

УДК 616.24-002.5

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-70-78>

ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ (ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ) ПРИ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДАХ

© Е. А. Бородулина, Е. С. Вдоушкина, А. Н. Кузнецова, Е. П. Гладунова
Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

Введение. Вопросы коморбидности ВИЧ-инфекции и туберкулеза становятся все более актуальными в период улучшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу. ВИЧ-ассоциированному туберкулезу уделяется большое внимание в связи с особенностями процессов, для которых характерны генерализация, прогрессирование и высокий уровень летальных исходов. **Цель исследования:** изучить особенности туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при летальных исходах в регионе с высоким распространением ВИЧ-инфекции. **Материалы и методы.** Для сравнительного анализа в зависимости от исхода заболевания сформировано две группы: 1-я группа — 70 пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ), умерших в течение месяца при поступлении в противотуберкулезный стационар (группа изучения), 2-я группа — 70 пациентов с ТБ/ВИЧ, выписанных из больницы с улучшением (группа сравнения). Лечение всем проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями. При статистических расчетах применялся χ^2 -критерий Пирсона или χ^2 -критерий с поправкой Йетса, при числе степеней свободы $f=1$ ($f=(r-1)\times(c-1)$). Уровень значимости принимался за величину 0,05 и менее. **Результаты.** Выявление туберкулеза в группах одинаково часто было по обращаемости, в первой группе чаще при поступлении в непрофильные стационары ($\chi^2=5,28$; $p=0,0216$), с диагнозом пневмонии ($\chi^2=9,46$; $p=0,0021$), при отсутствии ФГ в текущем году. Летальный исход был чаще у лиц до 30 лет, не имеющих семью ($\chi^2=18,72$; $p=0,00001$), пребывавших в местах лишения свободы ($\chi^2=7,96$ $p=0,0048$) при асоциальном образе жизни. Анализ проявлений туберкулеза не выявил отличий, определяющих летальный исход, сложность диагностики туберкулеза возникала при уровне CD4+ менее 300 клеток. Коморбидность туберкулеза и ВИЧ-инфекции характеризуется общностью многих клинических проявлений, независимо от исхода. Наличиеотягощенного социального статуса повышает вероятность смерти при коморбидности ВИЧ/туберкулез.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, коморбидность, летальность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С., Кузнецова А.Н., Гладунова Е.П. Особенности коморбидной патологии (ВИЧ/туберкулез) при летальных исходах // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. № 4. С. 70–78, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-70-78>.

Контакт: Бородулина Елена Александровна, borodulinbe@yandex.ru

FEATURES OF CONCOMITANT HIV/TUBERCULOSIS DISEASES WITH FATAL OUTCOMES

© Elena A. Borodulina, Elizabeth S. Vdoushkina, Alena N. Kuznetsova, Elena P. Gladunova
Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract. The issues of concomitant pathology of HIV infection and tuberculosis are becoming increasingly relevant in the period of improving the epidemiological situation of tuberculosis. HIV-associated tuberculosis is given more attention due to the peculiarities of the processes characterized by generalization, progression and high lethal outcomes. Objective. The purpose of this work is to study the characteristics of tuberculosis in patients with HIV infection in a region with a high prevalence of HIV infection with fatal outcomes. **Materials and methods.** For a comparative analysis, depending on the outcome of the disease, 2 groups were formed: 1st group — 70 patients with tuberculosis and HIV infection (tuberculosis/HIV) who died within a month after admission to the tuberculosis hospital (main group), 2nd group — 70 tuberculosis/HIV patients were discharged from the hospital with improvement (comparison group). All patients received treatment in accordance with clinical guidelines. In statistical calculations, the Pearson χ^2 -criterion or the χ^2 -criterion with the Yeats correction with the number of degrees of freedom $f=1$ ($f=(r-1)\times(c-1)$) was used. The level of significance was taken as a value of 0,05 or less. Results. In the first group,

tuberculosis was more often detected upon admission to non-main hospitals ($\chi^2=5,28$; $p=0,0216$), diagnosed with pneumonia ($\chi^2=9,46$ $p=0,0021$) in the absence of fluorography in the current year. Mortality was more common in people under the age of 30 years who had no family ($\chi^2=18,72$; $p=0,00001$) who were in prison ($\chi^2=7,96$; $p=0,0048$) and led an antisocial lifestyle. An analysis of the manifestations of tuberculosis revealed no differences that determine the lethal outcome. The difficulty of diagnosing tuberculosis occurred when the CD4+ level was less than 300 cells. Comorbidity of tuberculosis and HIV infection is characterized by a commonality of many clinical manifestations regardless of the outcome. The presence of burdened social status increases the likelihood of dying with concomitant HIV/TB diseases.

Key words: tuberculosis, HIV infection, comorbidity, mortality

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Borodulina E.A., Vdoushkina E.S., Kuznetsova A.N., Gladunova E.P. Features of concomitant HIV/tuberculosis diseases with fatal outcomes // *HIV infection and immunosuppression*, 2019, Vol. 11, No. 4, pp. 70–78.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-70-78>.

Contact: Borodulina Elena Alexandrovna, borodulinbe@yandex.ru

Введение. В последние годы в России определяется тенденция к снижению заболеваемости и распространенности туберкулеза в общей популяции населения [1, 2]. При этом наблюдается неуклонный прирост как абсолютного числа случаев коморбидной патологии ВИЧ/туберкулез, так и их доли в структуре заболевания [3, 4]. Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции продолжает оставаться самой актуальной проблемой сегодняшнего дня, что связано не только с неуклонным ростом частоты ВИЧ-инфекции, но и с трудностями диагностики туберкулеза [5, 6]. Во многих странах мира и в большинстве регионов Российской Федерации ежегодно увеличивается количество новых случаев туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией [7–9]. Туберкулез и СПИД рассматриваются как закономерные спутники. Закономерность подобного явления объясняется, прежде всего, преимущественным распространением этих заболеваний среди одних и тех же групп населения по социальным факторам риска и особенностям иммунных механизмов заболевания [10–12]. На сегодняшний день туберкулез чаще других сопутствующих заболеваний является причиной смерти у больных ВИЧ-инфекцией [13–16]. Одной из причин неудач в лечении являются трудности диагностики. Рентгенографические изменения в легких часто имеют нетипичный характер, клиническая симптоматика появляется при тяжелых и распространенных процессах, при этом диагностические кожные пробы (проба Манту с 2 ТЕ и проба с Диаскинтестом) могут быть отрицательными и может наблюдаться отсутствие выделения микобактерий при бактериоскопических методах исследования. Коморбидность заболеваний легких с ВИЧ-инфекций создает трудности при дифференциальной

диагностике на этапе первичного обследования пациента [17–22]. Многие авторы рассматривают летальность как показатель адекватности и успешности своевременного выявления, диспансеризации и лечения больных с ВИЧ-инфекцией. При ежегодном увеличении количества смертей ВИЧ-инфицированных больных одновременно наблюдается ежегодное увеличение количества смертей пациентов с диагнозом «СПИД». В структуре смертей доминируют случаи, обусловленные выраженной иммуносупрессией, что является характерной особенностью настоящего этапа эпидемии. Наиболее вероятные причины роста смертности — позднее начало лечения, низкий охват терапией и большое количество поздно выявленных больных [23–25].

Цель работы: изучить особенности течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в регионе с высоким распространением ВИЧ-инфекции при летальных исходах.

Материалы и методы. Для включения пациентов в исследование были разработаны критерии включения и исключения. Критерии включения: установленный и утвержденный на ЦВК диагноз туберкулеза, диагноз ВИЧ-инфекция, доказанная иммуноблоттингом и утвержденный СПИД-центром. Критерии исключения: беременность, сахарный диабет, ранние рецидивы туберкулеза, внелегочные формы туберкулеза, отказ больного от обследования. Лечение туберкулеза проводилось всем в соответствии с клиническими рекомендациями.

Было сформировано две группы больных: 1-я группа — 70 пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, умерших в течение месяца при поступлении в противотуберкулезный стационар (группа изучения); 2-я группа — 70 пациентов с туберку-

лезом и ВИЧ-инфекцией, выписанных из больницы с улучшением (группа сравнения).

Диагноз заболевания устанавливался после проведения комплексного клинико-рентгенологического и бактериологического исследований. Клиническое обследование состояло из сбора жалоб и анамнеза, выявления контакта с больным туберкулезом и больным ВИЧ-инфекцией, проведения физикальных и лабораторных методов обследования.

При обследовании определялось место выявления туберкулеза (поликлиника, стационар общей лечебной сети, противотуберкулезный диспансер, центр по борьбе со СПИД); сроки постановки диагноза от момента обращения к врачу. Выяснялись социальные, соматические и эпидемиологические факторы риска. Учитывали влияние отягощающих факторов на проявление заболевания. Диагноз наркомании изначально предполагался по данным опроса, в случае выявления информации о приеме наркотиков, пациент консультировался наркологом, диагноз ставился по заключению врача, при этом оценивался анамнез, длительность приема наркотиков, степень зависимости, перерывы в употреблении, применяемое лечение и его эффективность.

У всех пациентов были запрошены результаты предшествующих флюорографических обследований. Определялись особенности туберкулезного процесса в зависимости от способа выявления: по обращению за медицинской помощью и активно на проверочной флюорографии (ККФ). Все полученные данные вносились в единую стандартизованную анкету. В рентгенологическое обследование входило проведение стандартной рентгенографии в двух проекциях на момент начала обследования, компьютерная томография органов грудной клетки при дообследовании. Исследование крови включало общий анализ крови с лейкоцитограммой.

В стационаре в течение первых 2 суток ставились проба Манту и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным «Диаскинтест», 3-кратно проводилась микроскопия мокроты по Цилю-Нильсену с обязательным взятием утренней порции мокроты. В течение первых трех дней проводился забор бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) при бронхоскопии, из которой проводились микроскопия по Цилю-Нильсену, поиск МБТ молекулярно-генетическими методами (GeneXpert MTB/RIF), посев на стандартную среду Левенштейна-Йенсена, посев на жидкие питательные среды (бактериологический автома-

тический анализатор ВАСТЕС МГИТ-960) с проведением в случае положительного результата теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ).

Клинические стадии ВИЧ-инфекции определяли по классификации, утвержденной приказом МЗ РФ № 166 от 17.03.2006 г. Субпопуляции лимфоцитов определяли с помощью моноклональных антител, вычисляли процент общей популяции клеток, экспрессирующих CD4+ -маркеры, проводили клинический развернутый анализ крови для определения абсолютного количества CD4+ -лимфоцитов в одном микролитре.

Для проведения статистического анализа была подготовлена база данных в табличном процессоре Excel Microsoft®2010. Все количественные показатели были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой значимости Лиллиефорса). Статистическая гипотеза о нормальности распределения анализируемых данных была отклонена. Исследование взаимосвязи между качественными показателями по двум группам проводилось с использованием таблиц сопряженности 2×2 путем расчета критерия Пирсона (χ^2 -критерий) с поправкой Йетса для числа степеней свободы $f=1$ ($f=(r-1) \times (c-1)$).

Результаты и их обсуждение. В группах исследования возраст пациентов был в диапазоне от 18 до 45 лет, средний возраст $29 \pm 5,4$ года. В обеих группах преобладали мужчины: в 1-й группе — 74,3% (52 чел.), во 2-й группе — 58,6% (41 чел.) ($\chi^2=3,88$; $p=0,049$). Распределение по возрастным группам соответственно в 1-й и 2-й группах было следующим: в возрасте 18–19 лет — 8,6% (6 чел.), и 0,0% ($\chi^2=6,27$; $p=0,0123$), 20–29 лет — 42,9% (30 чел.) и 21,4% (15 чел.) ($\chi^2=7,37$; $p=0,0066$), 30–39 лет — 31,4% (22 чел.) и 35,7% (25 чел.) ($\chi^2=0,29$; $p=0,5913$), 40–45 — 17,1% (12 чел.) и 42,8% (30 чел.) ($\chi^2=11,02$; $p=0,0009$). В первой группе было больше лиц молодого возраста, во второй — в возрасте 40–45 лет. В возрасте 30–39 лет достоверных различий не было.

При оценке социального статуса сравнительный анализ в 1-й и 2-й группе показал, что высшее образование имели соответственно 30,0% (21 чел.) и 10,8% (13 чел.) ($\chi^2=2,49$; $p=0,1149$); имели семью — 21,4% (15 чел.) и 67,1% (40 чел.) ($\chi^2=18,72$; $p=0,00001$); различий между группами по профессиональной деятельности не выявлено; большинство пациентов обеих групп исследования не имели постоянной работы: 70% (49 чел.)

и 58,6% (41 чел.) соответственно ($\chi^2=1,99$; $p=0,1582$). Пребывание в МЛС в анамнезе встречалось чаще в 1-й группе — 47,1% (33 чел.) и 25% (17 чел.) соответственно ($\chi^2=4,83$; $p=0,0279$). Мигрантов в 1-й группе было 12,9% (9 чел.), во 2-й группе — 4,2% (3 чел.) ($\chi^2=2,28$; $p=0,1312$). Злоупотребление спиртными напитками встречалось чаще во 2-й группе: 15,7% (11 чел.) и 42,8% (30 чел.) ($\chi^2=12,45$; $p=0,0004$). Фактор потребления инъекционных наркотиков (ПИН) оценивался по данным анамнеза о возрасте начала приема наркотиков и стаже наркомании в обеих группах. Длительность наркомании более 10 лет была в 1-й группе 35,7% (25 чел.), во 2-й группе — 27,1% (19 чел.) ($\chi^2=1,19$; $p=0,2747$). Всем пациентам назначалась антиретровирусная терапия (АРВТ), но принимали лекарственные средства 17,1% (12 чел.) больных 1-й группы и 52,8% (37 чел.) 2-й группы ($\chi^2=19,62$; $p<0,0001$). Отмечалась низкая приверженность больных к АРВТ в 1-й группе.

Туберкулез легких чаще выявлялся в обеих группах при обращении самих пациентов за медицинской помощью в обеих группах: в группе изучения — у 61,4% (43 чел.), в группе сравнения — у 68,5% (48 чел.) случаев ($\chi^2=0,78$; $p=0,3756$). Методом проверочной флюорографии туберкулез выявлялся в обеих группах реже — у 38,6% (27 чел.) и 31,5% (22 чел.) ($\chi^2=0,78$; $p=0,3756$) соответственно (табл. 1).

При изучении сроков обращения к врачу от начала заболевания статистических различий

между 1-й и 2-й группами не выявлено. Пациенты только в 7,86% случаев (11 чел.) обращались в течение первых двух недель, в 1-й группе — 7,14% (5 чел.), во 2-й — 8,57% (6 чел.) ($\chi^2=0,00$; $p=1,0000$) при этом в первые 2–3 дня только 2,9% (4 чел.) пациентов 2-й группы ($\chi^2=2,32$; $p=0,128$). Обратились за врачебной помощью более чем через месяц от появления первых симптомов туберкулеза 37,8% (53 чел.) заболевших, в 1-й группе — 48,6% (34 чел.), во 2-й — 27,14% (19 чел.) ($\chi^2=6,83$; $p=0,009$).

Проведен анализ наличия предшествующих профилактических флюорографических осмотров органов грудной клетки (ФГ) среди всех обследованных (табл. 2).

Большая часть (70,0%, 49 чел.) больных 1-й группы не проходили ККФ более трех лет ($\chi^2=13,93$; $p=0,0002$). Статистически значимых различий по пропуску патологии между группами не выявлено ($\chi^2=0,45$; $p=0,5011$).

Отмечено, что на момент обращения пациента к врачу с жалобами никто не сообщал о наличии контакта с больным туберкулезом. Все данные о контакте выявлялись только после обнаружения туберкулеза, чаще во 2-й группе выявлялся бытовой (семейный) контакт — 24,3% (17 чел.) ($\chi^2=12,62$; $p=0,0004$). Достоверных сведений о виде контакта в 1-й группе преимущественно выявлено не было — у 65,7% (46 чел.) ($\chi^2=22,57$; $p=0,0000$).

На диагностику туберкулеза уходило от двух недель до полутора месяцев у 45,6% (32 чел.) в 1-й

Таблица 1. Характеристика групп по способу выявления туберкулеза и типу лечебного учреждения

Table 1. Characteristics of groups by method of detection of tuberculosis and type of medical institution

Место выявления	1-я группа, % (n=70)	2-я группа, % (n=70)	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
I. Выявление при обращении с жалобами				
В поликлинике по месту жительства	14,3 (n=10)	15,7 (n=11)	0,06 (p=0,8129)	0,00 (p=1,0000)
В центре по борьбе со СПИД	5,71 (n=4)	7,14 (n=5)	0,12 (0,7304)	0,00 (p=1,0000)
В стационаре общего профиля	41,4 (n=29)	45,7 (n=32)	0,26 (p=0,6691)	0,12 (p=0,7332)
II. Выявление при проверочной флюорографии				
В поликлинике по месту жительства	18,6 (n=13)	25,7 (n=18)	1,04 (p=0,3088)	0,66 (p=0,4155)
В центре по борьбе со СПИД	7,14 (n=5)	4,3 (n=3)	0,53 (p=0,4665)	0,13 (p=0,7158)
В стационаре общего профиля	12,9 (n=9)*	1,42 (n=1)*	6,89 (p=0,0087)	5,28 (p=0,0216)
Всего	100 (n=70)	100 (n=70)		

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2=3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f=1$. * Значимые различия между группами при $p<0,05$.

Note: the Critical (table) value $\chi^2=3,841$ for the number of degrees of freedom for the four-field conjugacy table $f=1$. * Significant differences between groups at $p<0,05$.

Таблица 2. Сравнение групп исследования по факту прохождения флюорографии в анамнезе

Table 2. Comparison of study groups on the fact of passing fluorography in history

ККФ проводилась	1-я группа, % (n=70)	2-я группа, % (n=70)	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
В течение года	7,1 (n=5)*	30,0 (n=21)*	12,09 (p=0,0005)	10,63 (p=0,011)
От 1 до 3 лет	22,9 (n=16)	31,4 (n=22)	1,30 (p=0,2542)	0,90 (p=0,3420)
Более трех лет	70,0 (n=49)*	38,6 (n=27)*	13,93 (p=0,0002)	12,69 (p=0,0004)
Пропуск патологии	14,3 (n=10)	20,0 (n=14)	0,80 (p=0,3697)	0,45 (p=0,5011)

Примечание: * значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Note: * significant differences between groups at $p < 0,05$.

группе и у 51,3% (19 чел.) во 2-й группе ($\chi^2=5,21$; $p=0,0224$). Столь длительные сроки обусловлены отрицательными результатами микроскопии мокроты на МБТ. Для перевода больных в противотуберкулезное учреждение основанием служило отсутствие эффекта от проводимого лечения в течение двух недель при наличии отягощающих социальных факторов (наркомания, ВИЧ-инфекция), характерной рентгенологической картины и решении ЦВК.

Для больных, поступивших на лечение в общую лечебную сеть, была более характерна маска пневмонии для обеих групп: в 1-й группе 80% (56 чел.), во 2-й — 55,7% (39 чел.) ($\chi^2=9,46$; $p=0,0021$). Предшествующие ОРВИ в 1-й и 2-й группах

лом заболевания, но и клиническими проявлениями. В группе изучения, наиболее распространенными синдромами заболевания были астеновегетативный — 98,6% (69 чел.), бронхолегочный — 74,2% (52 чел.) синдромы и гепатомегалия — 84,3% (59 чел.), синдром поражения кожи и слизистых оболочек — 31,4% (22 чел.), лимфаденопатия — 52,9% (37 чел.). В группе сравнения ведущими синдромами заболевания были астеновегетативный 90% (63 чел.) ($\chi^2=3,31$ $p=0,0687$), бронхолегочный 74,2% (52 чел.) ($\chi^2=0,00$ $p=1,0000$). Для начала заболевания в обеих группах отмечалась клиническая картина, имеющая множество сходных проявлений, часть жалоб встречались одинаково часто (табл. 3).

Таблица 3. Клинические проявления в изучаемых группах

Table 3. Clinical manifestations in the study groups

Клинические проявления	1-я группа, % (n=70)	2-я группа, % (n=70)	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
Кашель	61,4 (n=43)	67,1 (n=47)	0,50 (p=0,4805)	0,28 (0,5967)
влажный, с мокротой	46,5 (n=20)	63,8 (n=30)	3,11 (p=0,0778)	2,52 (p=0,1124)
сухой	53,5 (n=23)	36,2 (n=17)	1,26 (p=0,2617)	0,88 (p=0,3496)
Температура тела: $<37^\circ\text{C}$	17,1 (n=12)*	54,3 (n=38)*	21,03 (p=0,0000)	19,44 (p=0,0000)
37–38,9° С	72,9 (n=51)*	38,6 (n=27)*	16,67 (p=0,0000)	15,31 (0,0000)
$\geq 39^\circ\text{C}$	10,0 (n=7)	7,1 (n=5)	0,36 (p=0,5460)	0,09 (p=0,7627)
Потеря веса	65,7 (n=46)*	25,7 (n=18)*	22,57 (p=0,0000)	20,98 (p=0,0000)
Ночные поты	47,1 (n=33)	45,7 (n=32)	0,03 (p=0,8654)	0,00 (p=1,0000)
Слабость	97,1 (n=68)*	54,3 (n=58)*	7,94 (p=0,0048)	6,43 (p=0,0112)
Одышка	18,6 (n=13)	15,7 (n=12)	0,05 (p=0,8254)	0,00 (p=1,0000)

Примечание: * значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Note: * significant differences between groups at $p < 0,05$.

встречались одинаково часто, соответственно у 20% (14 чел.) и 21,4% (15 чел.) ($\chi^2=0,04$ $p=0,8348$). Сопутствующие заболевания в 1-й группе встречались чаще 84,2% (59 чел.), чем во 2-й — у 54,2% (38 чел.) ($\chi^2=18,40$; $p=0,0001$), самым распространенным заболеванием является хронический гепатит.

Для начала заболевания характерна разнообразная клиническая картина, отличающаяся не только нача-

Всем пациентам на этапе диагностики ставились кожные пробы (проба Манту 2 ТЕ, проба с препаратом Диаскинтест). В обеих группах более чем в половине случаев пробы были отрицательными, положительные кожные пробы чаще отмечались во 2-й группе (табл. 4).

Бактериовыделение у больных во 2-й группе обнаруживалось чаще (табл. 5).

Таблица 4. Результаты кожных диагностических проб в группах

Table 4. Results of skin diagnostic tests in groups

Кожная проба	1-я группа, % (n=70)	2-я группа, % (n=70)	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
Проба Манту				
Отрицательна	77,1 (n=54)*	31,4 (n=22)*	29,47 (p=0,0000)	27,66 (p=0,0000)
5–12 мм	22,9 (n=16)*	61,4 (n=43)*	21,36 (p=0,0000)	19,80 (p=0,0000)
13–21	0	7,1 (n=5)	5,19 (p=0,0228)	3,32 (p=0,0685)
21 и выше	0	0		
Диаскинтест				
Отрицательна	74,3 (n=52)*	35,7 (n=25)*	21,04 (p=0,0000)	19,51 (p=0,0000)
5–12 мм	24,3 (n=17)*	54,3 (n=38)*	13,21 (p=0,0003)	11,98 (p=0,0005)
12–21	1,4 (n=1)	10,0 (n=7)	4,77 (p=0,0289)	3,31 (p=0,0687)
21 и выше	0	0		

Примечание: *значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Note: * significant differences between groups at $p < 0,05$.

При определении уровня абсолютного числа CD4+ -лимфоцитов в группе изучения количество CD4 < 100 кл/мкл было у 22,8% больных (16 чел.), в группе сравнения — 2,27% (1 чел.) ($\chi^2 = 15,88$; $p = 0,0001$). Количество CD4 100–199 кл/мкл в 1-й группе было у 28,6% (20 чел.) больных, во 2-й группе только у 7,1% (5 чел.) больных ($\chi^2 = 9,54$; $p = 0,0020$).

($\chi^2 = 6,50$; $p = 0,0108$). При поступлении пациентов в стационар внелегочные формы туберкулеза не выявлены. Объем поражения легких отличался в зависимости от выраженности иммунодефицита: при количестве CD4+ -лимфоцитов от 0 до 300 кл/мкл (76 чел.) обширные процессы отмечались у 81,6% (62/76 чел.), в 1-й группе — 66% (41 чел.), во 2-й — 34% (21 чел.) ($\chi^2 = 11,58$;

Таблица 5. Сравнительная характеристика групп по фактору обнаружения МБТ

Table 5. Results of skin diagnostic tests in groups

Бактериовыделение	1-я группа, % (n=70)	2-я группа, % (n=70)	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
МБТ не обнаружены	62,9 (n=44)*	21,4 (n=15)*	24,64 (p=0,0000)	22,97 (p=0,0000)
С выделением МБТ	37,1 (n=26)*	78,6 (n=55)*	24,64 (p=0,0000)	22,97 (p=0,0000)
скопия	20,0 (n=14)*	40,0 (n=28)*	6,67 (p=0,0098)	5,75 (p=0,0165)
посев, BactecMGIT-960	37,1 (n=26)*	78,6 (n=55)*	24,64 (p=0,0000)	22,97 (p=0,0000)
МГМ (GeneXpert MTB/RIF)	35,7 (n=25)*	75,7 (n=53)*	22,70 (p=0,0000)	21,10 (p=0,0000)

Примечание: * значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Note: * significant differences between groups at $p < 0,05$.

Проанализирован факт бактериовыделения от уровня CD4-лимфоцитов, в обеих группах при CD4-лимфоцитов менее 199 кл/мкл бактериовыделение встречается редко ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,7825$) (табл. 6).

При анализе рентгенологических изменений, выявленных на момент обращения к врачу, диссеминированные формы туберкулеза поставлены в 68,6% (96 чел.), в 1-й группе 57,3% (55 чел.), во 2-й — 42,7% (41 чел.) ($\chi^2 = 6,50$; $p = 0,0108$), инфильтративный туберкулез в 31,4% (44 чел.) в 1-й группе 34% (15 чел.), во 2-й — 66% (29 чел.)

$p = 0,0007$); CD4 более 300 кл/мкл (64 чел.) в 53% (n=34/64 чел.): в 1-й группе — 41% (14/34 чел.), во 2-й — у 59% (20/34 чел.) ($\chi^2 = 2,12$; $p = 0,1456$). Ограниченные поражения (44 чел.) при числе CD4+ -лимфоцитов до 300 кл/мкл — 31,8% (14/44 чел.): в 1-й группе — 42,9% (6/14 чел.), во 2-й — 57,1 (8/14 чел.) ($\chi^2 = 0,14$; $p = 0,7055$) при числе CD4+ -лимфоцитов более 300 кл/мкл — 68,2% (30/44 чел.): в 1-й группе — 30% (9/30 чел.), во 2-й — 70% (21/30 чел.) ($\chi^2 = 8,07$; $p = 0,0045$).

Лекарственная устойчивость (ЛУ) микобактерий в 1-й группе отмечалась у 42,8% (33 чел.), во

Таблица 6. Бактериовыделение при различных уровнях CD4+ -лимфоцитов (кл/мкл)

Table 6. Bacterial excretion at different levels of CD4+ -lymphocytes (cl./mcl)

CD4+, кл/мкл	1-я группа, % (n=37)	2-я группа, % (n=44)	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)	Всего, %
000–099	2,7 (n=1)	2,27 (n=1)	0,02 (p=0,9011)	0,35 (p=0,5522)	2,5 (n=2)
100–199	10,8 (n=4)	6,8 (n=3)	0,41 (p=0,5241)	0,06 (p=0,8102)	8,6 (n=7)
200–299	35,1 (n=13)	20,5 (n=9)	2,19 (p=0,1390)	1,51 (p=0,2192)	27,2 (n=22)
300–399	27,03 (n=10)	25,0 (n=11)	0,04 (p=0,8357)	0,0001 (p=0,9624)	25,9 (n=21)
400–499	24,3 (n=9)	34,1 (n=15)	0,92 (p=0,3376)	0,51 (p=0,4748)	29,6 (n=24)
>500	0	11,4 (n=5)	4,48 (p=0,0343)*	2,73 (p=0,0982)	6,17 (n=5)

2-й — 29,3% (12 чел.) ($\chi^2=14,44$; $p=0,0001$), при этом из них МЛУ в 1-й группе установлена у 27,2% (9 чел.), во 2-й — 16,7% (2 чел.) ($p<0,05$) ($\chi^2=3,55$; $p=0,0595$).

У пациентов 1-й группы, умерших в стационаре, на вскрытии выявлено поражение органов, имеющих специфические туберкулезные изменения: почек — 28,6% (20 чел.), печени 52,9% (37 чел.). Выраженная кахексия среди умерших была в 75,7% (53 чел.).

Заключение. Коморбидность туберкулеза и ВИЧ-инфекции характеризуется общностью многих клинических проявлений, независимо от исхода. Летальный исход при сочетанной патологии в нашем исследовании был чаще у лиц до 30 лет, не имеющих семьи ($\chi^2=18,72$; $p=0,00001$), пребывавших в местах лишения свободы ($\chi^2=7,96$; $p=0,0048$) при асоциальном образе жизни. Выявление туберкулеза одинаково часто было по обращаемости, только в 1-й группе чаще при проверочной ФГ при поступлении в непро-

фильные стационары ($\chi^2=5,28$; $p=0,0216$), с диагнозом пневмонии ($\chi^2=9,46$; $p=0,0021$) при отсутствии ФГ в текущем году. При анализе диагностических критериев в 1-й группе чаще отмечалось отсутствие МБТ, отрицательные кожные пробы. Анализ проявлений туберкулеза не выявил отличий, определяющих летальный исход, улучшение туберкулезного процесса было при различных вариантах коморбидности, но сложность диагностики туберкулеза возникала при уровне CD4+ менее 300 клеток. Наличие отягощенного социального статуса повышает вероятность смерти при коморбидности ВИЧ/туберкулез, несмотря на выполнение клинических рекомендаций по лечению туберкулеза. Причиной смерти в 1-й группе часто можно считать ВИЧ в стадии СПИД. Для снижения летальности и повышения эффективности лечения при коморбидной патологии (ВИЧ/ТБ) необходим комплексный подход при взаимодействии фтизиатров, инфекционистов, наркологов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Ч. 2. Смертность от туберкулеза // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. Т. 95. № 7. С. 8–16. [Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in who regions, countries of the world and the russian federation. Part 2. Tuberculosis mortality. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, No. 7, pp. 8–16 (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-8-16.
2. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2016. S6, приложение. [Pokrovskij V.V., Yurin O.G. and Kravchenko A.V. National Guidelines for Dispensary Observation and Treatment of Patients with HIV Infection. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2016, S6, annex (In Russ.)].
3. Ермак Т.Н. Оппортунистические (вторичные) поражения у больных ВИЧ-инфекцией. Вводная лекция // *Лекции по ВИЧ-инфекции* / под ред. В. В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 134–138 [Ermak T.N. Opportunistic (secondary) lesions in patients with HIV infection. Introductory lecture. *Lectures on HIV infection*, ed. V. V. Pokrovskij. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2018, pp. 134–138 (In Russ.)].
4. Михайлова Н.Р., Ермак Т.Н. Вторичные заболевания у больных ВИЧ-инфекцией: особенности эпидемического процесса в пенитенциарных учреждениях // *Инфекционные болезни*. 2013. Т. 11. № 4. С. 52–59. [Mikhaylova N.R., Ermak T.N. Secondary diseases in HIV-positive patients: specificities of epidemic process in penitentiary institutions. *Infectious Diseases*, 2013, Vol. 11, No. 4, pp. 52–59 (In Russ.)].
5. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н., Степанова Е.В., Пантелеев А.М., Леонова О.Н., Бузунова С.А., Коновалова Н.В., Миличкина А.М., Тотолян А.А. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2016. Т. 8. № 3. С. 9–25. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N., Stepanova E.V., Panteleev A.M., Leonova O.N., Buzunova S.A.,

- Konovalova N.V., Milichkina A.M., Totolyan A.A. Advanced and comorbid HIV cases in Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2016, Vol. 8, No. 3, pp. 9–25. (In Russ.).
6. Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Васильева Е.В., Манина В.В., Павлова М.В., Сапожникова Н.В. Применение современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *Журнал инфектологии*. 2015. Т. 7. № 3. С. 126–130. [Starshinova A.A., Panteleev A.M., Vasilyeva E.V., Manina V.V., Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V. Application of modern immunological methods in the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients. *Journal Infectology*, 2015, Vol. 7, No. 3, pp. 126–130. (In Russ.).]
 7. Podlekareva D.N., Eisen A.M.W., Lundgren J.D., Kirk O., Schultze A., Mocroft A., Post F.A., Skrahina A.M., Panteleev A., Furrer H., Miller R.F., Losso M.H., Toibaro J., Miro J.M., Vassilenko A., Girardi E., Bruyand M., Obel N. Tuberculosis-related mortality in people living with HIV in Europe and Latin America: an international cohort study // *The Lancet HIV*. 2016. Vol. 3. No. 3. P. e120-e131. DOI: 10.1016/S2352-3018(15)00252-0.
 8. Eisen A.M.W., Podlekareva D.N., Lundgren J.D., Kirk O., Schultze A., Mocroft A., Post F.A., Panteleev A., Furrer H., Miller R.F., Losso M.H., Toibaro J., Skrahina A., Miro J.M., Cayla J.A., Girardi E., Bruyand M., Obel N. Major challenges in clinical management of TB/HIV coinfecting patients in Eastern Europe compared with Western Europe and Latin America // *Plos one*. 2015. Vol. 10, No. 12. pp. e0145380. DOI: 10.1371/journal.pone.0145380
 9. Karpov I., Vassilenko A., Skrahina A., Klimuk D., Skrahina A., Kondratenko O., Zalutskaya A., Bondarenko V., Mitsura V., Kozorez E., Tumash O., Suetnov O., Paduto D., Iljina V., Kummik T., Bolokadze N., Mshvidobadze K., Lanchava N., Goginashvili L., Mikiashvili L. et al. Management of MDR-TB in HIV co-infected patients in Eastern Europe: results from the TB: HIV study // *Journal of Infection*. 2018. Vol. 76. No. 1. P. 44–54. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.10.007.
 10. Mansfeld M., Kirk O., Lundgren J., Eisen A., Podlekareva D., Skrahina A., Shepherd L., Schultze A., Mocroft A., Panteleev A., Miller R., Miro J., Zeltina I., Tetrado S., Furrer H., Grzeszczuk A., Bolokadze N., Matteelli A., Post F., Losso M.H. et al. Major differences in organization and availability of health care and medicines for HIV/TB coinfecting patients across Europe // *HIV Medicine*. 2015. Vol. 16. No. 9. P. 544–552. DOI: 10.1111/hiv.12256.
 11. Мишин В.Ю., Мишина А.В., Левченко М.В., Собкин А.Л., Эргешов А.Э. Сочетанные инфекции. Туберкулез и ВИЧ-инфекция // *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19. № 11. С. 59–63. [Mishin V.Yu., Mishina A.V., Levchenko M.V., Sobkin A.L., Ergeshov A.E. Tuberculosis and HIV coinfection. *Consilium Medicum*, 2017, Vol. 19, No. 11, pp. 59–63 (In Russ.).] DOI: 10.26442/2075-1753_19.11.59–63.
 12. Великая О.В., Барковская Л.В., Хорошилова Н.Е., Лушникова А.В. Туберкулез и ВИЧ — инфекция в Воронежской области // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2017. Т. 16. № 3. С. 708–711. [Velikaya O.V., Barkovskaya L.V., Khoroshilova N.E., Lushnikova A.V. Tuberculosis and the hiv infection in Voronezh region. *System analysis and management in biomedical systems*, 2017, Vol. 16, No. 3, pp. 708–711 (In Russ.).]
 13. Давыдкин И.Л., Осадчук А.М., Бородулина Е.А., Гриценко Т.А. Инфильтративный туберкулез легких, язвенная болезнь и ВИЧ-инфекция (коморбидность и мультиморбидность заболеваний) // *Наука и инновации в медицине*. 2016. № 1 (1). С. 19–24. [Davydkin I.L., Osadchuk A.M., Borodulina E.A., Gritsenko T.A. Infiltrative lung tuberculosis, peptic ulcer disease and HIV infection (comorbidity and multimorbidity of diseases). *Science & Innovations in Medicine*, 2016, No. 1 (1), pp. 19–24. (In Russ.).]
 14. Бородулина Е.А., Маткина Т.Н., Вдоушкина Е.С. Причины смерти больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. № 5. С. 44–45. [Borodulina E.A., Matkina T.N., Vdoushkina E.S. Causes of death of patients suffering from HIV-infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, No. 5, pp. 44–45 (In Russ.).]
 15. Булеков И.С., Самарина А.В. Особенности ведения ВИЧ-инфицированных беременных женщин, зависимых от психоактивных веществ // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2012. Т. 4. № 1. С. 32–41. [Bulekov I.S., Samarina A.V. Specificities of care provision to HIV-infected pregnant drug-abusing women. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2012, Vol. 4, No. 1, pp. 32–41 (In Russ.).]
 16. Зырянова Т.В., Амитина Т.Р., Поддубная Л.В., Федорова М.В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция — сочетанная патология в специализированном противотуберкулезном стационаре // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. № 6. С. 66–67. [Zyryanova T.V., Amitina T.R., Poddubnaya L.V., Fedorova M.V. Tuberculosis and HIV-infection — concurrent conditions inspecialized TB hospital. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, No. 6, pp. 66–67 (In Russ.).]
 17. Мордык А.В., Иванова О.Г., Ситникова С.В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: причины неудач в лечении // *Омский научный вестник*. 2015. № 2 (144). С. 23–26. [Mordyk A.V., Ivanova O.G., Sitnikova S.V. Tuberculosis combined with HIV infection: causes of failures in the treatment. *Omsk Sciетntific Bulletin*, 2015, No. 2 (144), pp. 23–26 (In Russ.).]
 18. Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Журавлев В.Ю., Якунова О.А., Яблонский П.К. Результаты иммунологических тестов *in vitro* и *in vivo* в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня иммуносупрессии // *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2016. № 1. С. 37–42. [Manina V.V., Starshinova A.A., Panteleev A.M., Zhuravlev V.Yu., Yakunova O.A., Yablonsky P.K. The results of immunological tests *In Vitro* and *In Vivo* in the diagnosis of tuberculosis in patients with HIV infection depending on the level of immunosuppression. *Tuberculosis and socially significant diseases*, 2016, No. 1, pp. 37–42 (In Russ.).]

19. Виноградова Т.Н., Пантелеева О.В., Пискарев И.Г. и др. Распространенность ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков в Санкт-Петербурге. Часть 2. Информированность о ВИЧ и обращаемость за помощью // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2016. Т. 8. № 2. С. 23–32. [Vinogradova T.N., Panteleyeva O.V., Piskarev I.G. et al. HIV prevalence among injection drug users in saint Petersburg. Part 2. knowledge about HIV and abasement of help. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2016, Vol. 8. No. 2, pp. 23–32 (In Russ.)].
20. Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Батыров Ф.А. и др. Генерализованный туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний // *Инфекционные болезни*. 2010. Т. 8. № 3. С. 5–8. [Zimina V.N., Kravchenko A.V., Batyrov F.A. et al. Generalized tuberculosis in patients with HIV infection at the stage of secondary diseases. *Infectious Diseases*, 2010, Vol. 8. No. 3, pp. 5–8 (In Russ.)].
21. Podlekareva D.N., Werlinrud A.M., Lundgren J.D., Kirk O., Pantelev A.M., Grint D., Mocroft A., Post F.A., Miro J.M., Bruyand M., Furrer H., Obel N., Girardi E., Vasilenko A., Losso M.H., Arenas-Pinto A., Caylá J., Rakhmanova A., Zeltina I. Short- and long-term mortality and causes of death in HIV/Tuberculosis patients in Europe // *European Respiratory Journal*. 2014. Vol. 43. No. 1. P. 166–177. DOI: 10.1183/09031936.00138712.
22. Starshinova A., Zhuravlev V., Doygaluk I., Pantelev A., Zinchenko U., Istomina E., Pavlova M., Yablonskiy P. Results of retrospective-prospective comparison study of different immunologic tests in diagnosis of tuberculosis infection // *European Respiratory Journal*. 2018. Vol. 52, No. S62. P. 2966.
23. Jarrin I., Del Amo J., Pantazis N., Dalmau J., Blanco J., Martinez-Picado J., Phillips A.N., Olson A., Porter K., Mussini C., Boufassa F., Costagliola D., Kelleher T., Cooper D., Finlayson R., Bloch M., Ramacciotti T., Gelgor L., Smith D., Zangerle R. et al. Does rapid HIV disease progression prior to combination antiretroviral therapy hinder optimal CD4+ t-cell recovery once HIV-1 suppression is achieved? // *AIDS*. 2015. Vol. 29. No. 17. P. 2323–2333. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000805.
24. Пузырёва Л.В., Мордык А.В., Руденко С.А. и др. Анализ летальных исходов пациентов противотуберкулезного диспансера с выделением случаев сочетания «ВИЧ — туберкулез» // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017. Т. 12. № 2. С. 169–172. [Puzyreva L.V., Mordyk A.V., Rudenko S.A. et al. The analysis of death outcomes in patients of antituberculosis dispensary: tuberculosis in combination with HIV infection. *Medical news of the North Caucasus*, 2017, Vol. 12, No. 2, pp. 169–172 (In Russ.)]. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12047.
25. Азовцева О.В., Трофимова Т.С., Архипов Г.С., Огурцова С.В., Пантелеев А.М., Беляков Н.А. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией, параллели с адекватностью диагностики, диспансеризации и лечения // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018. Т. 10. № 3. С. 90–101. [Azovtseva O.V., Trofimova T.S., Arkhipov G.S., Ogurtsova S.V., Pantelev A.M., Belyakov N.A. Letal outcomes in patients with HIV infection, parallels with adequacy of diagnostics, dispenser and treatment. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2018, Vol. 10, No. 3, pp. 90–101 (In Russ.)].

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 15.08.2019 г.

Сведения об авторах:

Бородулина Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: borodulinbe@yandex.ru; SPIN-код: 9770-5890, AuthorID: 651365. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>;

Вдоушкина Елизавета Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: chumanovaliza@mail.ru; SPIN-код: 1111-2870; AuthorID: 754193. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6829>;

Кузнецова Алена Николаевна — ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: alena-suetina@mail.ru; SPIN-код: 6331-3600; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7634-0106>;

Гладунова Елена Павловна — доктор фармацевтических наук, профессор кафедры управления и экономики фармации Самарского государственного медицинского университета, заведующая аптекой Клиник Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: erp87@mail.ru, SPIN-код: 3713-5310, AuthorID: 643883, ORCID ID: 0000-0002-8137-7197.