод в III группу ДН)	23	33,3	20	31,7	0,085*
Продолжают лечение	16	23,2	12	19,1	> 0,05*
Отрыв	5	7,2	10	15,9	0,2**
Примечание: * – χ^2 ; ** – χ^2 с поправкой Йетса					

По результатам анализа исходов рецидивов туберкулеза у 19 пациентов с ВИЧ-инфекцией выяснено, что летальный исход наступил у 16 (84,2 %) человек от тяжелых проявлений ВИЧ-инфекции в виде присоединившейся оппортунистической инфекции, такой как пневмоцистная – 5 (26,3 %), генерализованная герпетическая – 3 (15,7 %), тяжелые проявления цитомегаловирусной инфекции в виде интерстициального поражения легких – 5 (26,3 %), сочетание токсоплазмоза головного мозга и туберкулеза ЦНС – 2 (10,6 %). У одного пациента была выявлена генерализованная лимфома (5,3 %), а трое больных (15,8 %) умерли в результате осложнений туберкулеза. Из 19 пациентов с коинфекцией, у которых рецидив завершился летальным исходом, 10 (52,6 %) имели множественную лекарственную устойчивость, а у 5 (26,3 %) – широкая лекарственная устойчивость.

У 7 пациентов (36,8 %) из группы умерших был ранний рецидив туберкулеза, у 12 (63,2 %) – поздний. У 9 человек отмечались распространенные формы туберкулеза такие как: генерализованный с поражением ЦНС (у

6 больных), диссеминированный у 3 пациентов, остальные пациенты были с распространенной инфильтративной формой туберкулеза.

В группе пациентов без ВИЧ инфекции летальных исходов было 5 (7,9 %), средний возраст умерших пациентов составил $(47,2 \pm 3,1)$ года. Из пяти умерших больных с туберкулезом без ВИЧ-инфекции двое получали химиотерапию всего 1 месяц, двое – 9 месяцев и один – 15 месяцев. Умершие пациенты обеих групп имели распространенные формы туберкулеза, МЛУ/пре-ШЛУ МБТ.

Причинами летальных исходов в группе пациентов без ВИЧ-инфекции явились обострения хронических заболеваний, таких как ХОБЛ с тяжелым течением и частыми обострениями (1), сахарный диабет (1), рак (1), в двух случаях смерть наступила в результате развития осложнений туберкулеза. У троих пациентов выявлена множественная лекарственная устойчивость. У троих пациентов был зарегистрирован ранний рецидив туберкулеза, у 2 – поздний. Основные клинические формы туберкулеза: фиброзно-кавернозный – 3 человека, диссеминированный – 1, инфильтративный туберкулез – 1.

Доля умерших при рецидивах туберкулеза выше в группе пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией ($\chi^2 = 7,2$; $p < 0,05$). Это объясняется тем, что у данной категории больных больше распространенных форм туберкулеза, высокий удельный вес МЛУ [2].

Клиническое излечение достигалось одинаково часто в обеих группах $p = 0,085$.

В III группу диспансерного наблюдения переведены 23 (33,3 %) пациента с сочетанной патологией, этот показатель зависит от длительности лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью.

Из-за высокого удельного веса туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, требующего длительной терапии, на момент сбора материала в конце исследования 14 (20,3 %) человек получали лечение на фазе продолжения для МЛУ ТБ.

Эффективность лечения пациентов, сохраняющих приверженность к терапии, не различалась в сравниваемых группах. Рецидивы туберкулеза, при

этом, вне зависимости от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции, характеризуются более низким показателем клинического излечения, по сравнению с впервые выявленными (среднеобластной уровень рассчитан на всех впервые выявленных пациентов, рецидивов среди них около 10,0 %, что незначительно влияет на общий показатель).

При этом снятие с диспансерного наблюдения больных туберкулезом без коинфекции осуществлялось раньше, что закономерно, так как ВИЧ-инфекция является фактором риска, и такие пациенты нуждаются в длительном наблюдении в III группе диспансерного наблюдения (до 5 лет в соответствии с действующим нормативным документом в период нашего исследования).

Неэффективный курс и отрывы от лечения чаще встречались в группе пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции, у больных сочетанной патологией уровень отрывов от лечения составил 7,2 %.

Проанализированы исходы рецидивов туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в группах наибольшего риска (Таблица 22).

Таблица 22 – Исходы рецидивов у пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией при наличии факторов риска

Исход (n = 69)	Наркотическая зависимость		Злоупотреб- ление алкоголем		Наличие МЛУ		Отсутствие противореци- дивных курсов химиотерапии	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Переведены в III группу (n = 23)	19	82,6	11	47,8	9	39,1	15	65,2
Сняты с ДН (n = 6)	2	33,3	2	33,3	1	16,6	0	0,0
Летальный исход (n = 19)	11	57,9	8	42,1	10	52,6	17	89,5
Продолжают лечение (n = 16)	8	50,0	12	75,0	16	100,0	9	43,7
Отрыв (n = 5)	2	50,0	2	50,0	2	50,0	4	80,0

Несмотря на то, что наибольшее количество пациентов было переведено в III группу ДН и эти больные принимали АРТ, средний уровень CD4+ лимфоцитов оставался низким и составлял $(0,232 \pm 0,05) \cdot 10^9$ клеток/л. При этом большая часть пациентов принадлежала к категории пациентов, потребителей наркотических веществ и алкоголя.

У пациентов, получавших лечение на фазе продолжения, так же показатели CD4+ лимфоцитов оставались на низком уровне, т. к. чуть больше половины пациентов регулярно принимали АРТ. У 16 (23,2 %) пациентов, которые продолжали лечение, была выявлена множественная и широкая лекарственная устойчивость возбудителя, у 6 (28,6 %) предыдущий курс лечения признан неэффективным и этим пациентам назначен новый курс химиотерапии. Противорецидивные курсы назначались через ВК по клиническим и иммунологическим показаниям.

Исходы рецидивов туберкулеза у пациентов без ВИЧ-инфекции в зависимости от наличия дополнительных негативных факторов представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Исходы рецидивов у пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции при наличии факторов риска

Исход (n = 63)	Злоупотребление алкоголем		Наличие общего заболевания		Наличие постоянного места работы		МЛУ		Отсутствие противорецидивных курсов химиотерапии	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Эффективный курс (n = 36)	17	47,2	10	27,7	3	8,3	9	25,0	25	69,4
Летальный исход (n = 5)	4	80,0	2	40,0	0	0,0	2	40,0	0	0,0
Продолжают лечение (n = 13)	4	30,7	4	30,7	0	0,0	12	92,3	9	69,2
Отрыв (n = 9)	4	44,4	0	0,0	0	0,0	6	66,6	8	88,8

Из представленных в таблице 23 данных можно заключить, что курс лечения оказался эффективным (перевод в III группу ДН и снятие с диспансерного наблюдения) у 36 (57,0 %) больных.

В сравнении с другими вариантами исхода туберкулеза, в этой группе самый низкий показатель МЛУ – 25,0 %. При этом злоупотребляла алкоголем почти половина больных, а противорецидивные курсы получала только треть больных.

Показатель летальных исходов у больных с рецидивами туберкулеза без ВИЧ-инфекции не столь высокий, как при наличии ко-инфекции – 7,9 %. В этой группе тяжесть течения туберкулеза усугублялась алкоголизмом, сопутствующей патологией, МЛУ.

Среди больных, продолжавших лечение, самый высокий уровень МЛУ – 92,3 %, этим обусловлена длительность лечения пациентов, т. к. в среднем курс лечения пациента с МЛУ составляет около 2 лет. Среди пациентов, прервавших лечение, так же отмечается большой удельный вес МЛУ – 66,6 % и злоупотребления алкоголем – 44,4 %.

По данным стационара ОГБУЗ ИОКТБ в последние годы отмечается рост пациентов с ко-инфекцией, доля больных с сочетанной патологией приблизилась к 50 % среди всех выявленных больных, так в 2021 году из 2983 пролеченных больных 1490 (49,9 %) пациентов имели туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией. В 2020 г. таких больных было 48,9 %, в 2019 г. – 44,7 %, в 2018 г. – 46,2 %. Таким образом средний рост удельного веса пациентов с ВИЧ-инфекцией с 2018 года составил 1–2 % в год.

Статистические данные тоже указывают на тяжесть течения туберкулеза у больных с коинфекцией. Из 1490 пациентов с коинфекцией в 2021 г. – 1 459 (97,9 %) были в 4б, 4в – 5 стадии развития ВИЧ-инфекции, в 2020 г. – 1 552 (97,5 %), в 2019 г. – 1512 (96,9 %).

В 2021 г. умерло от туберкулеза больных с сочетанной патологией – 2 человека от 207 больных умерших от туберкулеза (1 %), в 2020 г. – 6 человек (2,2 %), в 2019 г. – 6 человек (2,2 %), в 2018 г. – 18 человек (5,9 %). Такая

динамика может указывать на повышение эффективности химиотерапии, внедрение картриджной диагностики значительно сократило время от момента установления диагноза до начала химиотерапии.

Также сокращение времени диагностики туберкулеза повлияло на то, что среди умерших больных туберкулезом от других причин (458 человек) пациентов с сочетанием ВИЧ и туберкулез становится меньше, в том числе в процентном соотношении, – в 2021 г. их было 271 человек (59,2 %), в 2020 г. – 294 человек (68,7 %), в 2019 г. – 354 человек (72,4 %), в 2018 г. – 390 человек (66,4 %) [94]. Отмечается снижение доли ВИЧ-инфицированных пациентов среди умерших.

РЕЗЮМЕ

Таким образом рецидивы туберкулеза у пациентов с сочетанной патологией характеризуются ранним началом, в среднем через $(2,1 \pm 0,1)$ года с момента перевода в группу клинического излечения. Клинические проявления туберкулеза у этой группы пациентов более тяжелые, со склонностью к генерализации процесса и поражению ЦНС. Это обусловлено высоким уровнем вредных зависимостей, таких как наркотическая и алкогольная, низкой приверженностью к АРТ. Бактериовыделение встречается одинаково часто среди пациентов с рецидивами туберкулеза, но риск возникновения множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя в 2,5 раза выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что отражается на длительности и эффективности химиотерапии.

Летальные исходы возникают чаще у пациентов с коинфекцией в 27,4 % случаев, при этом связаны с прогрессированием ВИЧ-инфекции и проявлениями инфекций оппортунистов на фоне тяжелого иммунодефицита. У пациентов с рецидивами туберкулеза без ВИЧ-инфекции летальные исходы возникали на фоне осложнений распространенного туберкулеза и обострения хронических заболеваний таких как ХОБЛ, сахарный диабет.

Можно заключить, что прогрессирование туберкулеза на фоне выраженного иммунодефицита при отсутствии, позднем назначении или нерегулярном приеме АРТ является причиной смерти у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Изучение критериев, оказывающих влияние на результат лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, позволит заранее спрогнозировать и предотвратить неблагоприятный исход заболевания.

ГЛАВА 6 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

6.1 Формирование математической модели для прогнозирования исхода туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

На основании результатов предшествующих исследований можно заключить, что «универсального» признака, на основании которого возможно было бы предсказать исход туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, не существует. Возможное решение проблемы состоит в применении методов многомерной статистики для поиска совокупности или набора признаков, которые в их сложной взаимосвязи будут оказывать реальное влияние на исход туберкулеза. Предварительные результаты лечения пациентов, наблюдавшихся на момент анализа в группе с впервые выявленным туберкулезом, проходивших лечение в амбулаторных условиях, и группе рецидивов, были оценены через год от момента выявления туберкулеза по основным критериям – эффективный курс (снятие с ДН, перевод в III группу диспансерного наблюдения), летальный исход, прерывание лечения (Таблица 24).

Таблица 24 – Исходы туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией при впервые выявленном туберкулезе и при рецидиве

Исход	Рецидив туберкулеза с ВИЧ-инфекцией (n = 69)		Впервые выявленный туберкулез с ВИЧ- инфекцией (n = 59)		p*
	n	%	n	%	
Эффективный курс	29	42,1	30	50,8	0,319*
Летальный исход	19	27,5	8	13,6	0,087**
Продолжают лечение	16	23,2	10	17,0	0,382*
Отрыв	5	7,2	11	18,6	0,052**
Примечание: * – χ^2 ; ** – χ^2 с поправкой Йетса					

При впервые выявленном туберкулезе у пациентов с ВИЧ инфекцией, удается достичь клинического излечения у половины больных (50,8 %) различия в сравнении с рецидивами были не значимы (42,1 %, $p = 0,319$, χ^2). Тем не менее известно, что рецидивы туберкулеза сопровождаются более тяжелым течением туберкулеза, чаще встречается МЛУ и множественные локализации ТБ на фоне отсутствия приверженности к АРТ, из-за чего длительность диспансерного наблюдения рецидивов туберкулеза увеличивается. Множественная лекарственная устойчивость возбудителя подразумевает более длительные сроки основного курса лечения, этим можно объяснить, что 23,2 % пациентов в группе рецидивов туберкулеза еще не закончили курс лечения. Риск летального исхода в 2 раза выше у пациентов с рецидивами туберкулеза (ОШ = 2,4; 95 % ДИ 0,97 – 6,04, $p = 0,054$; χ^2), среди умерших пациентов средний уровень CD4+ лимфоцитов составил $(0,06 \pm 0,013) \cdot 10^9$ клеток/л, потребителей наркотических веществ среди них более 50 %, приверженность к приему АРТ среди умерших пациентов была на низком уровне, так же, как и приему химиотерапии, при этом у 10 пациентов отмечалась множественная лекарственная устойчивость.

Были проанализированы возможные факторы, которые могут повлиять на прогноз туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Как представлено в таблице 25, у больных ВИЧ и с рецидивом туберкулеза высокая частота и степень ассоциативных связей с неблагоприятным течением и исходами выявлена с такими факторами как:

1. Клиническая форма (туберкулез, протекающий с поражением ЦНС встречался значимо чаще у пациентов с рецидивами туберкулеза, $p = 0,009$).
2. Алкогольная зависимость и наркотическая зависимость ($p < 0,001$);
3. Множественная лекарственная устойчивость ($p = 0,09$), а также пре- широкая лекарственная устойчивость ($p = 0,04$);
4. Длительность течения ВИЧ-инфекции ($p < 0,05$, $t = 2,69$);

Короткие сроки приема АРТ ($p < 0,01$, $t = 9,1$), и более высокий уровень CD4+ лимфоцитов ($p < 0,05$, $t = 2,4$) по сравнению с пациентами с ВИЧ и впервые выявленным ТБ.

Таблица 25 – Факторы, влияющие на исход туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Факторы	Рецидив туберкулеза с ВИЧ-инфекцией (n = 69)		Впервые выявленный туберкулез с ВИЧ-инфекцией (n = 59)		p
	n	%	n	%	
Очаговый туберкулез, чел.	1	1,5	4	6,7	0,27***
Инфильтративный ТБ, чел.	24	34,8	29	49,2	0,1*
Диссеминированный ТБ, чел.	16	23,2	18	30,5	0,35*
Фиброзно-кавернозный ТБ, чел.	0	0,0	2	3,4	—
Туберкулезный менингит, чел.	12	17,4	1	1,7	0,009***
Генерализованный ТБ, чел.	8	11,6	3	5,1	0,32***
Прочие формы, чел.	8	11,5	2	3,3	0,009***
Алкогольная зависимость, чел.	35	50,7	12	20,3	< 0,001*
Наркотическая зависимость, чел.	42	60,8	6	10,2	< 0,001*
Сахарный диабет, чел.	1	1,5	0	0,0	—
МЛУ, чел.	26	60,4	14	23,7	0,09*
Пре-ШЛУ, чел.	11	25,5	2	3,4	0,041***
Прием противорецидивных курсов химиотерапии, чел.	20	29,0	11	18,6	0,174*
Прерывание курса ХТ, чел.	5	7,2	12	20,3	0,05**
Длительность течения ВИЧ-инфекции, г.	9,39 ± 0,7 **		6,7 ± 0,8**		p < 0,05 ^{&}
Длительность приема АРТ, мес.	2,3 ± 0,2*		18,6 ± 2,3*		p < 0,01 ^{&}
CD4+ , клеток/л	0,206 ± 0,02**		0,158 ± 0,02**		p < 0,05 ^{&}
Примечание: * – χ^2 , ** – χ^2 с поправкой Йетса, *** – ТТФ, ^{&} – t критерий Стьюдента					

Для определения вклада каждого фактора в формирование неблагоприятного исхода течения туберкулеза легких у впервые выявленных больных исходные данные по каждой группе больных были стандартизированы. В результате стандартизации в группе пациентов с рецидивами туберкулеза,

сочетанного с ВИЧ-инфекцией, осталось 60 больных, а в группе пациентов с впервые выявленным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, – 50 больных. Из перечисленных факторов дискриминантному анализу были подвергнуты только те признаки, которые можно было определить у больного туберкулезом сразу при выявлении (см. Приложения А, Б). Долевой вклад каждого фактора в вероятность неблагоприятного течения туберкулеза в порядке их значимости приведен в таблице 26. Наибольший вклад как факторы неблагоприятного течения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией вносят «длительность течения ВИЧ-инфекции от момента выявления до регистрации туберкулеза впервые» – 25,2 % и «длительность ВИЧ-инфекции от момента выявления» – 23,8 %, а также «наркотическая зависимость» – 9,5 %. По 4,5 % и 4,1 % вносят факторы «наличие множественной лекарственной устойчивости» и «длительность приема АРТ» соответственно.

Таблица 26 – Информативность факторов неблагоприятного течения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Факторы	p	Вклад (%)
Наркотическая зависимость	0,0000001	9,465101476
МЛУ	0,01	4,511360976
Длительность приема АРТ	0,007239	4,198586683
Длительность ВИЧ-инфекции от момента выявления до регистрации туберкулеза впервые	0,0000001	25,16627909
Длительность ВИЧ-инфекции от момента выявления	0,0000001	23,80023036
Всего	—	88,99
Примечание: 11,1 % – вклад остальных факторов, которые не оказывали влияния на исход ($p > 0,05$)		

Для решения задач по прогнозированию вероятного исхода туберкулеза в исследовании применяли дискриминантный анализ – метод многомерной статистики, позволяющий отнести объект с определенным набором признаков к

одному из известных классов. Этот метод используют для решения диагностических, прогностических, экспертных задач, выбора методов и схем лечения [148].

Информационную базу формировали по результатам обследования 128 пациентов (69 пациентов с рецидивом туберкулеза и ВИЧ-инфекцией, 59 впервые выявленных больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией). Исходно рассматривали набор из 40 признаков, из них 32 клинико-анамнестических (пол, возраст, клиническая форма), длительность течения ВИЧ-инфекции от момента выявления, длительность наблюдения и т. д.; 4 микробиологических признака: наличие бактериовыделения, характеристики МБТ (МЛУ, пре-ШЛУ, ЛУ); 4 социальные характеристики: употребление наркотических веществ, употребление алкоголя, наличие работы и профессиональных вредностей.

Первичный анализ исходных данных был направлен на выявление межгрупповых различий или тенденции к ним с помощью критерия Манна-Уитни.

Значимых различий в сравниваемых группах по полу, возрасту, исходу, приему противорецидивных курсов не было, $p > 0,05$. При этом выявлены достоверные различия в группах по длительности ВИЧ-инфекции, наличию патологических зависимостей, таких как злоупотребление алкоголем и наркотиками, по наличию МЛУ ТБ, а также по клиническим формам ТБ, сопутствующим заболеваниям и длительности получения АРТ, $p < 0,05$.

Оценка информативности признаков с наибольшим уровнем значимости, выбранных для анализа, представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Информативность признаков, включенных в линейные дискриминантные функции

Признак	Лямбда Уилкса	Частная Лямбда	F	p	Толерантность
Наркотическая зависимость	0,512450	0,727609	37,81083	0,000000	0,879733
МЛУ	0,393881	0,946640	5,69312	0,018895	0,840713
Длительность АРТ	0,400605	0,930750	7,51462	0,007239	0,924158
Длительность ВИЧ-до регистрации туберкулеза впервые	0,571340	0,652611	53,76290	0,000000	0,167335
Длительность ВИЧ-инфекции	0,539615	0,690980	45,16913	0,000000	0,166774
Уровень CD4+ лимфоцитов	0,385270	0,967797	3,36072	0,069714	0,947766

Из таблицы 27 видно, что не все представленные в ней переменные являются информативными параметрами с уровнями значимости от 0,05 до 0,000000. Наиболее информативным признаком является длительность ВИЧ-инфекции до регистрации туберкулеза впервые ($F = 53,76$, $p = 0,000000$). Наименее информативным признаком оказался уровень CD 4+, статистических различий по этому признаку в сравниваемых группах не выявлено.

Для классификации определяется линейная комбинация, которая максимизирует различия между классами, но минимизирует дисперсию внутри классов [16; 148]. С помощью дискриминантного анализа рассчитаны коэффициенты линейной классификационной функции и классификационной матрицы, построена модель для прогнозирования исходов туберкулеза у впервые выявленных больных и пациентов с рецидивами туберкулеза. Коэффициенты линейных классификационных функций с наиболее значимыми признаками,

влияющими на исход заболевания, приведены в таблице 28, а также в виде классических формул (1, 2) ниже.

Таблица 28 – Коэффициенты линейных классификационных функций для пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, для прогнозирования исхода заболевания

Переменная	Рецидив ТБ + ВИЧ-инфекция	Впервые выявленный ТБ + ВИЧ-инфекция
Наркотическая зависимость	2,87921	0,09274
МЛУ	2,46469	0,70881
Длительность приема АРТ	0,00384	0,08257
Длительность ВИЧ до регистрации туберкулеза	–0,64444	0,16651
Длительность ВИЧ-инфекции	0,69613	0,00395
Константа	–4,77173	–1,96228

$$F_1 = -4,771 - 2,879 \cdot x_1 + 2,464 \cdot x_2 + 0,003 \cdot x_3 - 0,644 \cdot x_4 - 0,696 \cdot x_5, \quad (1)$$

$$F_2 = -1,962 + 0,092 \cdot x_1 - 0,708 \cdot x_2 - 0,082 \cdot x_3 + 0,166 \cdot x_4 + 0,003 \cdot x_5, \quad (2)$$

где x_1 – наличие наркотической зависимости;

x_2 – множественная лекарственная устойчивость;

x_3 – длительность приема АРТ;

x_4 – длительность течения ВИЧ-инфекции от момента выявления до регистрации туберкулеза впервые;

x_5 – длительность ВИЧ-инфекции от момента выявления.

Произведен необходимый расчет по указанным формулам, определен вероятностный вариант течения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Если $F_1 > F_2$, то наиболее вероятно, что исходом данного заболевания будет неблагоприятное течение туберкулеза т.е. возможен летальный исход или прогрессирование туберкулеза на фоне множественной лекарственной устойчивости. Если $F_1 < F_2$, то наиболее вероятно, что исходом данного заболевания будет перевод в 3 клиническую группу.

Оценка чувствительности диагностики наблюдаемых групп для прогностической модели представлена в таблице 29.

Таблица 29 – Чувствительность дискриминатной модели, рассчитанной для пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

Группа	Матрица классификации		
	точность диагностики (%)	рецидив ТБ + ВИЧ-инфекция	впервые выявленный ТБ + ВИЧ-инфекция
Рецидив ТБ+ ВИЧ-инфекция	86,44068	51	8
Впервые выявленный ТБ + ВИЧ-инфекция	98,00000	1	49
Всего	91,74312	52	57
Примечание: строки – наблюдаемые группы; столбцы – предсказанные группы.			

Из таблицы видно, что точность диагностики оказалась на достаточно высоком уровне и составила в среднем 91,7 %, в том числе для группы пациентов с рецидивом туберкулеза и ВИЧ-инфекцией – 86,4 % (при рассмотрении матрицы последующих вероятностей 8 пациентов по всем рассмотренным критериям находились в «переходных точках», в которых вероятность отнесения к той или иной группе находилась в интервале 45–55 % (0,45–0,55). Группа пациентов с впервые выявленным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией оказалась более однородной и точность диагностики для нее составила – 98,0 %, только один пациент в этой группе находился в интервале 45–55 %.

График распределения канонической переменной для пациентов с ВИЧ-инфекцией и впервые выявленным туберкулезом приведен ниже (Рисунок 23).

Тестирование данной модели было проведено на 18 пациентах с рецидивами туберкулеза и пациентов с впервые выявленным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, взятых на ДН с 2016 по 2019 гг. Полученные результаты показали совпадение ожидаемого прогноза у 16 больных (см. Приложения В, Г). В целом точность прогноза по исходным данным составила 91,0 %.

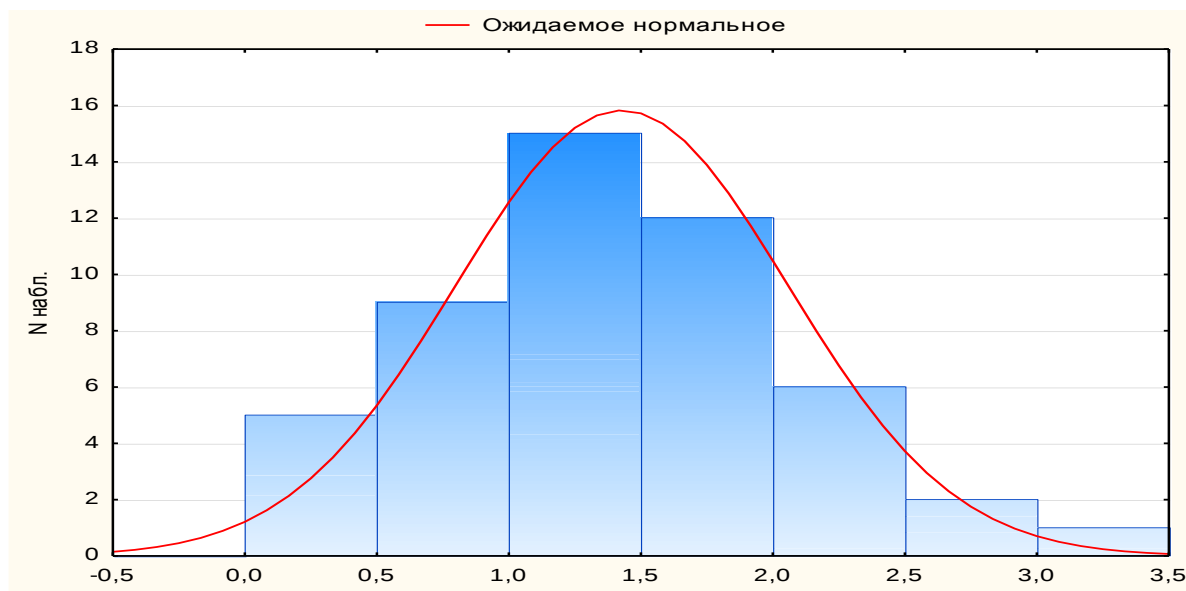


Рисунок 23 – График распределения канонической переменной для 18 пациентов с рецидивом и впервые выявленным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

На рисунке 23 показано практически полное совпадение рассчитанного признака с ожидаемым нормальным распределением в группе 18 пациентов с рецидивом и впервые выявленным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Приведенный анализ позволил разработать максимально точный и простой алгоритм прогнозирования исхода туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Построение прогностической модели возможно в максимально короткие сроки, при условии наличия всех критериев.

6.2 Call-центр как метод для улучшения показателей эффективности лечения

Для осуществления контролируемого приема препаратов пациентом в амбулаторных условиях на базе ОГБУЗ ИОКТБ создан и в настоящее время функционирует Call-центр, задачей которого является ежедневное напоминание пациенту о приеме препарата.

Для оценки эффективности лечения пациентов, подключенных к Call-центру ОГБУЗ ИОКТБ и получающих лечение на амбулаторном этапе, нами

был произведен анализ случайно отобранных анкет у пациентов с ВИЧ-инфекцией и впервые выявленным туберкулезом (51 анкета) и пациентов ВИЧ-инфекцией и с рецидивами туберкулеза (48 анкет). Результаты показаны в таблице 30.

Таблица 30 – Охват пациентов дистанционно контролируемым Call-центром лечением

Параметры	Пациенты с рецидивом ТБ + ВИЧ-инфекцией (n = 48)	%	Пациенты с впервые выявленным ТБ + ВИЧ-инфекцией (n = 51)	%
Подключены к Call	23	47,9	33	64,7
Не подключены к Call	25	52,1	18	35,3

Данные таблицы 30 показывают степень охвата пациентов, лечение которых осуществлялось контролируемо работой сотрудников Call-центра. Группа рецидивов имеет множественные риски не эффективного курса химиотерапии туберкулеза, причем количество подключенных к контролируемому лечению несколько ниже (47,9 %), чем среди впервые выявленных (64,7 %, $p = 0,093$, $\chi^2 = 2,8$).

В группе 33 пациентов с впервые выявленным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, подключенных к Call-центру, у 26 (78,8 %) курс лечения был признан эффективным, у 4 (12,1 %) пациентов зарегистрирован летальный исход на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции, у 3 (9,1 %) пациентов курс был неэффективным и начато лечение МЛУ туберкулеза.

У впервые выявленных больных, которые не были подключены к Call-центру, эффективность лечения была ниже и у 8 (44,4 %) пациентов из 18 курс лечения был эффективным ($p = 0,03$, χ^2 с поправкой Йетса). Летальный исход зарегистрирован у трех (16,6 %) пациентов ($p = 0,98$, ТТФ), а остальные 7 пациентов продолжали противотуберкулезное лечение.

То есть подключение к Call-центру не влияло на снижение летальности в группе пациентов с впервые выявленным туберкулезом, но повышало шансы на клиническое излечение туберкулеза (ОШ = 4,6; 95 % ДИ 1,3–16,2).

В группе пациентов с рецидивами туберкулеза и ВИЧ-инфекцией, подключенных к Call-центру, из 23 человек у 16 (69,5 %) пациентов курс лечения был признан эффективным, у четырех (17,3 %) пациентов зарегистрирован летальный исход (ОШ = 10,8; 95 % ДИ 2,6–43,8), при этом в 2 (8,7 %) случаях, причина смерти не была связана с заболеванием, в 2 (8,7 %) случаях у пациентов отмечалась терминальная стадия ВИЧ-инфекции при длительном приеме АРТ и резистентность к антиретровирусным препаратам, а также множественная лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам, 3 (13,0 %) пациентам был назначен новый курс химиотерапии в связи с неэффективностью предыдущего.

Эффективность лечения у 25 неподключенных к Call-центру, среди пациентов с рецидивом туберкулеза и ВИЧ-инфекцией была достигнута у 16 (64,0 %). Летальный исход зарегистрирован у двух пациентов (8,0 %), в обоих случаях смерть наступила на фоне терминальной стадии ВИЧ-инфекции, пациенты прервали прием АРТ и не посещали врача инфекциониста, еще 7 (28,0 %) пациентов продолжили лечение МЛУ туберкулеза.

Таким образом, у пациентов, которым проводилось дистанционно контролируемое лечение, эффективность химиотерапии была высокой как в группе рецидивов 69,5 %, так и у пациентов с впервые выявленным туберкулезом 78,8 %, причем у последних в сравнении с эффективно лечеными без участия Call-центра (44,4 %) повышались шансы на клиническое излечение ($p = 0,03$, χ^2 с поправкой Йетса, ОШ = 4,6; 95 % ДИ 1,3–16,2).

РЕЗЮМЕ

Разработана прогностическая модель исхода туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Чувствительность модели высока и составляет для пациентов с ВИЧ-инфекцией и рецидивом ТБ – 86,4 %, а для больных с ВИЧ-инфекцией и впервые выявленным ТБ – 98,0 %. Широкое внедрение прогностической модели

позволит обратить внимание на начальном этапе противотуберкулезного лечения на пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов туберкулеза и ВИЧ-инфекции и предложить для них дополнительные организационные и лечебные мероприятия, направленные на достижение клинического излечения туберкулеза.

Создание Call-центра для осуществления дистанционного контроля за приемом препаратов пациентами на амбулаторном этапе позволяет увеличить количество пациентов, которым осуществляется медицинский контроль за лечением, что ведет к повышению клинической эффективности противотуберкулезной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании рассмотрены проблемы сочетанной патологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции, особенности диспансерного наблюдения этой категории больных, факторы риска рецидивов туберкулеза, а также клинические проявления рецидивов туберкулеза и исходы туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, построена математическая модель прогнозирования неблагоприятного исхода туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

В России так же, как и во всем мире, отмечается снижение заболеваемости туберкулезом и смертности от туберкулеза, вместе с тем растет доля сочетанной патологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Так, в Иркутской области доля пациентов с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных ТБ в некоторых муниципальных образованиях достигает 68 %, что свидетельствует, с одной стороны о снижении заболеваемости туберкулезом людей без ВИЧ-инфекции, с другой стороны о недостатках в работе инфекционистов на этих территориях, о недостаточном контроле за приемом АРТ пациентами и несвоевременно проводимой химиопрофилактике туберкулеза у них.

Различия между показателями заболеваемости туберкулезом лиц, инфицированных ВИЧ, и постоянного населения России, не зараженного ВИЧ, ежегодно нарастают, так как растет доля лиц с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, заболеваемость которых туберкулезом максимальная и может достигать 15 % в год [122].

Клиническая структура впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в Иркутской области характеризуется увеличением доли диссеминированного туберкулеза (19,9 %) в 2021 году (на 3,8 % выше по сравнению с 2019 годом и на 2,5 % в сравнении с 2020 г.), что отражает влияние эпидемии ВИЧ-инфекции.

В клинической структуре внелегочного туберкулеза отмечен существенный рост доли больных костно-суставным туберкулезом с 2017 г. и снижение доли туберкулеза ЦНС в 2020–2021 гг. Изменение структуры заболеваемости

внелегочным туберкулезом связано с увеличившимся охватом АРТ больных туберкулезом, что, в первую очередь, отразилось на уменьшении удельного веса больных с туберкулезом ЦНС.

Изучение эффективности лечения больных в группах диспансерного наблюдения и факторов, на нее влияющих у 187 пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, показало, что в обеих группах диспансерного наблюдения преобладала инфильтративная форма туберкулеза легких (от 47,4 % в I группе ДН до 56,6 % в III группе ДН), что согласуется со среднеобластными показателями, диссеминированный туберкулез также имел значительный удельный вес в структуре клинических форм туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (от 24,7 % до 18,8 % в сравниваемых группах соответственно).

Через год диспансерного наблюдения 36,2 % пациентов в I группе диспансерного наблюдения завершили основной курс лечения и были переведены в III группу ДН. Показатель прерывания лечения составил 18,5 % в I группе ДН. Обострение туберкулезного процесса было выявлено у 10,3 % пациентов, а летальный исход зарегистрирован у 11,3 % больных, этому способствуют негативные социальные факторы, которые чаще встречаются в этой группе, а также наличие МЛУ/пре-ШЛУ, существенно отражающееся на длительности лечения этой сложной категории больных. Причинами прогрессирования ВИЧ-инфекции и туберкулеза вплоть до летального исхода была низкая приверженность диспансерному наблюдению фтизиатра, лечению противотуберкулезными препаратами и АРТ, чем обусловлен регистрируемый низкий иммунный статус этих пациентов.

Важно отметить, что в нормативных документах по диагностике и лечению туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией при переводе в III группу ДН не учитываются показатели иммунного статуса. Несмотря на то, что 75,5 % пациентов переведенных в III группу ДН принимали АРТ, среднее содержание CD4⁺ лимфоцитов у них было существенно ниже ($0,315 \cdot 10^9 \pm 0,02$), чем в I ГДН ($0,402 \cdot 10^9 \pm 0,02$, $p < 0,05$). Данная ситуация усугублялась тем, что 42,8 % пациентов злоупотребляли алкоголем и у 21,4 % пациентов выявлена

наркотическая зависимость. Можно заключить, что пациенты с ВИЧ-инфекцией и ТБ, переведенные в III группу ДН, имеют высокий риск ранних рецидивов туберкулеза.

Особенности клинического течения рецидивов туберкулеза были изучены у 132 пациентов с рецидивами туберкулеза, которые находились на стационарном лечении в разных отделениях Иркутской областной клинической туберкулезной больницы, из них 69 пациентов с рецидивом туберкулеза и ВИЧ-инфекцией и 63 пациента с рецидивом туберкулеза без ВИЧ-инфекции.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией срок между регистрацией туберкулеза впервые и рецидивом составил $(6,64 \pm 0,7)$ года. Срок от момента снятия с ДН до регистрации рецидива $(3,2 \pm 0,4)$ года. Ранних рецидивов было 46,4 %.

Уровень CD 4+ лимфоцитов до регистрации рецидива у пациентов с ВИЧ-инфекцией составил в среднем $(0,13 \pm 0,05) \cdot 10^9$ клеток/л, 5 из 69 пациентов имели более высокий иммунный статус от $0,584 \cdot 10^9$ клеток/л до $0,917 \cdot 10^9$ клеток/л. При этом только 17 (24,6 %) человек начали прием АРТ до регистрации рецидива и длительность АРТ составила 1 месяц. Остальные 52 пациента ранее АРТ не получали. Вирусная нагрузка колебалась от 0 до 47000 копий/мл у пациентов при АРТ, такие колебания вирусной нагрузки могли быть связаны с нерегулярным приемом АРТ, малым сроком от начала проведения АРТ, низкой приверженностью, в том числе из-за алкогольной или наркотической зависимости.

Наркозависимых пациентов значимо больше было среди пациентов с рецидивами туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией (60,8 %), тогда как у пациентов без ВИЧ-инфекции только один пациент (1,5 %) ранее употреблял психоактивные вещества ($p < 0,0001$). Одинаково часто среди пациентов выявлялась алкогольная зависимость 50,7 % и 46,0 % соответственно. Менее 10 % пациентов обеих групп имели постоянное место работы.

Клинические формы при рецидиве туберкулеза с ВИЧ-инфекцией значительно отличались от структуры клинических форм при первичной регистрации ТБ у этих же больных ($n = 69$). При рецидиве туберкулеза в

структуре значительный удельный вес приходился на диссеминированный ТБ – 16 (23,2 %, $p = 0,04$, χ^2), поражение ЦНС – 8 (11,6 %, $p = 0,04$, ТТФ), и генерализованные формы – 8 (11,5 %, $p = 0,04$, ТТФ). Доля пациентов с ВИЧ-инфекцией и рецидивами с распространенными формами туберкулеза составила 47,8 % (33 человека).

Полученные нами данные о росте частоты и изменении структуры ЛУ среди впервые выявленных и ранее леченных больных согласуются с исследованиями Маркелова Ю. М. (2011), Капкова Л. П. (2014), Воробьевой О. А. (2016) и подтверждают крайне неблагоприятные тенденции распространения популяции ЛУ МБТ, в том числе с МЛУ и пре-ШЛУ возбудителя [33; 53; 63]. Механизмы формирования лекарственной устойчивости у больных ВИЧ-инфекцией обсуждаются в мировой литературе. Основными причинами ее формирования по разным источникам являются: несвоевременное и позднее выявление туберкулеза, синдром мальабсорбции, приводящий к плохому всасыванию противотуберкулезных препаратов, нерегулярность приема препаратов, иммуносупрессия, лечение других инфекций, отсутствие антиретровирусной терапии. Наше исследование подтверждает, что основная категория пациентов с рецидивами туберкулеза и ВИЧ-инфекцией являются потребителями наркотиков – 42 (60,8 %) пациента, злоупотребляют алкоголем – 35 (50,7 %). Наличие зависимостей сопровождается тем, что пациентам не вовремя назначается антиретровирусная терапия. Даже в случае назначения АРТ пациенты часто принимают препараты несвоевременно и нерегулярно.

В исследовании рассмотрены микробиологические характеристики МБТ у пациентов с рецидивами туберкулеза без ВИЧ-инфекции и рецидивами туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. В обеих группах больше половины пациентов являлись бактериовыделителями, что согласуется с результатами исследований Аллилуева А. С. (2020), Аксютинной Л. П. (2012), Плиевой С. Л. (2017) [3; 99; 131]. При этом у больных сочетанной инфекцией удельный вес МЛУ был значительно выше – 26 от 43 бактериовыделителей (60,4 %), чем при туберкулезе без ВИЧ-инфекции – 15 от 44 бактериовыделителей (34 %,

ОШ = 2,49; 95 % ДИ 1,22–5,06). Доля больных с пре-ШЛУ также была больше, однако различия не значимы, 11 (25,5 %) и 5 (11,3 %) пациентов соответственно, ОШ = 2,2; 95 % ДИ 0,72–6,73.

Сопутствующие заболевания тоже могут способствовать рецидиву туберкулеза, поэтому была подробно изучена структура сопутствующей патологии. В группе пациентов с коинфекцией у 22 из 69 (31,8 %) был диагностирован хронический вирусный гепатит С. У пациентов с рецидивом ТБ без ВИЧ-инфекции часто выявлялись сопутствующие заболевания, при которых проводилась иммуносупрессивная терапия (9,5 %), психические заболевания, в том числе шизофрения (7,9 %), хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелым течением и частыми обострениями (4,7 %). Наши данные согласуются с результатами исследований Шамановой Н. В. (2012) [33] о наличии дисфункциональных расстройств в иммунной системе при развитии туберкулеза легких у больных шизофренией.

Исследования Стерликова С. А. (2014) показывают, что эффективность лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом и рецидивами туберкулеза из-за высоких показателей множественной и широкой лекарственной устойчивости снизилась до 38,4 %, показатель переводов в группу клинического излечения снизился до 46,6 %, а доля клинически излеченных снизилась до 45 % при росте одногодичной летальности до 12,0 % [41]. В нашем исследовании прослеживается аналогичная тенденция у больных с коинфекцией ВИЧ и ТБ.

Проанализированы исходы рецидивов туберкулеза у пациентов с наличием/отсутствием ВИЧ-инфекции. Удельный вес летальных исходов при рецидивах туберкулеза значительно выше в группе пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией – 27,6 % (19 чел.), у пациентов с рецидивом ТБ без ВИЧ-инфекции этот показатель составил 7,9 % (5 человек, $p = 0,008$, χ^2 с поправкой Йетса). Летальный исход наступал в среднем спустя $(16,5 \pm 1,6)$ месяцев от начала лечения рецидива. Из 19 умерших 10 больных АРТ не получали, а 9 (47,3 %) начали получать антиретровирусную терапию лишь за 1 месяц до регистрации летального исхода, старт АРТ был поздним в связи с

предшествующими отказами от терапии, а уровень CD4+ лимфоцитов у этих 9 пациентов составил $(0,06 \pm 0,013) \cdot 10^9$ клеток/л. Наиболее вероятная причина летальных исходов у этих 9 пациентов – ВСВИС на фоне поздно начатой АРТ. Из оставшихся 10 больных трое умерли в результате осложнений туберкулеза, а 7 пациентов – от прогрессирования ВИЧ-инфекции. Умершие пациенты обеих групп имели распространенные формы туберкулеза. Доля больных с МЛУ/пре-ШЛУ возбудителя у умерших значимо не отличалась от всей группы пациентов с рецидивами ТБ на фоне ВИЧ-инфекции. Из 19 умерших с ВИЧ-инфекцией 10 (52,6 %) имели МЛУ возбудителя, а 5 (26,3 %) – пре-ШЛУ. Из 5 умерших пациентов с рецидивом туберкулеза без ВИЧ-инфекции, МЛУ МБТ была у двух человек (40 %). Таким образом, ведущую роль в причинах смерти у пациентов с рецидивами туберкулеза с ВИЧ-инфекцией играет отсутствие приверженности к АРТ, поздний старт АРТ, позднее выявление ВИЧ-инфекции.

При впервые выявленном туберкулезе у пациентов с ВИЧ инфекцией, удается достичь клинического излечения у половины больных (50,8 %) в сравнении с группой «рецидивов» (42,1 %, $p = 0,319$, χ^2). Этот факт можно объяснить тем, что рецидивы туберкулеза сопровождаются более тяжелым течением туберкулеза с множественными локализациями на фоне отсутствия приверженности к АРТ, а также чаще встречается МЛУ МБТ, поэтому длительность лечения рецидивов туберкулеза увеличивается.

При переводе в III группу ДН кратность визитов к фтизиатру значительно реже, недостаточно контролируется прием и приверженность к АРТ, поэтому риск развития раннего рецидива туберкулеза повышается. При переводе в III группу, при снятии с диспансерного наблюдения не всем пациентам с ВИЧ-инфекцией проводится МСКТ органов грудной клетки, не учитывается низкий иммунный статус, что приводит к пропуску патологии у больных ВИЧ-инфекцией и, как следствие, перевод в III группу осуществляется при сохраняющихся воспалительных изменениях в легких туберкулезной этиологии.

Существует большое количество моделей прогнозирования исхода туберкулеза, так, например, в исследовании Хазовой Е. Ю. (2012), основными

факторами неблагоприятного исхода туберкулеза явились социальная дефектность, употребление наркотиков, низкое качество здоровья (наличие вирусных гепатитов, ХОБЛ) [135]. Доказано, что длительность течения ВИЧ-инфекции более 8 лет до начала АРТ является независимым фактором риска развития иммунологической неэффективности у пациентов, начавших прием антиретровирусных препаратов с уровня CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл. В трудах Олейника А. Ф. (2017) отмечается зависимость между величиной индекса коморбидности пациента (Charlson) и риском развития иммунологической неэффективности АРТ [87].

Для внедрения в практическую деятельность врач-фтизиатра модели прогноза исхода рецидива заболевания мы проанализировали факторы, влияющие на течение туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. У больных ВИЧ-инфекцией с рецидивом туберкулеза в сравнении с пациентами с ВИЧ-инфекцией и впервые выявленным ТБ выявлены ассоциативные связи неблагоприятного течения с такими факторами как исходная распространенность процесса с наличием туберкулеза с поражением ЦНС ($p = 0,009$, ТТФ); алкогольная и наркотическая зависимость ($p < 0,001$, χ^2); множественная ($p < 0,09$, χ^2) и широкая лекарственная устойчивость ($p < 0,04$, ТТФ); длительность течения ВИЧ-инфекции ($p < 0,05$, t критерий Стьюдента) и недостаточная длительность приема АРТ ($p < 0,01$, t критерий Стьюдента).

Для определения вклада каждого фактора в формирование неблагоприятного исхода течения туберкулеза легких у впервые выявленных больных исходные данные по каждой группе больных были стандартизированы и дискриминантному анализу были подвергнуты только те признаки, которые можно было определить у больного туберкулезом непосредственно при выявлении заболевания. Выявлены основные факторы, способствующие неблагоприятному течению туберкулеза – длительность заболевания ВИЧ-инфекцией до регистрации туберкулеза впервые (25,1 %) и длительность ВИЧ-инфекции (23,8 %), а также наркотическая зависимость (9,4 %). Меньший

вклад вносят наличие множественной лекарственной устойчивости и длительность АРТ (по 4,0 %). С помощью дискриминантного анализа рассчитаны коэффициенты линейной классификационной функции и классификационной матрицы, и построена модель для прогнозирования исходов туберкулеза у впервые выявленных больных и пациентов с рецидивами туберкулеза с точностью не менее 91,7 %.

Создание Call-центра на базе ОГБУЗ ИОКТБ, который функционирует по настоящее время, позволило осуществлять контролируемый прием препаратов пациентом ежедневным напоминанием с помощью мобильного телефона.

Для оценки эффективности лечения пациентов, подключенных к Call-центру и получающих лечение на амбулаторном этапе, сравнивали результаты диспансерного наблюдения у 51 пациента с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом без рецидива в течение 3 лет и у 48 пациентов с ВИЧ-инфекцией и рецидивами туберкулеза. Выявлено, что подключение к Call-центру не влияет на снижение летальности в группе пациентов с впервые выявленным ТБ, но повышает шансы на клиническое излечение туберкулеза (ОШ 4,6; 95 % ДИ 1,3–16,2).

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации в целом улучшается, но на многих территориях продолжает расти доля лиц с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом. При этом выявлена сложная категория пациентов с низкой приверженностью к АРТ и противотуберкулезной терапии, что влечет за собой риски развития рецидивов туберкулеза. Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, находящихся под диспансерным наблюдением, лица, с клиническим излечением туберкулеза имеют большое количество факторов риска рецидива. Рецидивы туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией характеризуются ранними сроками развития, более тяжелыми клиническими проявлениями с поражением ЦНС и склонностью к генерализации, высокой частотой регистрации множественной лекарственной устойчивости возбудителя и более частыми неблагоприятными исходами. Поэтому была разработана математическая модель прогнозирования неблагоприятного исхода туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией для

использования во фтизиатрии, для целенаправленной работы фтизиатра с этой уязвимой категорией пациентов, имеющих факторы риска, в сочетании с методами, повышающими приверженность к лечению, для снижения заболеваемости туберкулезом.

ВЫВОДЫ

1. В Иркутской области на фоне постепенного снижения заболеваемости туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, смертности от туберкулеза растет доля впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, достигая в крупных городах 49,5 % – 68,8 %. ВИЧ-инфекция оказывает влияние на клиническую структуру впервые выявленного туберкулеза в виде увеличения удельного веса диссеминированных форм туберкулеза, костно-суставного туберкулеза и туберкулеза центральной нервной системы.

2. Впервые выявленные пациенты с клиническим излечением туберкулеза относятся к группе риска по развитию рецидива, так как у них выявлен наиболее низкий уровень CD4+ лимфоцитов, чем в I группе диспансерного наблюдения. Наличие наркотической и алкогольной зависимостей, отказ от АРТ снижают приверженность пациентов противотуберкулезному лечению и усугубляют риск рецидива туберкулеза.

3. Поздние рецидивы туберкулеза развиваются у больных ВИЧ-инфекцией в среднем через $(3,2 \pm 0,4)$ года после снятия с диспансерного наблюдения, ранние – через $(2,1 \pm 0,1)$ года после перевода в III группу диспансерного наблюдения. Предрасполагающими факторами развития рецидивов у больных ВИЧ-инфекцией являются злоупотребление алкоголем (50,7 %), наркотическая зависимость (60,8 %), низкая приверженность к АРТ. У больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции рецидивам, наряду со злоупотреблением алкоголем (50,7 %), способствуют психические заболевания (7,9 %), заболевания, сопровождающиеся приемом иммуносупрессивной терапии (9,5 %) и хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелым течением и частыми обострениями (4,7 %). В клинической структуре рецидивов туберкулеза в сочетании ВИЧ-инфекцией выше удельный вес диссеминированных форм туберкулеза легких, генерализованного туберкулеза и туберкулеза центральной нервной системы, туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью по сравнению с рецидивами без ВИЧ-инфекции.

4. Удельный вес летальных исходов при рецидивах туберкулеза с сопутствующей ВИЧ-инфекцией составляет 27,6 %. Причиной летального исхода у 84,2 % является прогрессирование туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, клиническое излечение достигается у 33,3 % пациентов. Летальный исход у пациентов с рецидивами туберкулеза без ВИЧ-инфекции развивается у 7,9 % пациентов, причинами смерти являются осложнения хронических заболеваний и туберкулеза.

5. Разработанная прогностическая модель позволяет с точностью не менее 91,7 % определить вероятность исхода туберкулеза. Наибольшее влияние на исход заболевания оказывают длительность течения ВИЧ-инфекции от момента ее выявления до регистрации туберкулеза впервые (25,1 %), длительность ВИЧ-инфекции от момента ее выявления (23,8 %), а также наркотическая зависимость (9,4 %), наличие множественной лекарственной устойчивости (4,0 %) и длительность проведенной АРТ (4 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рост удельного веса ВИЧ-инфицированных в структуре впервые выявленных больных туберкулезом, тяжесть клинического течения сочетанной патологии требуют постоянного взаимодействия, обмена информацией инфекционистов и фтизиатров при назначении АРТ. Рекомендуется проводить МСКТ органов грудной клетки при переводе в III группу диспансерного наблюдения и при снятии с диспансерного учета всем пациентам с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, а при отсутствии возможности широкого применения МСКТ в регионах – пациентам с иммуносупрессией при количестве CD4+ лимфоцитов менее $0,350 \cdot 10^9$.

2. До старта АРТ пациентам с ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией при количестве CD4+ лимфоцитов менее $0,350 \cdot 10^9$ клеток/л, во избежание развития распространенных форм туберкулеза, целесообразно выполнение МСКТ органов грудной клетки вместо обзорной рентгенографии легких. В III группе диспансерного наблюдения пациентам с иммуносупрессией рекомендуется назначение противорецидивных курсов противотуберкулезными препаратами по решению врачебной комиссии.

3. При переводе в III группу ДН с целью предотвращения ранних рецидивов туберкулеза обязательно следует учитывать показатели иммунного статуса (уровень CD4+ лимфоцитов и вирусную нагрузку). Рекомендуется пациентам, переведенным в III группу ДН, ежеквартальное посещение инфекциониста, использование дистанционных форм контроля приема антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов, в том числе подключение к Call-центру с отслеживанием приема пациентом звонков от оператора с целью повышения приверженности ежедневному приему лекарственных препаратов.

4. Врачам фтизиатрам рекомендуется использовать прогностическую модель у пациентов с ВИЧ-инфекцией на этапе начала лечения для определения риска неблагоприятного исхода туберкулеза. С помощью прогностической модели можно с точностью до 91,7 % прогнозировать вероятный исход туберкулеза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АО	– автономный округ
АРТ	– антиретровирусная терапия
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВСВИС	– воспалительный синдромом восстановления иммунной системы
ГДН	– группа диспансерного наблюдения
ДИ	– доверительный интервал
ДН	– диспансерное наблюдение
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДФО	– Дальневосточный федеральный округ
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЛУ	– лекарственная устойчивость
МБТ	– микобактерии туберкулеза
МЛУ	– множественная лекарственной устойчивость
МСКТ	– мультиспиральный компьютерный томограф
ПТП	– противотуберкулезный препарат
СФО	– Сибирский федеральный округ
ТБ	– туберкулез
ТОД	– туберкулез органов дыхания
ТТФ	– точный тест Фишера
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ЦНС	– центральная нервная система
ШЛУ	– широкая лекарственная устойчивость

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, Р. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных: распространенность, клинические проявления, эффективность лечения / Р. Абдуллаев, О. Комиссарова, Л. Герасимов // Врач. – 2018. – Т. 29, № 11. – С. 11–16.
2. Азовцева, О. В. Сравнительный анализ причин смертности у ВИЧ-инфицированных больных / О. В. Азовцева, Г. С. Архипов, Е. И. Архипова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 86–91.
3. Аксютин, Л. П. Факторы «Риска» и прогноз очаговой заболеваемости туберкулезом (по результатам дисперсионного анализа) / Л. П. Аксютин // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. – № 1. – С. 81–85.
4. Аксютин, Л. П. Эпидемическое значение микобактерий туберкулеза, циркулирующих на территории Омской области / Л. Л. Аксютин, О. А. Пасечник // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 12–14.
5. Актуальные вопросы лечения больных туберкулезом в современных условиях и факторы, влияющие на эффективность химиотерапии / Ю. Ю. Киселева, И. А. Васильева, Б. Я. Казенный [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 9. – С. 16–21.
6. Алексеенко, С. Н. Ранние рецидивы туберкулеза легких – эпидемиологические и экономические проблемы / С. Н. Алексеенко, Н. Н. Дробот. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования : сетевое издание. – 2019. – № 2. – С. 156–156. – URL : <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28739> (дата обращения 19.08.2024).
7. Аллилуев, А. С. Прогнозирование рецидива туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью : специальность 3.1.26 «Фтизиатрия» : дис. ... канд. мед. наук / А. С. Аллилуев ; Сибирский гос. мед. университет. – Томск, 2021. – 190 с.
8. Алхазов, А. А. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и Саратовской области / А. А. Алхазов, М. А. Закалова,

З. А. Ханкишиева // Фундаментальные и прикладные научные исследования : сб. трудов, 8-го Междунар. конкурса научно-исследовательских работ (Уфа, 30 апр. 2022 г.). – Уфа, 2022. – С. 54–61.

9. Анализ заболеваемости туберкулезом в Сибирском федеральном округе / П. А. Хромова, М. Е. Кошечев, С. Н. Жданова, В. А. Астафьев // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАН. – 2016. – Т. 1, № 5. – С. 59–63.

10. Аналитический обзор эпидемии ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 году / Г. А. Калачева, А. Т. Тюменцев, Е. С. Довгополюк [и др.]. – Омск, 2015. – URL : http://oniiipi.org/wp-content/uploads/2016/12/obzor_2014-1.pdf (дата обращения 21.08.2024) – Текст : электронный.

11. Бактериовыделение у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом / И. Б. Викторова, В. Н. Зимина, А. В. Кравченко, А. Л. Ханин // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2018. – № 3. – С. 35–40.

12. Баласанянц, Г. С. Возможности диагностики активности туберкулезного процесса у пациентов с клинически излеченным туберкулезом органов дыхания / Г. С. Баласанянц, Н. С. Скотникова // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 37–44.

13. Батыршина, Я. Р. Факторы, ассоциированные с прерываниями курса полихимиотерапии у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Я. Р. Батыршина, Т. И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 26–27.

14. Батыршина, Я. Р. Результаты лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и эффективность резекционной хирургии у пациентов с факторами риска неблагоприятных исходов / Я. Р. Батыршина, В. А. Краснов, Т. И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 28–34.

15. Бейнарович, А. Е. Методы повышения эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой

лекарственной устойчивостью возбудителя / А. Е. Бейнарович, А. В. Нестеренко // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 26–27.

16. Боровиков, В. П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA : учеб. пособие для вузов. – Москва : Горячая линия – Телеком, 2013. – 288 с.

17. Боровский, И. В. Эволюция эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе / И. В. Боровский, А. Т. Тюменцев, Г. А. Калачёва // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 124, № 1. – С. 91–94.

18. Брико, Н. И. Глобализация и эпидемический процесс / Н. И. Брико, В. И. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 4. – С. 4-10.

19. Бурмистрова, И. А. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний) / И. А. Бурмистрова, А. Г. Самойлова, Т. Е. Тюлькова // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 54–61.

20. Быхалов, Л. С. Клинико-морфологическая характеристика, медико-социальные параметры лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом / Л. С. Быхалов, А. В. Смирнов – Текст : электронный // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 28–30. – URL : <http://journal.gbuvmnc.ru/article/2230> (дата обращения 22.08.2024).

21. Васильева, И. А. Стратегия борьбы с туберкулезом в РФ в период до 2020 г. : [доклад] / И. А. Васильева // Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации : материалы 10-го съезда Российского общества фтизиатров (Воронеж, 26–28 мая 2015 г.). – Воронеж, 2015. – С. 24–26.

22. Васильева, И. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19. – 2020-2021 гг. / И. А. Васильева, В. В. Тестов, С. А. Стерликов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6–12.

23. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 г. : справка / Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом

ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. – URL : <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fxn--b1aela1agclef3d.xn--p1ai%2Fdoc%2Fspravka-vich.docx&wdOrigin=BROWSELINK> (дата обращения 19.08.2024). – Текст : электронный.

24. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г. : [справка] / Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. – URL : <https://img-cdn.tinkoffjournal.ru/-/spravka-vich-v-rossii-2021.g7lKHR..pdf> (дата обращения 19.08.2024). – Текст : электронный.

25. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2022 года. – Текст : электронный // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора : [сайт]. – URL : <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2023/09/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2022.pdf> (дата обращения 21.08.2024).

26. Влияние ВИЧ-инфекции и гендерных различий на формирование летальности пациентов противотуберкулезного стационара / Л. В. Пузырева, А. В. Мордык, С. А. Руденко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 30–35.

27. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций / С. Н. Шугаева, Е. Д. Савилов, О. Г. Кошкина [и др.]. – Текст : электронный // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 5–10. – URL : <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/1088> (дата обращения 19.08.2024).

28. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве / Е. М. Богородская, М. В. Сеницын, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 17–26.

29. Влияние пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи населению по состоянию на май 2020 г.: данные

оперативного мониторинга / Д. А. Кучерявая, С. А. Стерликов, Л. И. Русакова [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 3. – С. 312–327.

30. Влияние употребления психоактивных веществ на развитие активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от количества CD4-лимфоцитов / Е. И. Кулабухова, В. Н. Зимина, И. П. Чернова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 19–24.

31. Внелегочные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / М. В. Сеницын, Е. М. Белиловский, И. А. Соколова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11 – С. 19–25.

32. 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 (Санкт-Петербург, 30–31 мая 2016 г.). – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2016. – С. 50–54.

33. Воробьева, О. А. Влияние биологических свойств микобактерий туберкулеза, социальных и клинических факторов на эффективность лечения больных туберкулезом в условиях неблагоприятной эпидемической ситуации : специальность 14.01.16 «Фтизиатрия» : дис. ... д-ра мед. наук / Воробьева Ольга Александровна; [Место защиты: ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Иркутск, 2016. – 288 с.

34. Гарсиа, Д. Туберкулез и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью в мире / Д. Гарсиа // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 95–98.

35. Генетическая характеристика и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в Иркутской области / Е. Ю. Зоркальцева, О. Б. Огарков, С. Н. Жданова, С. И. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 42–45.

36. Генетический полиморфизм изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от ранее не леченных больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией / Г. В. Панов, А. И. Цветков, Е. Е. Ларионова, Т. Г. Смирнова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 111–112.

37. Глобальная статистика по ВИЧ. Информационный бюллетень / Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС). – URL : https://aidsvolgograd.ru/wp-content/uploads/2020/11/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf (дата обращения 19.08.2024). – Текст : электронный.

38. Глобальные обязательства, локальные действия : информационный бюллетень / Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС). – Женева, 2021. – URL : https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-commitments-local-action_ru.pdf (дата обращения 19.08.2024). – Текст : электронный.

39. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов, С. А. Стерликов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 7–16.

40. Голубчиков, П. Н. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты / П. Н. Голубчиков, Е. А. Крук, С. П. Мишустин // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38–45.

41. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / В. Б. Галкин, С. А. Стерликов, Г. С. Баласанянц, П. К. Яблонский // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 5–12.

42. Диспансерное наблюдение и медицинская реабилитация больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / В. Ю. Мишин, А. В. Мишина, А. Э. Эргешов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 80–89.

43. Дробот, Н. Н. Характеристика причин, индуцирующих развитие рецидивов легких / Н. Н. Дробот, Н. П. Шевченко, В. В. Шаполовский // Журнал инфекционной патологии. – 2013. – Т. 20, № 1-4. – С. 142–143.

44. Дудченко, А. В. Новый подход к иммунодиагностике туберкулеза у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции / А. В. Дудченко, Н. Л. Карпина, М. М. Авербах // Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2018. – № 4. – С. 31–37.

45. Есипов, А. В. COVID-19: первый опыт оказания медицинской помощи и возможные решения проблемных вопросов (обзор) / А. В. Есипов, А. В. Алехнович, В. В. Абушинов // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 5–8.

46. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов, С. А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9–21.

47. Звонкова, С. Г. Клинические проявления и исходы туберкулеза у детей в Иркутской области / С. Г. Звонкова, Е. Ю. Зоркальцева, С. В. Пугачева // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 12–15.

48. Зими́на, В. Н. Совершенство диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии : специальность 14.01.16 «Фтизиатрия» : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Зими́на Вера Николаевна; Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза. – Москва, 2012. – 45 с.

49. Злоупотребление алкоголем и ВИЧ-инфекция / А. А. Яковлев, Н. А. Чайка, Джеффри Келли [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 9, № 4. – С. 17–32.

50. Зоркальцева, Е. Ю. Клиника туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией и влияние профилактических мероприятий на развитие и течение заболевания /

Е. Ю. Зоркальцева, Л. В. Зарицкая, С. В. Пугачева // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 3 – С. 35–39.

51. Иванова, О. Г. Комплексный подход к прогнозированию вариантов течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания и совершенствование терапии : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни» : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Иванова Ольга Георгиевна ; Новосибирский гос. мед. ун-т. – Новосибирск, 2019. – 45 с.

52. Информационный бюллетень. Всемирный день борьбы со СПИДом 2019 г. / Документационный центр ВОЗ. – URL : – <https://whodc.mednet.ru/ru/informaczionnyj-byulleten/2019-god.html> (дата обращения 19.08.2024). – Текст : электронный.

53. Капков, Л. П. Почему больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя становится больше / Л. П. Капков // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 11–17.

54. Клинические проявления и течение впервые выявленного туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, по материалам динамического четырехлетнего проспективного когортного диспансерного наблюдения / И. Ю. Мишин, А. В. Мишина, М. В. Левченко [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2018. – № 1. – С. 52–63.

55. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России / Н. А. Беляков, В. В. Рассохин., Т. Н. Трофимова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 9–25.

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

57. Корж, Е. В. Туберкулезный менингит у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, начавших антиретровирусную терапию: особенности течения и прогноз / Е. В. Корж, Н. А. Подчос // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 5–10.

58. Корреляция морфологических признаков туберкулеза и состояния иммунного статуса при ВИЧ-инфекции / Ю. Р. Зюзя, В. Н. Зими́на, Ю. Г. Пархоменко // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 48–53.

59. Критерии своевременной диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А. М. Пантелеев, О. В. Никулина, М. С. Драчева, О. В. Пантелеева // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 120–124.

60. 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.

61. Кульчавеня, Е. В. Внелегочный туберкулез во время пандемии COVID-19: особенности выявления и течения // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 7. – С. 585–589.

62. Левянкoвa, А. Л. Факторы риска развития рецидивов туберкулёза органов дыхания с лекарственно-устойчивой формой возбудителя / А. Л. Левянкoвa, А. М. Будрицкий // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 85–91.

63. Маркелов, Ю. М. Фармакоэкономический анализ эффективности лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью при введении клиент-ориентированного подхода / Ю. М. Маркелов, А. С. Лесонен, О. Костина // Человек и его здоровье. – 2019. – № 2. – С. 51–56.

64. Медико-социальные аспекты у больных с впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / З. Х. Корнилова, О. В. Демихова, С. А. Оприщенко, А. А. Поляков // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 5 (71). – С. 10–15.

65. Медико-социальные аспекты у больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией / А. С. Садыков, Ф. К. Ташпулатова, Н. Н. Шамшиева, Н. В. Медведева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 131.

66. Микова, О. Е. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, и оптимизация клинико-микробиологической

диагностики туберкулеза у коинфицированных: специальность 14.02.02 «Эпидемиология», 14.01.09 «Инфекционные болезни» : дис. ... канд. мед. наук / Микова, Оксана Евстегнеевна ; Пермский государственный медицинский университет. – Пермь, 2018. – 116 с.

67. Михалевич, И. М. Основы прикладной статистики: учеб. пособие / И. М. Михалевич, М. А. Алферова, Н. Ю. Рожкова. – Иркутск : НЦРВХ СО РАМН. – Часть I. – 2010. – 92 с.

68. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких / Н. В. Ставицкая, И. Г. Фелькер, Е. М. Жукова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62.

69. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза – проблема современной фтизиатрии / Е. Ю. Зоркальцева, О. А. Воробьева, Е. Д. Савилов, О. Б. Огарков. – Текст : электронный // Acta biomedica scientifica. – 2019. – Т. 4, № 2. – С. 57–61. – URL : <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/2046> (дата обращения 19.08.2024).

70. Мордык, А. В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: причины неудач в лечении / А. В. Мордык, О. Г. Иванова, С. В. Ситникова // Омский научный вестник. – 2015. – № 2. – С. 23–26.

71. Мутации микобактерии туберкулеза, обуславливающие устойчивость к рифампицину и изониазиду, у пациентов с разным ВИЧ статусом / Е. И. Веселова, А. Е. Панова, Г. Д. Каминский, А. Г. Самойлова // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 52–53.

72. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол / В. В. Покровский, О. Г. Юрин, А. В. Кравченко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № S6. – С. 1–80.

73. Нечаева О. Б. Влияние мест лишения свободы на эпидемическую ситуацию по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации /

О. Б. Нечаева, Ю. В. Михайлова // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1., № 11. – С. 53–58.

74. Нечаева, О. Б. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России / О. Б. Нечаева, А. С. Подымова // Медицинский альянс. – 2018. – № 1. – С. 6–16.

75. Нечаева, О. Б. Мониторинг туберкулёза в Российской Федерации / О. Б. Нечаева, Е. И. Скачкова, Д. А. Кучерявая // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т. 90, № 12. – С. 40–49.

76. Нечаева, О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 7–17.

77. Нечаева, О. Б. Целевые индикаторы и показатели государственной программы развития здравоохранения России до 2020 г / О. Б. Нечаева, С. А. Стерликов, Н. Б. Хуриева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 25–34.

78. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О. Б. Нечаева. – Текст : электронный // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15–24. – URL : <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24> (дата обращения 19.08.2024).

79. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди ВИЧ-положительных людей в Российской Федерации / О. Б. Нечаева. – Текст : электронный // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 13–19. – URL : <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19> (дата обращения 19.08.2024).

80. Нечаева, О. Б. Эпидемический процесс при туберкулёзе в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Прогноз развития / О. Б. Нечаева, З. М. Загдын. – Текст : электронный // ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / Г. Ж. Ашенова, В. Б. Галкин, З. М. Загдын [и др.]. – Москва : РИО ЦНИИОИЗ, 2018.

– С. 7–19. – URL : <https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/mono2018.pdf> (дата обращения 19.08.2024).

81. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С.15–24.

82. Носова, Е. А. Математическая модель распространения ВИЧ-инфекции и динамики численности групп риска / Е. А. Носова, А. А. Романюха // Математическое моделирование. – 2013. – Т. 25, № 1. – С.45–64.

83. О Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года : Распоряжение Правительства Российской Федерации от 21.12.2020 г. № 3468-р. – Текст электронный // Гарант: информационно-правовой портал. – URL : <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400033496> (дата обращения 19.08.2024).

84. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с. – URL : https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf (дата обращения 19.08.2024). – Текст электронный.

85. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» : Постановление Правительства Российской Федерации от 26.12.2017 № 1640 (с изменениями и дополнениями) – Текст : электронный // Гарант: информационно-правовой портал. – URL : <https://base.garant.ru/71848440/?ysclid=m03gl5uhbp329128154> (дата обращения 21.08.2024).

86. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания : Приказ Минздрава России

от 29.12.2014 № 951. – Текст электронный // Гарант : информационно-правовой портал. – URL : <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (дата обращения 19.08.2024).

87. Олейник, А. Ф. Иммунологическая неэффективность антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Олейник Альфия Фаридовна ; Казанский гос. мед. ун-т. – Санкт-Петербург, 2017. – 29 с.

88. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты / П. Н. Голубчиков, Е. А. Крук, С. П. Мишустин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 9, № 8. – С. 38–45.

89. Опыт применения препарата Бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области / Л. Ю. Тихонова, В. В. Соколова, И. А. Тарасюк [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45–50.

90. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах (статистические материалы) / И. В. Павленок, Н. В. Турсунова, С. Л. Нарышкина, Е. А. Смолина ; Новосибирский науч.-исслед. институт туберкулеза. – Новосибирск, 2022. – 106 с.

91. Особенности течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / А. А. Козлова, О. Ф. Козлова, Н. А. Ушарова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – С. 78–79.

92. Особенности тканевых реакций иммунокомпетентных органов при диссеминированном туберкулезе на разных стадиях ВИЧ-инфекции/ И. Ю. Бабаева, М. Г. Авдеева, Л. Е. Гедымин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 12–18.

93. Официальная статистика / Росстат; Федеральная служба государственной статистики : [сайт]. – Текст : электронный. – Москва, 2021. – URL : <https://rosstat.gov.ru/folder/10705> (дата обращения 19.08.2024).

94. Оценка деятельности службы диагностики и лечения ВИЧ/СПИДа в Иркутской области за 2021 год / ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со спид и инфекционными заболеваниями» // научно-практическая конференция «Итоги деятельности службы диагностики и лечения вич/спида в Иркутской области за 2021 год. Актуальные задачи 2022 года» (Иркутск, 22 апр. 2022 г.). – URL : <https://aids38.ru/wp-content/uploads/2022/04/1-%D0%9F%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%B0-22-%D0%B0%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BB%D1%8F-2022-%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%B3%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%8F-%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%84-%D0%9F%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D0%AE%D0%9A-%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB.pdf> (дата обращения 19.08.2024). – Текст : электронный.

95. Пантелеев, А. М. Клиническое представление о патогенезе генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / А. М. Пантелеев Туберкулез и болезни легких. – Текст : электронный // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 26–31. – URL : <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/337> (дата обращения 19.08.2024).

96. Пантелеев, А. М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией : специальность 14.01.16 «Фтизиатрия», 14.01.09 «Инфекционные болезни» : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Пантелеев Александр Михайлович; Санкт-Петербургский науч.-исслед. ин-т фтизиопульмонологии МЗ РФ. – Санкт-Петербург, 2012. – 45 с.

97. Пантелеев, А. М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией : специальность 14.01.16 «Фтизиатрия», 14.01.09 «Инфекционные болезни» : дис. ... д-ра мед. наук / Пантелеев Александр Михайлович; С.-Петерб. науч.-исслед. ин-т фтизиопульмонологии МЗ РФ. – Санкт-Петербург, 2012. – 214 с.

98. Писаренко, Н. К. Рецидивы туберкулеза в условиях сложной эпидемической ситуации / Н. К. Писаренко, С. С. Кульчицкая, В. В. Вилк // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 1-2. – С. 86–87.

99. Плиева, С. Л. Прогнозирование рецидивов туберкулеза органов дыхания в современных условиях: специальность 14.01.16 «Фтизиатрия» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Светлана Леонидовна Плиева ; Российская мед. академия непрерывного последиplomного образования. – Москва, 2017. – 26 с.

100. Плотникова, Ю. К. Выполнение критериев Государственной стратегии противодействия ВИЧ-инфекции в Иркутской области. Задачи на 2020 год : доклад / Ю. К. Плотникова. – Иркутск, 2020. – URL : <https://aids38.ru/wp-content/uploads/2020/04/%D0%AE.%D0%9A.-13-%D0%B0%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BB%D1%8F-%D0%B2%D0%B8%D0%B4%D0%B5%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%86%D0%B8%D1%8F.pdf>. (дата обращения 19.08.2024). – Текст : электронный.

101. Покровский, В. В. ВИЧ-инфекция и туберкулез в России: «оба хуже» / В. В. Покровский, Н. Н. Ладная, Е. В. Соколова. – Текст : электронный // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 6. – С. 56–60. – URL : https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/83/84?locale=ru_RU (дата обращения 19.08.2024)

102. Предикторы летального исхода у больных с сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции / С. С. Саенко, С. А. Стерликов, Л. И. Русакова [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 1. – С. 314–334.

103. Применение T-spot у больных ВИЧ-инфекцией / А. М. Пантелеев, В. В. Манина, А. А. Старшинова, В. Ю. Журавлев // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 9. – С. 52.

104. Причины летальных исходов среди лиц, инфицированных ВИЧ, в Российской Федерации в 2008-2018 гг. / А. В. Кравченко, Н. Н. Ладная,

Н. В. Козырина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. – Т. 10, №. 3. – С. 63–69.

105. Причины формирования и структура клинических форм туберкулеза ранних и поздних рецидивов заболевания / Г. Ж. Сагалбаева, А. В. Мордык, Л. Н. Кортусова, С. И. Евдокименко // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 163–164.

106. Равильоне, М. К. Ликвидация туберкулеза-новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации / М. К. Равильоне, А. А. Коробицын // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 11. – С. 7–15.

107. Распространение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, среди детей 0-14 лет в Российской Федерации / Н. И. Клевно, В. А. Аксенова, Е. М. Белиловский [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – №. 9. – С. 31-32.

108. Распространенность и исходы случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территории Сибирского Федерального округа за период с 2010 по 2014 год / Е. С. Довгополук, Л. И. Левахина, Л. В. Пузырева [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 89.

109. Регистрация и результаты лечения больных с рецидивами заболевания туберкулезом в архангельской области / О. М. Миронюк, Е. И. Никишова, Е. В. Антушева, А. О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 27–33.

110. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций российской Федерации в 2016–2017 гг. (статистические материалы) /О. Б. Нечаева, А.В. Гордина, С.А. Стерликов, Д.А. Кучерявая [и др.]. – Москва : РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 95с.

111. Рецидивы после лечения легочного туберкулеза без бактериовыделения в зависимости от вариантов химиотерапии / Р. Ш. Валиев, Н. Р. Валиев, И. Я. Иксанов, Н. Р. Закирова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 55–56.

112. Савина, А. А. Тенденции смертности от ВИЧ-инфекции в регионах Российской Федерации / А. А. Савина, А. С. Лукманов, Е. В. Землянова / ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 81–89.

113. Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения Сибири (медико-демографическая и эпидемиологическая характеристика) / С. И. Колесников, Е. Д. Савилов, М. Ф. Савченков [и др.] // Вестник РАМН. – 2016. – Т. 76, № 6. – С. 472–481.

114. Сельцовский, П. П. Факторы риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания / П. П. Сельцовский, С. Л. Плиева, А. С. Свистунова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 4–10.

115. Сенина, А. М. Особенности рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А. М. Сенина, И. Д. Медвинский // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 41–47.

116. Сенина, А. М. Прогнозирование развития рецидива туберкулеза органов дыхания у ВИЧ-позитивных пациентов / А. М. Сенина, И. Д. Медвинский // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 1, № 2. – С. 18–22.

117. Сочетанные инфекции. Туберкулез и ВИЧ-инфекция / В. Ю. Мишин., А. В. Мишина, М. В. Левченко [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 11. – С. 59–63.

118. Сравнение заболеваемости туберкулезом в мире, Европейском регионе ВОЗ и в Российской Федерации / Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов, Е. И. Скачкова [и др.]. – Текст : электронный // Демоскоп weekly. – 2011. – № 491–492. – URL : <https://www.demoscope.ru/weekly/2011/0491/analit01.php> (дата обращения 19.08.2024).

119. Статистика заболеваний туберкулезом в мире 2022 // Открытая база : [сайт]. – URL : https://openbase.online/statistika-zabolevaniya-tuberkulezom-v-mire/#Zabolevaemost_tuberkulezom_v_mire_2022 (дата обращения 21.08.2024) – Текст : электронный.

120. Стерликов, С. А. Полнота регистрации случаев повторного лечения больных туберкулезом и его результаты / С. А. Стерликов, С. В. Смердин, Т. С. Радина // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 35–39.

121. Сюнякова, Д. А. Особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в России в период 2015-2020 гг. Аналитический обзор / Д. А. Сюнякова. – DOI : 10.21045/2071-5021-2021-67-3-11. – Текст : электронный // Социальные аспекты здоровья населения : электронный научный журнал. – 2021. – Т. 67, № 3. – URL : <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1273/30/lang,ru/> (дата обращения 19.08.2024).

122. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / Г. Ж. Ашенова, В. Б. Галкин, З. М. Загдын [и др.]. – Москва : РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 67 с.

123. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / В. Б. Галкин, Ж. В. Еленкина, Н. А. Епифанцева ; под ред. С. А. Стерликова / Москва : РИО ЦНИИОИЗ, 2017. – 52 с.

124. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / Г. Ж. Ашенова, В. Б. Галкин, З. М. Загдын [и др.]. – Москва : РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 67 с.

125. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (2007-2016 гг.) / Т. В. Алексеева, О. В. Ревякина, О. П. Филиппова, В. А. Краснов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 12–17.

126. Туберкулёз в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Информационно-аналитический обзор / О. В. Ревякина, О. П. Филиппова, И. Г. Фелькер [и др.]. – Новосибирск : ННИИТ, 2020. – 99 с.

127. Туберкулез и ВИЧ-инфекция-сочетанная патология в специализированном противотуберкулезном стационаре / Т. В. Зырянова, Т. Р. Амитина, Л. В. Поддубная, М. В. Федорова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 66–67.

128. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации /

И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов, С. А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5–17.

129. Туберкулез у лиц с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией / Л. В. Поддубная, Т. В. Зырянова, О. В. Игонина [и др.]. – Текст : электронный // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – № 4. – С. 67–76. – URL : <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2018-4-67-76> (дата обращения 19.08.2024).

130. Туберкулез: информационный бюллетень // Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – 2019. – URL : <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. – Текст : электронный (дата обращения 19.08.2024).

131. Факторы риска рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / А. С. Аллилуев, О. В. Филинюк, Е. Е. Шнайдер [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 21–26.

132. Фармакоэкономический анализ эффективности основного курса лечения туберкулеза в условиях стационара / В. М. Коломиец, Н. Б. Дрёмова, А. В. Абрамов, Н. В. Рублёва // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2011. – № 1. – С. 45–50.

133. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией / И. А. Васильева, Е. Е. Воронин, В. В. Покровский [и др.]; Российское общество фтизиатров. – Москва, 2016. – 41 с.

134. Формирование системы оценочных данных распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации : метод. рекомендации / Е. Е. Воронин, А. Ю. Попова, И. А. Васильева [и др.]. – Москва : ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2019. – 31 с.

135. Хазова, Е. Ю. Анализ факторов, определяющих смертность больных туберкулезом, сочетанном с ВИЧ-инфекцией / Е. Ю. Хазова. – Текст : электронный // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 76. – URL : <https://medconfer.com/files/archive/Bulletin-of-MIC-2012-02.pdf> (дата обращения: 19.08.2024).

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

137. Цыбикова, Э. Б. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России в период до и во время пандемии COVID-19 / Э. Б. Цыбикова, И. С. Лапшина. – Текст: электронный // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 90–99. – URL : <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-2-90-99> (дата обращения 19.08.2024).

138. 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. – 2019. – Т. 96, № 12. – С. 9–17.

139. 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. – Т. 94, № 2. – С. 16–25.

140. Цыбикова, Э. Б. Заболеваемость туберкулезом в субъектах Российской Федерации в 2020 году. – DOI : 10.21045/2071-5021-2022-68-2-10. – Текст : электронный // Социальные аспекты здоровья населения : электронный научный журнал. – 2022. – Т. 68, № 2. – URL : <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1364/30/lang,ru/> (дата обращения 19.08.2024).

141. Шаманова, Н. В. Особенности туберкулеза легких у больных с многолетним типом течения шизофрении : специальность 14.02.02 «Эпидемиология», 14.01.16 «Фтизиатрия» : дис. ... канд. мед. наук / Шаманова Наталья Валерьевна ; Науч. центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. – Иркутск, 2012. – 136 с.

142. Шилова, М. В. Заболеваемость туберкулезом населения Российской Федерации / М. В. Шилова – Текст : электронный // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 15. – С. 7–18. – URL : [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-15\(390\)-7-18](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-15(390)-7-18) (дата обращения 19.08.2024).

143. Шкарин, В. В. Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций / В. В. Шкарин, А. С. Благоданова. – Н. Новгород, 2017. – 400 с.

144. Шугаева, С. Н. Критерии интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза / С. Н. Шугаева, Е. Д. Савилов. – Текст : электронный // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 4–48. – URL : <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/1269> (дата обращения 19.08.2024).

145. Эйсмонт, Н. В. Рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / Н. В. Эйсмонт, А. М. Сенин // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 28.

146. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Санкт-Петербурге в 2020 году / А. М. Пантелеев, В. Б. Галкин, Н. В. Горбанова [и др.] // Информационный бюллетень. – 2021. – № 3. – С. 20–21.

147. Эффективность химиопрофилактики туберкулеза у впервые выявленных пациентов при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости возбудителя / М. В. Буракова, И. А. Васильева, Э. В. Ваниев [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 63-66.

148. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – Санкт-Петербург : ВМедА, 2002. – 266 с.

149. A political and social history of HIV in South Africa / N. Simelela, W. D. F. Venter, Y. Pillay, P. Barron // Current HIV/AIDS Reports. – 2015. – Vol. 12, № 2. – С. 256–261.

150. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / Y. M. Mesfin, D. Hailemariam, S. Biadglign, K. T. Kibret. – DOI : 10.1371/journal.pone.0082235. – Text : electronic // PloS one. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e82235. – URL : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0082235> (date of access : 19.08.2024).

151. Bruchfeld, J. Tuberculosis and HIV Coinfection / J Bruchfeld, M. Correia-Neves, G. Kallenius. – DOI : 10.1101/cshperspect.a017871. – Text : electronic // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2015. – Vol. 5, № 7. – P. 1–15. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25722472/> (date of access : 19.08.2024).

152. Dirlikov, E. Global tuberculosis control: toward the 2015 targets and beyond / E. Dirlikov, M. Raviglione, F. Scano // *Annals of internal medicine*. – 2015. – Vol. 163, № 1. – C. 52–58.

153. Drug resistant tuberculosis in Africa: Current status, gaps and opportunities / N. Ismail, F. Ismail, S. V. Omar [et al.]. – DOI : 10.4102/ajlm.v7i2.781. – Text : electronic // *African journal of laboratory medicine*. – 2018. – Vol. 7, № 2. – P. 1–11. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30568900/> (date of access : 19.08.2024).

154. Economic feasibility of new chemotherapy regimens for treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistans / I. A. Vasilyeva, L. N. Samoilova, A. V. Rudakova [et al.] // *Tuberculosis and Lung Diseases*. – 2018. – № 6. – P. 7–14.

155. Essentials from the 2015 European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons / L. Ryom, C. Boesecke, V. Gisler [et al.] – DOI : 10.1111/hiv.12322. – Text : electronic // *HIV Med*. – 2016. – Vol. 17, № 2. – P. 83–88. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26548563/> (date of access : 19.08.2024).

156. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome / S. Marais, G. Meintjes, D. J. Pepper, L. E. Dodd [et al.]. – DOI : 10.1093/cid/cis899. – Text : electronic // *Clinical infectious diseases*. – 2013, Vol. 56. – Issue 3. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23097584/> (date of access : 22.08.2024).

157. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD / R. N. van Zyl Smit, M. Pai, W. W. Yew, C. C. Leung [et al.]. – DOI : 10.1183/09031936.00072909. – Text : electronic // *European respiratory journal*. – 2010. – Vol. 35, Issue 1. – P. 27–33. – URL : <https://erj.ersjournals.com/content/35/1/27> (date of access: 19.08.2024).

158. Global strategy for tuberculosis research and innovation // World Health Organization : [website]. – Geneva, 2020. – URL: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240010017> (date of access : 19.08.2024). – Text : electronic.

159. Global tuberculosis report 2015 / World Health Organization. – Text : electronic. – Geneva: World Health Organization, 2015. – URL : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565059> (date of access : 19.08.2024).

160. Global tuberculosis report 2016// World Health Organization. – Text : electronic. – Geneva: World Health Organization, 2016. – URL : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565394> (дата обращения 19.08.2024).

161. Global tuberculosis report 2018 / World Health Organization. – Text : electronic. – Geneva : World Health Organization, 2018. – URL : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565646> (date of access: 19.08.2024).

162. Global tuberculosis report 2020 / World Health Organization. – Text : electronic. – Geneva: World Health Organization, 2020. – URL : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> (дата обращения 19.08.2024).

163. HIV in Europe and Central Asia: progress in 2018 towards meeting the UNAIDS 90-90-90 targets / A. E. Brown, R. Hayes, T. Noori [et al.]. – DOI : 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.48.1800622. – Text : electronic // Euro Surveillance. – 2018, Vol. 23, Issue 48. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30621820/> (date of access : 19.08.2024).

164. HIV-Associated Tuberculosis / K Naidoo, K Naidoo, N. Padayatchi, K. Q. Abdool. – DOI : 10.1155/2011/585919. – Text : electronic // Clinical and Developmental Immunology. – 2011. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20871843/> (date of access : 19.08.2024).

165. Lawn, S. D. Poor prognosis of HIV-associated tuberculous meningitis regardless of the timing of antiretroviral therapy / Stephen D Lawn, Robin Wood. – DOI : 10.1093/cid/cir239. – Text : electronic // Clin. Infect.Dis. – 2011. – Vol. 52,

Issue 11. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21596681/> (date of access : 22.08.2024).

166. M. tuberculosis genotypic diversity and drug susceptibility pattern in HIV-infected and non-HIV-infected patients in northern Tanzania / G. S. Kibiki, B. Mulder, W. M. Dolmans [et al.] // BMC Microbiol. – 2007. – Vol. 7, № 51. – P.51.

167. Multi-drug-resistant tuberculosis in HIV positive patients in Eastern Europe / F. A. Post, D. Grint, A. M. Werlinrud [et al.]. – DOI : 10.1016/j.jinf.2013.09.034. – Text : electronic // J Infect. – 2014. – Vol. 68, № 3. – P. 259–263. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24247067>.

168. Pokrovsky, V. Tuberculosis and HIV/AIDS: the alien and the predator / V. Pokrovsky. – DOI : 10.1016/S0140-6736(17)32384-X. – Text : electronic // Lancet. – 2017. – Vol. 390, № 10102. – P. 1618–1619. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28980964/> (date of access : 19.08.2024).

169. Rapid diagnosis of new and relapse tuberculosis by quantification of a circulating antigen in HIV-infected adults in the Greater Houston metropolitan area / J. Fan, H. Zhang, D. T. Nguyen [et al.]. – Text : electronic // BMC medicine. – 2017. – Vol. 15. – P. 1–10. – URL : <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0952-z> (date of access : 19.08.2024).

170. Raviglione, M. Tuberculosis 2015: burden, challenges and strategy for control and elimination / M. Raviglione, G. Sulis. // Infectious disease reports. – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 6570.

171. Relapse associated with active disease caused by Beijing strain of Mycobacterium tuberculosis / W. J. Burman, E. E. Bliven, L. Cowan [et al.] // Emerging infectious diseases. – 2009. – Vol 15, Issue 7. – P. 1061.

172. TB: varying radiological presentations in individuals with HIV in Soweto, South Africa / J. Kistan, F. Laher, R. Panchia [et al.] // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. – 2017. – Vol. 111, №. 3. – P. 132–136.

173. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research / N. F Walker, C. Stek,

S. Wasserman [et al.]. – DOI : 10.1097/COH.0000000000000502. – Text : electronic // Current Opinion in HIV and AIDS. – 2018. – Vol. 13, Issue 6. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30124473/> (date of access : 22.08.2024).

174. The WHO Global tuberculosis 2021 Report—not so good news and turning the tide back to End TB/ J. Chakaya, E. Petersen, R. Nantanda [et al.] – DOI: 10.1016/j.ijid.2022.03.011. – Text : electronic // International Journal of Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 124, Suppl. 1. – P. S26–S29. – URL : [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(22\)00149-7/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(22)00149-7/fulltext) (date of access: 19.08.2024).

175. Tuberculosis elimination: theory and practice in Europe / L. D Ambrosio, M. Dara, M. Tadolini [et al.]. – DOI : 10.1183/09031936.00198813. – Text : electronic // The European respiratory journal. – 2014. – Vol. 43, № 5. – P. 1410–1420. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24389868/> (date of access : 19.08.2024).

176. Tuberculosis relapse in Vietnam is significantly associated with Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype infections / M. N. T. Huyen, T. N. Buu, E. Tiemersma [et al.] // The Journal of infectious diseases. – 2013. – Vol. 207, Issue 10. – P. 1516–1524.

177. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019. – Text : electronic // European Centre for Disease Prevention and Control : [website]. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2019> (date of access : 19.08.2024).

178. United to end tuberculosis: an urgent global response to a global epidemic : political declaration of the high-level meeting of the United Nations General Assembly on the fight against tuberculosis (New York, 26 sept. 2018) / United Nations. – 2018. – New York, 2018. – URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/tuberculosis/political-declaration-un-general-assembly-tb-tuberculosis77cd7a27-7e8d-4fbb-9729-a5dbd505798f.pdf?sfvrsn=4f4090dc_1&download=true (date of access : 19.08.2024). – Text : electronic.

179. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults / K. R. Steingart, I. Schiller, D. J Horne [et al.]. – DOI : 10.1002/14651858.CD009593. – Text : electronic // Cochrane database of systematic reviews. – 2014. – № 1. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24448973/> (date of access : 19.08.2024).

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Анкета 1 для пациента с ВИЧ-инфекцией и рецидивом ТБ

1. ФИО _____
2. Возраст _____
3. Пол _____
4. Адрес проживания: _____

Данные о ВИЧ

5. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции (да / нет) _____
6. Сколько лет живет с ВИЧ-инфекцией _____
7. Сколько лет жил с ВИЧ-инфекцией до регистрации туберкулеза впервые _____
8. Если ВИЧ-инфекция выявлена после регистрации туберкулеза, то через какое время (лет) _____
9. Принимает ли АРТ (да / нет) _____
10. Если принимает АРТ, то сколько лет принимал до рецидива туберкулеза _____
11. Через какое время начал принимать АРТ после регистрации рецидива _____
12. Последние показатели CD4+ до выявления рецидива _____
13. Последние показатели CD4+ _____
14. Вирусная нагрузка _____
15. Если не согласен на АРТ, то указать причину:
 - а) наркомания
 - б) употребление алкоголя
 - в) отсутствие приверженности
 - г) клинические противопоказания (временные)

Данные о туберкулезе

16. Клиническая форма ТБ в настоящее время _____
17. МБТ (+/-) в прошлом

1	Очаговый	7	Туберкулез ЦНС
2	Инфильтративный	8	Туберкулез костей и суставов
3	Диссеминированный	9	Туберкулез мочевыводящей системы
4	Фиброзно-кавернозный	10	Генерализованный (3 и более локализации)
5	Милиарный	11	Прочее
6	Плеврит	12	

27. Сколько времени находился в 1 группе по ТБ _____
28. Длительность стационарного этапа при впервые выявленном ТБ _____
29. Длительность амбулаторного этапа _____
30. Срок наблюдения в 3 ГДН _____
31. Получал ли противорецидивные курсы _____
32. Через какое время после снятия с ДН зарегистрирован рецидив ТБ (годы) _____
33. Сопутствующие заболевания _____
34. Примечания _____
35. Данные о чувствительности к ПТП _____

[illegible]

Посев на плотные питательные среды							
S	E	Ea	K	Cs	Cm	Ofx	Pas

МИК									
H	R	S	E	Ea	K	Cs	Cm	Ofx	Pas

36.Конечный исход

Снятие с ДН	Перевод в III ГДН	Летальный исход	Прерывани е	Обострение	Выбыл
1	2	3	4	5	6

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Анкета 2 для пациента с ВИЧ-инфекцией и впервые выявленным ТБ

1. ФИО
2. Пол м/ж (1/0)
3. Возраст
4. Когда заболел ВИЧ

0	1	2
До регистрации туберкулеза	Оба заболевания выявлены одновременно	После регистрации туберкулеза

5. Сколько времени болел ВИЧ до регистрации туберкулеза _____
6. Принимает ли АРТ да / нет (1/0) _____
7. Сколько времени принимает АРТ в месяцах _____
8. Если не принимает АРТ, почему _____
9. Вредные привычки

Курение (0/1)	Алкоголь (0/1)	Наркотическая зависимость (0/1)

10. Клиническая форма туберкулеза

1	Очаговый	7	Туберкулез ЦНС
2	Инфильтративный	8	Туберкулез костей и суставов
3	Диссеминированный	9	Туберкулез мочевыводящей системы
4	Фиброзно-кавернозный	10	Генерализованный (3 и более локализации)
5	Милиарный	11	Прочее
6	Плеврит	12	

11. Наличие ЛУ/МЛУ (0/1/2) _____

12. Какая группа ДН в настоящее время _____
13. Сроки наблюдения в 1 ГДН _____
14. Через какое время переведен во 2 ГДН _____
15. Сроки наблюдения во 2 группе ДН _____
16. Регулярность посещений фтизиатра (нерегулярно/регулярно, 0/1) _____
17. Были ли отрывы от лечения (если да, то сколько) _____
18. Сроки наблюдения в 3 группе ДН _____
19. Конечный исход

Снятие с ДН	Перевод в 3 ГДН	Летальный исход	Прерывание	Обострение	Выбыл
1	2	3	4	5	6

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Тестирование разработанной прогностической модели на 18 пациентах

№	Длительность ВИЧ-инфекции (лет)	Длительность ВИЧ до выявл. ТБ впервые (лет)	Употр. наркотиков	МЛУ	Длительность АРТ (мес)	F1	F2	Группа после теста	Группа исходная
1	0	0	1	0	0	-1,51984	-1,85653	1	1
2	5	0	1	0	0	1,892911	-1,88889	1	1
3	9	0	2	1	0	9,926835	-1,09013	1	1
4	13	9	2	1	0	7,054009	0,533815	1	1
5	2	0	0	1	0	-0,28502	-1,06674	1	1
6	4	0	1	1	0	3,797082	-1,06873	1	1
7	19	0	1	1	0	14,03533	-1,16581	1	1
8	0	0	0	1	0	-1,65012	-1,05379	3	1
9	14	0	1	1	0	10,62258	-1,13345	1	1
10	0	0	1	0	0	-1,51984	-1,85653	1	3
11	0	0	0	0	0	-4,23684	-1,86749	3	3
12	17	17	0	1	0	-0,63027	1,952539	3	3
13	0	0	0	0	0	-4,23684	-1,86749	3	3
14	14	14	0	1	0	-0,81024	1,42201	3	3
15	18	18	0	0	0	-3,157	1,315689	3	3
16	0	0	0	1	0	-1,65012	-1,05379	3	3
17	7	7	0	1	0	-1,23018	0,184109	3	3
18	0	0	0	0	15	-3,89068	-0,48716	3	3

Примечание: группа 1 – пациенты с рецидивом туберкулеза и ВИЧ-инфекцией; группа 3 - пациенты с впервые выявленным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(справочное)

Коэффициенты линейных классификационных функций для 18 пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, для прогнозирования исхода заболевания

Функции классификации	F1	F2
Признак/группа	G_1:1	G_2:3
Длительность ВИЧ-инфекции	0,68255	-0,00647
Длительность ВИЧ-инфекции до регистрации туберкулеза впервые	-0,62256	0,18332
Наркотическая зависимость	2,71701	0,01095
МЛУ	2,58672	0,81369
Длительность АРТ	0,02308	0,09202
Константа	-4,23684	-1,86749