

Егорова Юлия Олеговна

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

3.1.26. Фтизиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2024

Работа выполнена в Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиале Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения здравоохранения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Зоркальцева Елена Юльевна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Бородулина Елена Александровна**

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующий)

доктор медицинских наук, доцент

**Пьянзова Татьяна Владимировна**

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующий)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в «\_\_\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; 8 (383) 222-68-35; )

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

**Куимова Ирина Валентиновна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность выбранной темы.** Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно заболевают туберкулезом (ТБ) до 10 миллионов человек, из них около 1,5 миллионов человек умирают, в т. ч. 20 % – от ко-инфекции ВИЧ и туберкулеза. ВИЧ-инфекция оказывает влияние на напряженность эпидемиологической ситуации по туберкулезу как во всем мире, так и в Российской Федерации (Шугаева С. Н. и соавт., 2018; Загдын З. М., 2019; WHO, 2021; Kistan J. et al., 2017).

Несмотря на улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу, ВИЧ-инфекция не позволит существенно снизить показатель заболеваемости туберкулезом и приведет к росту летальности пациентов с туберкулезом в ряде субъектов Российской Федерации (Нечаева О. Б., 2017, 2018; Шугаева С. Н. и др., 2018, 2019; Загдын З. М., 2019; ВОЗ, 2020). Особенно тревожной по распространению ВИЧ-инфекции была и остаётся ситуация в Сибирском федеральном округе. Эпидемиологическое неблагополучие, связанное со значительным распространением ВИЧ-инфекции, способствует росту сочетанной патологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции (Шугаева С. Н. и др., 2018).

Неблагоприятный социальный статус больных туберкулезом повышает вероятность развития рецидива туберкулеза на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции (Пантелеев А. М., 2017; Азовцева О. В., 2020). Среди причин развития рецидивов туберкулеза, особенно ранних, авторы выделяют низкую приверженность к лечению, неоднократные отрывы, нерегулярность обследования, отсутствие противорецидивных курсов химиотерапии, наличие множественной лекарственной устойчивости возбудителя (МЛУ), достоверный контакт с источником туберкулезной инфекции (Валиев Р. Ш. и др., 2015; Сенина А. М., Медвинский И. Д., 2018).

Еще одной проблемой является частое сочетание ВИЧ-инфекции и МЛУ ТБ, в случаях повторного лечения туберкулеза риски развития лекарственной устойчивости микобактерий увеличиваются.

Проблема рецидивов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией остается недостаточно изученной и представляет научный интерес. Иркутская область является регионом, одним из первых столкнувшимся с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции, к настоящему времени нередко регистрируются рецидивы туберкулеза у этой категории пациентов, поэтому необходимо всестороннее изучение факторов, способствующих рецидивам и неблагоприятным исходам для их предотвращения.

**Степень разработанности темы исследования.** В настоящее время имеются научные работы, отражающие основные факторы риска рецидива туберкулеза (Плиева С. Л., 2015; Батыршина Я. Р., 2015; Баласаянц Г. С., 2017; Алексеенко С. Н., 2019; Алиллуев А. С., 2021;). Авторы указывают в качестве этих факторов неблагоприятного исхода туберкулеза социальную дефектность, употребление наркотиков, низкое качество здоровья (наличие вирусных гепатитов, ХОБЛ). Доказано, что длительность течения ВИЧ-инфекции более 8 лет до начала антиретровирусной терапии (АРТ) является независимым фактором риска развития иммунологической неэффективности у пациентов, начавших прием антиретровирусных препаратов с уровня CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мл, имеется зависимость между

величиной индекса коморбидности пациента (Charlson) и риском развития иммунологической неэффективности АРТ. В исследовании Ивановой О. Г. (2019) установлены предикторы неблагоприятного течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза: активное потребление инъекционных наркотиков; распространенность процесса; туберкулез центральной нервной системы; множественная лекарственная устойчивость; дефицит массы тела; наличие активной ВЭБ-инфекции; наличие других вторичных заболеваний на момент выявления туберкулеза; величина вирусной нагрузки более 100 000 РНК-копий ВИЧ/мл на момент выявления туберкулеза; величина индекса коморбидности Charlson более 8 баллов; отсутствие АРТ; наличие осложнений АРТ; лекарственный гепатит; преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза. Плиева С. Л. (2017) доказала, что ранние рецидивы отличаются от впервые выявленного туберкулеза органов дыхания большей долей бактериовыделения (64,8 % против 47,4 %) и множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (19,4 % против 13,9 %). В исследовании также показано, что прогностическим критерием как ранних, так и поздних рецидивов туберкулеза является множественная лекарственная устойчивость возбудителя.

Аллилуев А. С. (2021) выявил основные факторы риска рецидива туберкулеза с МЛУ после эффективного курса химиотерапии, такими факторами являлись инвалидность по соматическим заболеваниям; пенсионный возраст; повторное лечение; ВИЧ-инфекция; наличие психических заболеваний; табакокурение; доказал, что частота возникновения рецидивов после успешного лечения в последующие 5 лет составляет 10,1 % и в большинстве случаев (77,1 %) туберкулез повторно возникает в течение первых трех лет наблюдения. Автор разработал прогностическую модель рецидива МЛУ туберкулеза.

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.** 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 %.

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).

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;  $p = 0,01$ ).

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  $(16,5 \pm 1,6)$  месяца от начала лечения рецидива и связан у 84,2 % пациентов с тяжелыми проявлениями ВИЧ-инфекции.

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 ( $0,315 \times 10^9 \pm 0,04$ ). 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), учебное пособие для врачей «Актуальные вопросы туберкулеза и ВИЧ-инфекции» (2022), 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 исследования.** Представленное в научно-квалификационной работе многоэтапное когортное обсервационное исследование проведено на базе ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница». 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 %). В исследование были включены 319 пациентов, в результате рандомизации пациенты разделены на 4 группы. Для изучения движения пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в группах диспансерного наблюдения (ДН) проанализированы 187 медицинских карт пациентов, оценивалась клиническая, социальная структура, через год выяснены исходы туберкулеза у этих пациентов. Социальные факторы, клиническая структура, исходы рецидивов туберкулеза оценивались у 132 пациентов, получавших стационарное лечение в период с 2016 по 2019 год, из них были сформированы 2 группы: с рецидивом туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией (69 пациентов), с рецидивом туберкулеза без ВИЧ-инфекции (63 пациента).

Выделены основные факторы, которые могут повлиять на вероятный исход туберкулеза. Проведен дискриминатный анализ, по результатам которого построена математическая модель вероятного исхода туберкулеза

С позиции методологии научного познания исследование проведено с применением следующих методов: гипотетический, эксперимент, наблюдение, описание, измерение, формализация, сравнение, моделирование, индукция, дедукция, анализ, синтез и обобщение.

#### **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 %,  $p = 0,085$ ,  $\chi^2$ ). 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 и апробация результатов.** Достоверность полученных в ходе выполнения диссертационного исследования результатов обеспечивается достаточным объемом 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.

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании секции по терапевтическим наукам Научной проблемной комиссии Иркутской государственной медицинской академии последиplomного 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).

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); на 9-й Ежегодной научной конференции «Фтизиатрия сегодня и завтра» ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (Новосибирск, 2021); 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).

**Внедрение результатов исследования.** Материалы проведенного научного исследования вошли в методические рекомендации для врачей «Тактика ведения пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией на диспансерном этапе», а также используются на циклах повышения квалификации для врачей-фтизиатров, врачей-инфекционистов на кафедре туберкулеза и инфекционных болезней ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения в учебный процесс от 12.01.2024).

Практические рекомендации применяются в работе фтизиатрической службы ОГБУЗ Иркутской областной клинической туберкулезной больницы (акт внедрения в практическую деятельность № 1 от 22.01.2024).

**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 173 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, списка иллюстративного материала и приложений. Диссертация содержит 30 таблиц и 23 рисунков. 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. Пациенты с рецидивами туберкулёза курировались лично автором. Автор сформировал электронные базы данных и провёл статистическую обработку материала с последующим анализом и обсуждением результатов исследования, публикацией статей.



## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ 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 сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции, находящиеся на диспансерном наблюдении и получающие лечение в амбулаторных условиях.

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

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).

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 %) (использован онлайн калькулятор <https://niioz.ru/mediko-sotsiologicheskie-issledovaniya/kalkulyatory/>).

В исследование были включены 319 пациентов, в результате рандомизации пациенты разделены на 4 группы: 69 пациентов с рецидивом туберкулеза и ВИЧ-инфекцией; 63 пациента с рецидивом туберкулеза без ВИЧ-инфекции; 97 пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном наблюдении (ДН) у фтизиатра и получающих лечение амбулаторно; 90 пациентов с клиническим излечением туберкулеза и ВИЧ-инфекцией.

На втором этапе произведена оценка эффективности лечения в амбулаторных условиях пациентов 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. Все пациенты находились на стационарном лечении в ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница» в период с 2016 по 2019 год, было госпитализировано 132 пациента с рецидивом туберкулеза, из них были сформированы 2 группы: с рецидивом туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией (69 пациентов), с рецидивом туберкулеза без ВИЧ-инфекции (63 пациента).

На четвертом этапе с применением дискриминатного анализа построена математическая модель для прогнозирования исхода туберкулеза у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией

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: t-критерий Стьюдента,  $\chi^2$  Пирсона, критерий Манна – Уитни, отношение шансов для факторов риска, дискриминантный анализ. Расчеты и графический анализ данных проводили на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Биостат, Statistica 10.0.

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 ( $\sigma$ ) (при нормальном распределении); медиану (Me), межквартильный интервал (IQI) (при распределении, отличном от нормального). При сравнении качественных переменных в группах использовали  $\chi^2$  Пирсона. При наличии наблюдаемых случаев  $\leq 10$  рассчитывали  $\chi^2$  с поправкой Йетса. В таблицах сопряженности  $2 \times 2$  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. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость туберкулезом в Иркутской области превышает среднероссийский уровень на протяжении рассматриваемого периода в 1,7–2,0 раза. Максимальные цифры заболеваемости туберкулезом были в 2011 г., тогда как в Российской Федерации в этот период было достигнуто устойчивое снижение показателей заболеваемости. В результате проведенных организационно-методических мероприятий достигнута положительная динамика показателя заболеваемости туберкулезом (рисунок 1).



Рисунок 1 – Динамика заболеваемости туберкулезом в Иркутской области в 2010–2022 гг.

Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в аналогичный период имеет тенденцию к снижению, но, тем не менее, остается на достаточно высоком уровне. В 2019 году заболеваемость составила 122,4 на 100 000 населения, в 2020–2021 гг. отмечено резкое снижение заболеваемости до 60,7–54,9 на 100 000 населения, на выявление ВИЧ-инфекции в этот период могла повлиять

эпидемия COVID-19, так как в 2022 году отмечен рост заболеваемости.

При общем снижении заболеваемости туберкулезом отмечается рост ВИЧ-инфицированных среди впервые выявленных больных туберкулезом (Рисунок 2). В некоторых муниципальных образованиях Иркутской области доля пациентов с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом превышает 60 %. К наиболее неблагоприятным районам относятся Бодайбинский (62,5 %), Иркутский (62,2 %) районы и г. Саянск (68,0 %). Еще в трех районах доля ВИЧ-инфицированных среди впервые выявленных больных туберкулезом превышает порог 50,0 %: Зиминский район – 53,6 %, г. Усолье-Сибирское – 50,0 %, Усть-Илимский район – 50,0 %. Этот показатель приближается к 50 % и в административной столице региона – г. Иркутске – 49,5 %.



Рисунок 2 – Доля ВИЧ-инфицированных пациентов среди впервые выявленных больных туберкулезом в 2010–2022 гг.

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

Клиническая структура впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в Иркутской области характеризуется преобладанием инфильтративного туберкулеза легких (59,9 %), диссеминированного туберкулеза (19,9 %). Высокий удельный вес диссеминированных форм туберкулеза легких отражает наличие сочетанной ВИЧ-инфекции.

Показатель заболеваемости внелегочным туберкулезом по территории в 2021 г. составил 2,7 на 100 000, в 2020 г. – 3,4 на 100 000, 2019 г. – 3,0 на 100 000 населения, в Сибирском федеральном округе в 2020 г. данный показатель составил 1,9 на 100 000 населения. В клинической структуре заболеваемости внелегочным туберкулезом отмечен существенный рост доли больных костно-суставным туберкулезом и туберкулеза ЦНС с темпом роста в 2021 году по сравнению с 2020 годом 28,5 % и 38,9 % соответственно, что также отражает наличие ВИЧ-инфекции у этих пациентов.

Туберкулез у пациентов с ВИЧ-инфекцией требует более длительного и сложного лечения, поэтому была оценена эффективность наблюдения больных в группах диспансерного наблюдения и факторы, на нее влияющие. Для этого проанализировано 187 амбулаторных карт пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, с оценкой результатов лечения через год. Распределение пациентов проводили по группам диспансерного наблюдения следующим образом: 97 пациентов с впервые выявленным туберкулезом, с повторными случаями лечения, а также с

повторно зарегистрированным туберкулезом (I группа ДН); 90 пациентов с клиническим излечением туберкулеза (III группа ДН). Средний возраст пациентов в I группе ДН составил ( $39,7 \pm 0,8$ ) года, в III группе ДН средний возраст пациентов составил ( $39,2 \pm 0,9$ ) года ( $p > 0,05$ ). В обеих группах преобладали мужчины: в I группе ДН мужчин было 61 (62,8 %), женщин – 36 (37,2 %); в III группе ДН мужчин – 53 (58,8 %), женщин – 37 (41,2 %) ( $p > 0,05$ ).

Патологические зависимости, которые могли повлиять на эффективность лечения пациентов, представлены на рисунке 3.

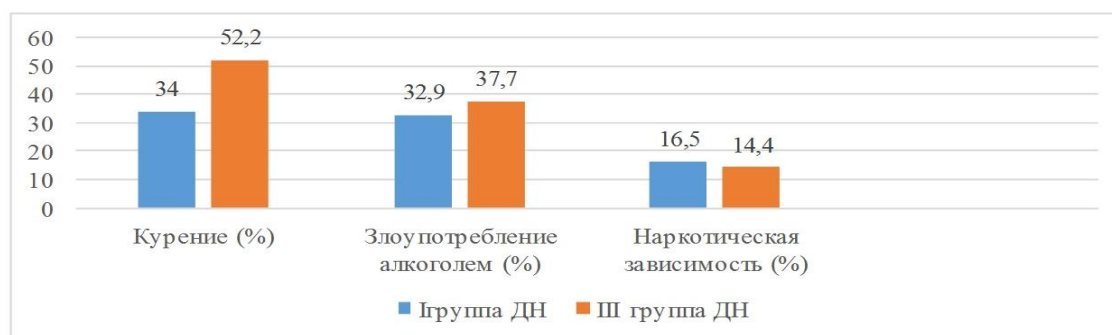


Рисунок 3 – Наличие зависимостей у больных ТБ и ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном учете у фтизиатра в I группе ДН и III группе ДН

Курящих и злоупотребляющих алкоголем реже встречали в I группе ДН, в то время как наркотическая зависимость была одинаковой в обеих группах диспансерного наблюдения ( $p > 0,05$ ). Охват и эффективность АРТ показаны в таблице 1.

Таблица 1 – АРТ и содержание CD4+-лимфоцитов у больных с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, состоящих под диспансерным наблюдением

Показатели контроля течения ВИЧ-инфекции	I группа ДН (n = 97)	III группа ДН (n = 90)	p
АРТ назначена	50 (51,5 %)	68 (75,5 %)	< 0,05*
Уровень CD4+ (клеток/л)	$(0,402 \pm 0,02) \times 10^9$	$(0,315 \pm 0,02) \times 10^9$	< 0,05**
Вирусная нагрузка ВИЧ (копий/мл)	$46\,089 \pm 28,8$	$48\,783,5 \pm 19,5$	< 0,05**
Длительность АРТ (месяцы)	$10,9 \pm 2,8$	$18,6 \pm 2,3$	< 0,05**
Примечание: * – $\chi^2$ ; ** – U-критерий Манна – Уитни			

Охват АРТ был наибольшим у пациентов III группы ДН, у них же количество CD4+ лимфоцитов было значимо ниже, чем у больных I группы ДН ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о низкой приверженности к терапии у лиц с клиническим излечением.

Средняя длительность наблюдения в I группе ДН составила ( $22 \pm 1,4$ ) мес, это можно объяснить тем, что у 31 пациента данной группы были повторные курсы химиотерапии и высокий

удельный вес МЛУ.

При сравнении клинической структуры выявлено, что в обеих группах диспансерного наблюдения преобладала инфильтративная форма туберкулеза легких (47,4 % и 51,6 %), диссеминированный туберкулез также имел большой удельный вес в структуре клинических форм туберкулеза (24,7 % и 18,8 %), сочетанного с ВИЧ-инфекцией, отличий среди клинических форм в группах не наблюдалось,  $p > 0,05$ .

Доля лиц с МЛУ ТБ значимо выше в I группе ДН и составила 29 (29,9 %), в III группе ДН число лиц с МЛУ значительно ниже – 12,2 % ( $p < 0,05$ ).

Через год определены исходы туберкулеза в каждой группе диспансерного наблюдения. Только 36,2 % пациентов в I группе диспансерного наблюдения завершили основной курс лечения и были переведены в III группу ДН. Отмечен высокий удельный вес летальных исходов в I группе ДН – 11,3 %. Пациенты, умершие от туберкулеза, не являлись регулярно на прием, никто из них не принимал АРТ, чем обусловлен низкий иммунный статус, прогрессирование туберкулеза и летальный исход. Показатель прерывания лечения составил 18,5 % в I группе и 3,4 % в III группе ДН.

Особенности клинического течения рецидивов туберкулеза были изучены у 132 пациентов, 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.

Средний возраст пациентов с рецидивом туберкулеза и ВИЧ-инфекцией составил ( $37,5 \pm 0,7$ ) года, средний возраст пациентов с рецидивом туберкулеза без ВИЧ-инфекции составил ( $45,7 \pm 1,4$ ) года. По половой структуре в обеих группах достоверных отличий не было, в обеих группах преобладали мужчины.

Средняя длительность течения ВИЧ-инфекции от момента выявления до регистрации рецидива туберкулеза составила ( $9,4 \pm 0,7$ ) года, средняя длительность течения ВИЧ-инфекции от момента выявления до регистрации туберкулеза впервые составила ( $4,5 \pm 0,5$ ) года, у 5 (7,2 %) человек ВИЧ-инфекция была выявлена после первичной регистрации туберкулеза.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией срок между регистрацией туберкулеза впервые и рецидивом составил ( $6,6 \pm 0,7$ ) года. Срок от момента снятия с ДУ и регистрации рецидива – ( $3,2 \pm 0,4$ ) года, ранних рецидивов было 46,4 %, и возникали они через ( $2,1 \pm 0,1$ ) года. При переводе в III группу ДН кратность визитов к фтизиатру значительно реже, плохо контролируется прием и приверженность к АРТ, поэтому риск развития раннего рецидива туберкулеза повышается. При переводе в III группу ДН или снятии с диспансерного наблюдения не учитываются показатели иммунного статуса, прием и приверженность к АРТ. Не всем больным ТБ с ВИЧ-инфекцией проводится МСКТ органов грудной клетки при переводе в III группу ДН, снятии с диспансерного наблюдения и при низком иммунном статусе ( $CD4+$  лимфоцитов менее  $0,200 \times 10^9$ ) в III группе ДН, что приводит к пропуску пациентов с наличием МСКТ-признаков активного туберкулезного процесса, и они оказываются в группе клинического излечения, что является частой причиной ранних рецидивов ТБ. Проанализировали, кому из пациентов назначалась МСКТ органов грудной клетки на этапе диагностики рецидива ТБ 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  $(0,140 \pm 0,04) \times 10^9$  клеток/л, для сравнения у пациентов, которым для установления диагноза потребовалась обзорная рентгенография, уровень CD4+ лимфоцитов составил  $(0,240 \pm 0,03) \times 10^9$  клеток/л ( $p = 0,1$ ). 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 3 (15,0 %); сочетание туберкулеза легких с поражением ЦНС у 2 (10,0 %); костно-суставной туберкулез у 3 пациентов (15,0 %), еще у 3 больных выявлен инфильтративный туберкулез легких (15,0 %).

У пациентов с рецидивами туберкулеза без ВИЧ-инфекции МСКТ органов грудной клетки применяли в 14 случаях, из них для диагностики фиброзно-кавернозного туберкулеза 6 (42,8 %), так как у пациентов были большие остаточные изменения после перенесенного туберкулеза ранее. В 4 (28,5 %) случаях МСКТ назначали для диагностики туберкулеза костей и суставов, у 1 (7,1 %) пациента – для диагностики очагового туберкулеза легких и в 1 (7,1 %) случае – для диагностики диссеминированного туберкулеза легких, еще в 2 (14,2 %) случаях рецидив ТБ был выявлен при лечении пневмонии в стационаре общего профиля.

Уровень CD4+-лимфоцитов до регистрации рецидива составил в среднем  $(0,130 \pm 0,05) \times 10^9$  клеток/л. При этом только 17 (24,6 %) человек начали прием АРТ до регистрации рецидива и длительность АРТ составила 1 месяц. Остальные пациенты ранее АРТ не получали. Вирусная нагрузка колебалась от 0 до 47 000 копий/мл у пациентов при АРТ, такие колебания вирусной нагрузки могли быть связаны с нерегулярным приемом АРТ, низкой приверженностью, в том числе из-за злоупотребления алкоголем или наркотической зависимости.

Наркозависимых пациентов достоверно больше было среди больных с рецидивами ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией (60,8 %), тогда как у пациентов без ВИЧ-инфекции только один (1,5 %) пациент ранее употреблял психоактивные вещества ( $p < 0,0001$ ). Одинаково часто пациенты обеих групп злоупотребляли алкоголем 50,7 % и 46,0 % соответственно ( $p > 0,05$ ). Менее 10 % пациентов обеих групп имели постоянное место работы.

Клиническая структура рецидивов ТБ с ВИЧ-инфекцией значительно отличалась от структуры при первичной регистрации туберкулеза. При рецидиве ТБ значительный удельный вес приходился на диссеминированный туберкулез – 16 (23,2 %), поражение ЦНС – 8 (11,6 %), и генерализованные формы – 8 (11,5 %). Доля распространенных форм туберкулеза при рецидивах у пациентов с ВИЧ-инфекцией составляла 47,8 % (33 человека).

Сравнительная характеристика клинической структуры рецидивов ТБ у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией и пациентов без ВИЧ-инфекции по клиническим формам показана в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика клинической структуры рецидивов туберкулеза в группах с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции

Форма заболевания	ТБ + ВИЧ-инфекция, n = 69		ТБ без ВИЧ-инфекции, n = 63		p
	n	%	n	%	
Очаговый	0	0,0	1	1,6	—
Инфильтративный	23	33,3	36	57,1	< 0,01*
Дессеминированный	16	23,2	3	4,8	< 0,01**
Фиброзно-кавернозный	3	4,3	15	23,8	< 0,05**
Плеврит	2	2,9	0	0,0	—
ТБ ЦСН	8	11,6	0	0,0	—
ТБ костей и суставов	5	7,2	2	3,2	> 0,05**
Генерализованный ТБ	8	11,6	0	0,0	—
Туберкулёма	0	0,0	6	9,5	—
Прочие	4	5,9	0	0,0	—

Примечание: \*  $-\chi^2$ ; \*\*  $-\chi^2$  с поправкой Йетса.

При рецидивах у ВИЧ-инфицированных пациентов реже встречали инфильтративную форму, чаще – диссеминированную. Фиброзно-кавернозный туберкулез в структуре рецидивов у больных с ВИЧ-инфекцией наблюдали редко и значимо чаще выявляли внелегочные локализации и генерализованные формы с поражением ЦНС в подавляющем большинстве случаев.

В исследовании сравнили микробиологические характеристики пациентов с рецидивами туберкулеза и рецидивами ТБ, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. В обеих группах более половины пациентов являлись бактериовыделителями (62,3 % и 69,8 %). При этом у больных сочетанной инфекцией удельный вес МЛУ в 2,5 раза выше (60,4 % и 34,0 %, ОШ = 2,5; 95% ДИ 1,22–5,06;  $p = 0,01$ ). Пациентов с пре-ШЛУ также было больше, однако различия не значимы (ОШ = 2,2; 95 % ДИ 0,72–6,73). Сопутствующие заболевания также могут способствовать рецидиву туберкулеза, поэтому подробно рассмотрена структура сопутствующей патологии. В группе пациентов с коинфекцией у 22 (31,8 %) был диагностирован хронический вирусный гепатит С. У пациентов с рецидивом туберкулеза без ВИЧ-инфекции часто выявляли сопутствующие заболевания, при которых проводилась иммуносупрессивная терапия (9,5 %), психические заболевания (7,9 %), ХОБЛ с тяжелым течением и частыми обострениями (4,7 %).

Проанализированы исходы рецидивов ТБ в сравниваемых группах. Летальные исходы встречали значительно чаще в группе пациентов с рецидивами ТБ и сопутствующей ВИЧ-инфекцией – 27,6 %. У пациентов без ВИЧ-инфекции доля летальных исходов составила 7,9 % (ОШ = 4,4; 95 % ДИ 1,53–12,66). Летальный исход наступал в среднем спустя  $(16,5 \pm 1,6)$  месяца от начала лечения рецидива. Из 19 умерших больных 9 (47,3 %) получали антиретровирусную терапию (АРТ), однако приверженность к лечению была низкой, старт АРТ

был поздним в связи с предшествующими отказами от терапии. Уровень CD4+ лимфоцитов у этих 9 пациентов составил  $(0,06 \pm 0,013) \cdot 10^9$  клеток/л. Летальный исход наступил у 16 (84,2 %) человек от ВИЧ-инфекции, а 3 больных (15,8 %) умерли в результате осложнений туберкулеза. Из 19 умерших в группе с ВИЧ-инфекцией 10 (52,6 %) пациентов имели МЛУ возбудителя, а 5 (26,3 %) человек – пре-ШЛУ. Распространенные формы туберкулеза имели 47,3 % умерших, у 4 (21,05 %) был выявлен генерализованный туберкулез с поражением ЦНС, у 5 (26,3 %) – диссеминированный ТБ легких, остальные пациенты имели терминальную стадию ВИЧ-инфекции с проявлениями вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций.

Клиническое излечение наблюдали одинаково часто в обеих группах рецидивов туберкулеза – 33,3 % и 31,7 %. Результаты лечения пациентов, наблюдавшихся на момент анализа в группе с впервые выявленным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (59 пациентов), проходивших лечение в амбулаторных условиях и группе рецидивов туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (69 пациентов), были оценены через год от момента выявления туберкулеза по основным критериям – эффективный курс (снятие с ДН, перевод в III группу ДН), летальный исход, прерывание лечения (Таблица 3).

Таблица 3 – 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: * – $\chi^2$ ; ** – $\chi^2$ 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 %,  $p = 0,319$ ,  $\chi^2$ ). 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. Также значительно выше удельный вес летальных исходов при рецидиве туберкулеза у пациентов с сочетанной инфекцией, потребителей наркотических веществ среди них более 50 %, приверженность к приему АРТ среди умерших-пациентов была на низком уровне, так же, как и к приему химиотерапии.



Для внедрения в практическую деятельность врача фтизиатра модели прогнозирования исхода рецидива заболевания проанализированы факторы, влияющие на течение туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. У больных туберкулезом выявлены ассоциативные связи неблагоприятного течения с такими факторами как исходная распространенность процесса ( $\chi^2 = 6,9$ ;  $p < 0,01$ ), туберкулез, протекающий с поражением ЦНС; алкогольная зависимость ( $\chi^2 = 11,3$ ;  $p < 0,01$ ), и наркотическая зависимость ( $\chi^2 = 4,2$ ,  $p < 0,05$ ); множественная лекарственная устойчивость ( $\chi^2 = 2,3$ ; ( $p < 0,05$ ), а так же пре-широкая лекарственная устойчивость ( $\chi^2 = 4,2$ ;  $p < 0,05$ ); длительность течения ВИЧ-инфекции ( $t = 2,69$ ;  $p < 0,05$ ); длительность приема АРТ ( $t = 9,1$ ;  $p < 0,01$ ), и уровень CD4+-лимфоцитов ( $t = 2,4$ ;  $p < 0,05$ ).

Для определения вклада каждого фактора в формирование неблагоприятного исхода течения туберкулеза исходные данные по каждой группе пациентов с ВИЧ-инфекцией были стандартизированы. Дискриминантному анализу 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 такие факторы как наличие множественной лекарственной устойчивости и длительность АРТ (по 4,0 %).

Оценка чувствительности диагностики в наблюдаемых группах для прогностической модели представлена в таблице 4.

Точность диагностики в целом 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 неё составила – 98,0 %, только один пациент в этой группе находился в интервале 45–55 %.

Таблица 4 – Чувствительность дискриминантной 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	98,0000	1	49
Всего	91,74312	52	57
Примечания: *строки – наблюдаемые группы; столбцы – предсказанные группы			

С помощью дискриминантного анализа рассчитаны коэффициенты линейной

классификационной функции (ЛКФ) и классификационной матрицы, и построена модель для прогнозирования исходов туберкулеза у впервые выявленных больных и пациентов с рецидивами туберкулеза.

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

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

где  $x_1$  – употребление наркотиков,  
 $x_2$  – множественная лекарственная устойчивость,  
 $x_3$  – длительность приема АРТ,  
 $x_4$  – длительность ВИЧ до регистрации туберкулеза впервые,  
 $x_5$  – длительность ВИЧ-инфекции.

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 исход данного заболевания будет неблагоприятный – летальный или прогрессирование туберкулеза на фоне МЛУ.

Если  $F_1 < F_2$ , то наиболее вероятно, что исходом данного заболевания будет перевод в III группу диспансерного наблюдения.

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 год. Полученные результаты показали совпадение ожидаемого прогноза у 16 больных. В целом точность прогноза по исходным данным составила 91,0 %.

Разработанная математическая модель прогнозирования неблагоприятного исхода туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией предназначена для использования во фтизиатрии, для целенаправленной работы фтизиатра с данной уязвимой категорией пациентов, имеющих факторы риска, в сочетании с методами, повышающими приверженность к лечению.

Создание Call-центра на базе Иркутской областной клинической туберкулезной больницы, 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).

## 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 антиретровирусной терапии 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 антиретровирусной терапии. Рекомендуется проводить мультиспиральную компьютерную томографию 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 мультиспиральной компьютерной томографии в регионах –

пациентам с иммуносупрессией при количестве CD4+ лимфоцитов менее  $0,350 \times 10^9$ .

2. До старта антиретровирусной терапии пациентам с ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией при количестве CD4+ лимфоцитов менее  $0,350 \times 10^9$ , во избежание развития распространенных форм туберкулеза, целесообразно выполнение мультиспиральной компьютерной томографии 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 диспансерного наблюдения с целью предотвращения ранних рецидивов туберкулеза обязательно следует учитывать показатели иммунного статуса (уровень CD4+ лимфоцитов и вирусную нагрузку). Рекомендуется пациентам, переведенным в III группу диспансерного наблюдения, 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Характеристика рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Е. Ю. Зоркальцева, **Ю. О. Егорова**, О. А. Воробьева, Е. В. Батунова // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2018. – № 4. – С. 14–18.

2. Зоркальцева, Е. Ю. Клинические проявления рецидивов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / Е. Ю. Зоркальцева, **Ю. О. Егорова** // **Туберкулёз и болезни лёгких**. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 32–35

3. Исходы туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией // Е. Ю. Зоркальцева, **Ю. О. Егорова**, Ю. К. Плотникова, Ю. В. Баженова // **Молекулярная медицина**. – 2022. – № 6. – С. 50–55.

4. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2 023 623 090** Российская Федерация. Социальная и клиническая характеристика и исходы туберкулёза у впервые выявленных больных и больных с рецидивами туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией: № 2023622862; заявл. 04.09.2023; опубл. 12.09.2023 / **Егорова Ю. О.**, Зоркальцева Е. Ю.; правообладатель Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. – 509 КБ.

5. Коинфекция туберкулез и ВИЧ: эпидемиология, клиника, лучевая диагностика: **монография** / Е. Ю. Зоркальцева, Ю. В. Баженова, **Ю. О. Егорова**, Ю. К. Плотникова. – Иркутск : РИО ИГМАПО, 2021. – 119 с. – ISBN 978-5-89786-270-2.

6. **Егорова, Ю. О.** Особенности проявления, причины возникновения рецидивов туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией // **Ю. О. Егорова**, Е. Ю. Зоркальцева // **Актуальные проблемы**

клинической медицины: сб. материалов научно-практич. конф., посвященной 40- летию ИГМАПО. – Иркутск, 2019. – С. 44–47.

7. **Егорова, Ю. О.** Клинические проявления и причины возникновения рецидивов туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией в Иркутской области / **Ю. О. Егорова** // Традиции прошлого, стабильность настоящего, успех будущего: сб. науч. трудов, посвященный 95-летию туберкулезной службы Республики Бурятия. – Улан-Удэ, 2019. – С. 44–47.

8. Актуальные вопросы туберкулеза и ВИЧ-инфекции / Е. Ю. Зоркальцева, Ю. К. Плотникова, **Ю. О. Егорова** [и др.]. – Иркутск : РИО ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2022. – 61 с.

9. **Егорова, Ю. О.** Результаты диспансерного наблюдения пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией» / **Ю. О. Егорова** // Под созвездием белой ромашки: сб. статей, посвященный 100-летию противотуберкулезной службы Иркутской области. – Иркутск, 2023. – С. 63–71.

### СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АРТ	– антиретровирусная терапия
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДН	– диспансерное наблюдение
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
Пре-ШЛУ	– пре-широкая лекарственная устойчивость
ОШ	– отношение шансов
ТБ	– туберкулез
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
$\chi^2$	– критерий хи-квадрат Пирсона
p	– уровень значимости