



РОЛЬ СОЧЕТАННЫХ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ В ФОРМИРОВАНИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

В.Б. Мусатов^{1,2}, Д.А. Гусев^{1,3}, К.В. Жданов^{2,4}, О.И. Соколова^{1,3}, Е.В. Карнаухов¹, А.Я. Комарова^{1,2}

¹ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

The role of combined opportunistic infections in the formation of fatal outcomes in patients with HIV-associated tuberculosis

V.B. Musatov^{1,2}, D.A. Gusev^{1,3}, K.V. Zhdanov^{2,4}, O.I. Sokolova^{1,3}, E.V. Karnaukhov¹, A.Y. Komarova^{1,2}

¹ Clinical Infectious Disease Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia

³ National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучить структуру и оценить роль изолированных и сочетанных оппортунистических инфекций в формировании неблагоприятных исходов у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Материалы и методы: сравнительный клинико-морфологический анализ летальных исходов у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (группа 1) и у больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза (группа 2).

Результаты: в исследование включено 87 случаев, в том числе в группу 1 вошли 57, в группу 2 – 30 умерших. Достоверных отличий в группах по полу, возрасту, длительности ВИЧ-инфекции и большинству коморбидной патологии выявлено не было. В группе 1 чаще выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы (78,9 и 46,7 %, $p=0,002$). Уровень CD4 лимфоцитов составлял 23,0 (8,2; 73,4) кл/мкл в группе 1 и 10,3 (3,7; 21,5) кл/мкл в группе 2. В группе 1 генерализованный туберкулез диагностирован у 45 больных (78,9 %), включая 20 больных с поражением центральной нервной системы. Не получали антиретровирусную терапию 33 (57,9 %) пациента группы 1. Основные причины: смерть до начала противотуберкулезной терапии (16 больных) и в первые недели терапии (14 больных), лечение оппортунистических инфекций (3 больных). В группе 1 туберкулез как единственная оппортунистическая инфекция установлен у 17 больных (29,8 %); сочетанные оппортунистические инфекции были диагностированы у 40 (70,2 %) пациентов, в том числе 2 инфекции – у 20 (35,1 %), 3 – у 14 (24,6 %), 4 – у 6 (10,5 %) больных. Наиболее часто совместно с туберкулезом выявлялись распространенный кандидоз (26 случаев) и пневмоцистная пневмония (15 случаев). Распределение по причинам смерти больных группы 1: ВИЧ-ассоциированный туберкулез – 39 (68,4 %) больных, сочетание оппортунистических инфекций, включая туберкулез, – 7 (12,3 %) больных,

Abstract

The purpose. To study the structure and evaluate the role of isolated and combined opportunistic infections in the formation of lethal outcomes in patients with HIV-associated tuberculosis.

Materials and methods. Comparative clinical and morphological analysis of deaths in patients with HIV-associated tuberculosis (group No. 1) and in patients with HIV infection without tuberculosis (group No. 2).

Results. The study included 87 cases, including 57 in group 1 and 30 in group 2. There were no significant differences in the groups by sex, age, duration of HIV infection and underlying comorbid pathology. In group No. 1, diseases of the cardiovascular system were more often detected (78.9 and 46.7 %, $p=0.002$). CD4 lymphocyte levels were 23.0 (8.2; 73.4) cells/ml in group 1 and 10.3 (3.7; 21.5) cells/ml in group 2. In group 1, generalized tuberculosis was diagnosed in 45 patients (78.9 %), including tuberculosis of the central nervous system in 20 patients. 33 (57.9 %) patients in group 1 did not receive antiretroviral therapy. The main causes are death before the start of TB therapy (16 patients) and in the first weeks of therapy (14 patients), treatment of opportunistic infections (3 patients). In group 1, tuberculosis as the only as a single opportunistic infection was detected in 17 patients (29.8 %); combined opportunistic infections were diagnosed in 40 (70.2 %) patients, including two infections in 20 (35.1 %), three in 14 (24.6 %), four in 6 (10.5 %) patients. Esophageal candidiasis (26 cases) and pneumocystis pneumonia (15 cases) were most often opportunistic infections detected together with tuberculosis. Distribution by causes of deaths among patients in group 1: HIV-associated tuberculosis – 39 (68.4 %) patients, a combination of opportunistic infections, including tuberculosis – 7 (12.3 %) patients, opportunistic infections in the background of tuberculosis – 9 (15.8 %) patients, progression of

оппортунистические инфекции на фоне туберкулеза — 9 (15,8 %) больных, прогрессия иных заболеваний без значимой роли туберкулеза в танатогенезе — 2 (3,5 %) больных.

Заключение: сочетание нескольких оппортунистических заболеваний установлено у большинства умерших больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, что оказывает неблагоприятное влияние на прогноз, сроки назначения и вероятность временного прекращения антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, сочетанные оппортунистические инфекции, случаи смерти.

Введение

ВИЧ-инфекция, несмотря на значительный прогресс в области профилактики и лечения, остается серьезной проблемой общественного здравоохранения. В 2023 г. в мире доступ к антиретровирусной терапии (АРВТ) имели 30,7 млн людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), что соответствует 77% охвату лечением. При этом новой тенденцией является все более частое выявление у ВИЧ-инфицированных больных клинических проявлений стадии СПИД, не только как отражение поздней диагностики ВИЧ-инфекции и несвоевременного старта АРВТ, но и как прогрессирование клинической картины до стадии СПИД у ЛЖВ, прекративших лечение [1].

Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации остается напряженной. Наряду со стабилизацией числа впервые выявленных случаев в 2021 — 2022 гг., отмечается увеличение показателя пораженности ВИЧ-инфекцией. Туберкулез легочной и внелегочной локализаций является ведущим диагнозом в структуре СПИД-маркерных заболеваний, доля которого составляет 77,7% [2]. В 2023 г. охват АРВТ составил 88,3% от числа ВИЧ-инфицированных больных, находящихся на диспансерном учете. При этом за 12 мес. 2023 г. из 755 тыс. больных на АРВТ её прервали более 42 тыс. пациентов, в том числе практически каждый второй (41,1%) — из-за наступления летального исхода. В 2023 г. в России скончалось 34 254 больных ВИЧ-инфекцией, что не отличается от аналогичного показателя 2022 г. (34 410 чел.) [3]. По данным многолетнего мониторинга, основной причиной летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией являются различные формы туберкулеза [4]. В настоящее время в литературе активно обсуждаются вопросы сложности формулировки диагноза у ВИЧ-инфицированных больных с несколькими вторичными заболеваниями, в том числе отражающими стадию СПИД, выделение ведущего заболевания и определение непосредственной причины смерти пациента [5]. Несмотря на высокую распространенность со-

other diseases without a significant role of tuberculosis — 2 (3.5 %) of patients.

Conclusion. A combination of several opportunistic diseases has been found in the majority of deceased patients with HIV-associated tuberculosis, which has a negative effect on the prognosis, timing of appointment and the likelihood of temporary discontinuation of antiretroviral therapy.

Key words: HIV infection, tuberculosis, combined opportunistic infections, deaths.

четанных вторичных заболеваний среди ЛЖВ, число работ, изучавших влияние на исход нескольких СПИД-маркерных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных с туберкулезом, ограничено.

Цель исследования — изучить структуру и оценить роль изолированных и сочетанных оппортунистических инфекций в формировании неблагоприятных исходов у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина. Проанализированы случаи наступления летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией в период с 01.01.2023 по 31.12.2023. В группу 1 были включены умершие с диагнозом «Туберкулез», классифицируемый как оппортунистическая инфекция (ОИ) в 4В стадии ВИЧ-инфекции. В группу 2 вошли случаи летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией с оппортунистическими заболеваниями, отличными от туберкулеза.

Диагноз туберкулеза и других ОИ устанавливался на основании клиническо-лабораторных, инструментальных данных и результатов патологоанатомического исследования. В исследование включены случаи прижизненной, посмертной верификации туберкулеза и иных ОИ.

Оппортунистические инфекции, являющиеся СПИД-маркерными заболеваниями, определялись в соответствии с клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у взрослых» (2024) [6]. В связи с высоким уровнем зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) и алкоголя, а также принимая во внимание значительный уровень коморбидной (инфекционной и соматической) патологии среди ВИЧ-инфицированных больных, в случае диагностики энцефалопатии оценить влияние собственно ВИЧ как единственного этиологического фактора не представлялось возможным, что не позволило относить данный диагноз к СПИД-маркерному заболеванию.

Лабораторная диагностика туберкулеза включала выполнение световой и люминесцентной микроскопии, детекцию нуклеиновой кислоты *Mycobacterium tuberculosis* на анализаторе «GenXpert®» и методом ПЦР в режиме реального времени, посев на жидкие и твердые питательные среды. Исследования выполнялись в лабораториях Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина и Городском противотуберкулезном диспансере. Диагностика ОИ осуществлялась в лабораториях Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина.

Каждый клинический случай рассматривался для определения одного или нескольких заболеваний, которые сыграли решающую роль в наступлении летального исхода. В зависимости от причины смерти все случаи были разделены на следующие группы: смерть от туберкулеза; смерть от сочетания туберкулеза и иного клинического состояния; смерть от сочетанных оппортунистических инфекций, включая туберкулез; смерть от оппортунистических инфекций на фоне туберкулезного процесса; смерть от иных причин, не связанных с туберкулезом.

Статистическая обработка данных осуществлена с использованием программы SPSS for Windows 22 Base. Анализ распределений проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона; для сравнения средних значений использовали критерий Манна – Уитни. Отличия принимали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Всего в исследование было включено 87 случаев летальных исходов, в том числе в группу 1 вошли 57 умерших больных, в заключительном диагнозе которых был указан туберкулез, в группу 2 — 30 случаев наступления летального исхода от иных ОИ. Диагноз «Туберкулез» в группе 1 был установлен при жизни 50 больным (87,7%). У 7 пациентов данной группы диагноз был подтвержден по результатам патолого-анатомического исследования, среди них у 5 пациентов имелось прижизненное клинико-инструментальное подозрение на туберкулез, а у 2 больных диагноз был установлен по данным морфологического исследования.

Среди пациентов обеих групп преобладали мужчины, средний возраст больных был в диапазоне 35 — 45 лет, без достоверных различий между группами. Продолжительность среднего койко-дня также не имела различий; при этом обращает на себя внимание кратковременность пребывания в стационаре больных группы 1 — 13 койко-дней. В этой группе большинство больных (70,2%, 40/57) умерли в первый месяц лечения (табл. 1).

Больные имели обширный спектр коморбидной инфекционной и соматической патологии, частота выявления которой в основном не различалась в группах. Пациенты анализируемых групп характеризовались высоким уровнем сформировавшихся психологических зависимостей (67,8%). У части пациентов отмечено их сочетание. Каждый второй больной группы 1 (26 больных/45,6%)

Таблица 1

Некоторые социодемографические и клинико-anamнестические данные пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Возраст (лет)	43,0 (37,5; 47,0)	39,0 (36,5; 46,7)	0,252
Пол (мужчины, %)	75,4%	56,7	0,072
Средний койко-день	13,0 (4,0; 48,5)	11,0 (3,7; 28,0)	0,253
ВИЧ-инфекция по данным анамнеза	69,1%	64,3%	0,659
Давность выявления ВИЧ-инфекции (лет)	8,0 (3,0; 12,0)	10,0 (5,7; 15,2)	0,116
Зависимость от алкоголя и (или) от психоактивных веществ	66,7%	70,0%	0,752
Генерализованная инфекция сосудистого русла	21,1%	20,0%	0,908
Хронические вирусные гепатиты	75,4%	73,3%	0,830
Цирротическая стадия хронического гепатита	30,2%	9,1%	0,068
Любая сердечно-сосудистая патология	78,9%	46,7%	0,002
ТЭЛА	15,8%	0,0%	0,025
Фибрилляция предсердий	28,1%	0,0%	0,001
Кардиомиопатия	33,3%	23,3%	0,333
Перикардит	8,8%	6,7%	0,731
Анемия любой степени	80,7%	73,3%	0,454
Новая коронавирусная инфекция	15,8%	24,1%	0,347

имел зависимость от психоактивных веществ, а каждый третий (21 больной/36,8%) — от алкоголя, без достоверных различий между группами. У 46 (80,7%) больных группы 1 и 22 (73,3%) группы 2 выявлена анемия смешанного генеза. В группе больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом наиболее часто выявлялась анемия II степени (уровень гемоглобина 80–99 г/л), которая отмечена у 23 больных (40,4%). Кроме того, у 10 больных диагностирована анемия III степени, у 7 больных — I степени, у IV — 4 степени.

Большинство пациентов имели сочетанную инфекционную патологию с абсолютным преобладанием различных вариантов хронических вирусных гепатитов без достоверных различий в группах. В группе 1 наиболее часто был верифицирован хронический вирусный гепатит С у 20 больных (35,1%), а также хронический вирусный гепатит В+С у 16 больных (28,1%), хронический вирусный гепатит В — у 5 больных (8,8%) и хронический вирусный гепатит В+D — у 1 больного (1,8%). В 1 случае не удалось установить этиологию хронического заболевания печени. У больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом более часто выявляли цирротическую стадию (30,2% и 9,1%, $p=0,068$), в том числе класс А по Чайлд — Пью — у 3 больных, класс В — у 3 больных, класс С — у 7 больных. В группе 2 отмечены только 2 случая цирроза, в том числе класс А — 1 случай и класс В — 1 случай.

У 12 (21,1%) больных группы 1 и 6 (20,0%) группы 2 была диагностирована генерализованная инфекция сосудистого русла. Наиболее частым патогеном, выделенным у 5 больных группы 1, являлась *Klebsiella pneumoniae*. В группе 2 ведущим микроорганизмом были неферментирующие грамотрицательные бактерии рода *Acinetobacter* (у 3 больных). Кроме того, у 9 больных (15,8%) группы 1 в качестве сочетанной патологии отмечена новая коронавирусная инфекция.

Средняя продолжительность ВИЧ-инфекции до момента госпитализации составила 8,0 (3,0; 12,5) лет без достоверных различий между группами. У каждого пятого больного группы 1 (13/22,8%) ВИЧ-инфекция была выявлена в текущую госпитализацию. Еще 6 больных сообщили об ее отсутствии, но при этом, по данным городской референс-лаборатории, пациенты имели ранее диагностированное заболевание. Среди 38 пациентов ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, сообщивших о ВИЧ-инфекции, абсолютное большинство ранее получали АРВТ (84,2%, 32 человек), в том числе каждый второй из них (18 пациентов) сообщил о смене режима терапии из-за его неэффективности. Среди больных группы 2 с известным ВИЧ-статусом (22 больных) применяли АРВТ 10 пациентов (45,5%), в том числе 6 больным выполнялась ее замена.

Несмотря на относительно высокий уровень ранее назначенной АРВТ, фактически получали лечение перед госпитализацией только 31,6% больных (12 из 38 больных) в группе 1 и 13,6% (3 из 22 больных) в группе 2. При поступлении у 10 из 12 больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом на АРВТ было выполнено исследование вирусной нагрузки ВИЧ. Оказалось, что 7 обследованных имели неопределяемую вирусную нагрузку ВИЧ.

При первичном обследовании у абсолютного большинства больных, включая пациентов на АРВТ, выявлено значительное снижение уровня CD4 лимфоцитов; только в 2 случаях уровень CD4 лимфоцитов превышал 350 кл/мкл. Среднее значение CD4 лимфоцитов было равно 23,0 (8,2;73,4) кл/мкл; 9,6 (4,5;14,95)% в группе 1 и 10,3 (3,7;21,5) кл/мкл; 4,1 (1,12; 7,52)% в группе 2 соответственно ($p=0,001$).

У большинства больных с прижизненно подтвержденным диагнозом «Туберкулез» этот диагноз был установлен ранее (32 из 50; 64,0%) и только у каждого третьего пациента (18 больных; 36,0%) — зарегистрирован впервые. Доминирующей формой туберкулезного процесса был генерализованный туберкулез (45 больных; 78,9%). Практически у каждого второго больного с генерализованным туберкулезом (20 больных) одной из локализаций было специфическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), что является предиктором тяжелого течения туберкулеза, резко ограничивает возможности раннего старта АРВТ и определяет высокую летальность.

Установлено, что как минимум 1 положительный результат лабораторного исследования на туберкулез был отмечен у абсолютного большинства обследованных пациентов группы 1 (77,4%; 41/53), в том числе в 5 случаях положительные результаты получены после наступления летального исхода. Бактериологическая верификация диагноза была получена для 17 больных, в том числе рост культуры на жидких средах выявлен у 12 больных, на твердых средах — у 13 больных. У большинства пациентов отмечался одновременный высеив культуры с жидких и твердых питательных сред. Отмечено сохранение диагностической ценности посева на твердые среды: так, у 2 больных был установлен рост культуры *M. tuberculosis* только на твердой среде.

У всех больных закономерно наблюдался широкий спектр ВИЧ-ассоциированных состояний, не классифицируемых как СПИД-индикаторные заболевания, наиболее частыми из которых были орофарингеальный кандидоз и различные клинические формы герпетической инфекции. У части больных отмечено сочетание нескольких диагнозов. Отмечено, что различные формы бактериальной пневмонии достоверно чаще выявлялись среди умерших больных группы 2 (табл. 2).

При анализе анамнестических данных было уточнено, что у 32 больных (56,1%) группы 1 ранее были установлены различные ОИ, среди которых прогнозируемо доминировал туберкулез (30 больных). Среди умерших больных без туберкулеза зарегистрировано только 6 случаев (20,0%) ранее диагностированной ОИ. У большинства больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом наблюдалась только одна ОИ, в том числе 21 случай туберкулеза, а также изолированные случаи токсоплазмоза и пневмоцистной пневмонии (ПЦП). Однако у 9 больных ранее было выявлено несколько ОИ, среди которых в 2 случаях имелись данные о 3 ОИ: туберкулез + генерализованная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) + токсоплазмоз и туберкулез + ЦМВИ + кандидоз пищевода. Кроме того, наблюдалось сочетание туберкулеза с токсоплазмозом (3 больных), кандидозом пищевода (2 больных), саркомой Капоши (1 больной), ПЦП

(1 больной). Таким образом, у каждого четвертого больного группы 1 (28,1%; 9/32 чел.), имевшего ОИ в анамнезе, ранее диагностировали сочетание туберкулеза с иными ОИ. В группе 2 перенесенных случаев сочетанных ОИ не отмечено.

У всех больных в период стационарного лечения были выявлены различные ОИ (табл. 3). Ведущими ОИ в группе 1 (без учета туберкулеза) были распространенный кандидоз пищевода, трахеи (45,6%) и ПЦП (26,3%). Среди больных группы 2 наиболее часто были диагностированы ПЦП (46,7%) и генерализованная ЦМВИ (33,3%). В целом, отмечено достоверное преобладание распространенного кандидоза в группе 1; генерализованной ЦМВИ и атипичного микобактериоза — в группе 2.

Единственная ОИ была установлена у 29,8% больных группы 1 и у 60,0% группы 2. Среди 40 больных группы 1, имевших несколько ОИ,

Таблица 2

ВИЧ-ассоциированные заболевания среди умерших (87 чел.)

Диагноз	Группа 1	Группа 2	p
	Абсолютное число случаев / %*	Абсолютное число случаев / %*	
Орофарингеальный кандидоз	49/86,0	27/90,0	0,590
Снижение массы тела менее 10%	7/12,3	1/3,3	0,170
Герпетическая инфекция	7/12,3	5/16,7	0,573
ВИЧ-ассоциированная нефропатия	4/7,0	1/3,3	0,483
Бактериальная пневмония	2/3,5	6/20,0	0,011
Аспергиллез	1/1,8	2/6,7	0,233
Кондиломы	1/1,8	0	0,466
Инфекция подкожной клетчатки	1/1,8	2/6,7	0,233
Себорейный дерматит	0	1/3,3	1,000

*Показатель превышает 100% в связи с сочетанием заболеваний у части больных.

Таблица 3

Оппортунистические инфекции среди умерших больных (87 чел.)

Диагноз	Группа 1	Группа 2	p
	Абсолютное число случаев / %*	Абсолютное число случаев / %*	
Туберкулез	57/100	—	—
Распространенный кандидоз пищевода, трахеи	26/45,6	7/23,3	0,042
Пневмоцистная пневмония	15/26,3	14/46,7	0,083
Генерализованная ЦМВИ	8/14,0	10/33,3	0,035
Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия	8/14,0	2/6,7	0,414
Токсоплазмоз головного мозга	5/8,8	4/13,3	0,507
Криптококковый менингит	2/3,5	4/13,3	0,086
Атипичный микобактериоз	1/1,8	5/16,7	0,017
Саркома Капоши	1/1,8	1/3,3	0,640
Лимфома	0	2/6,7	0,116

*Показатель превышает 100% в связи с сочетанием заболеваний у части больных.

2 СПИД-маркерных заболевания, включая туберкулез, были диагностированы у 20 больных (35,1%), сочетание 3 ОИ — у 14 (24,6%) больных, у 6 (10,5%) больных выявлены одновременно 4 ОИ. В группе 2 2 ОИ были выявлены у 7 (23,3%) больных, 3 — у 4 (13,3%), 4 — у 1 (3,3%) больного.

Всем 12 больным группы 1, поступившим в стационар на АРВТ, лечение было продолжено. Еще 12 пациентам этой группы АРВТ была назначена в больнице, в том числе возобновлена 6 больным, впервые применена 6 больным. Начало АРВТ выполнялось в максимально короткие сроки, в среднем на 34-й (29; 36) день в стационаре. Таким образом, в группе 1 меньше половины больных (24/57; 42,1%) получали АРВТ в период стационарного лечения. Среди 12 больных, начавших получать АРВТ в стационаре, в 5 случаях летальный исход наступил на 11–25-й день от начала терапии. У остальных больных, обследованных в рекомендованные сроки, была отмечена неопределяемая ВН ВИЧ, которая, однако, не коррелировала с регрессом иммуносупрессии. Ни в одном случае не наблюдался прирост уровня CD4 лимфоцитов по сравнению с показателем, взятым при поступлении больного. В группе 2 АРВТ была продолжена в стационаре 3 пациентам, назначена — 9. Таким образом, только 12 больных группы 2 (40%) получали АРВТ.

Среди 24 больных группы 1, которые получали АРВТ, у каждого третьего пациента (9 чел.) было зафиксировано ее временное прерывание — как правило, из-за возникновения нежелательных явлений: нефротоксичность (3 случая), анемия (1 случай), а также из-за невозможности перорального приема после выполнения полостных операций (3 случая). 2 больных временно отказались от использования АРВТ.

Обсуждение

Проведенный нами анализ не выявил достоверных различий среднего возраста и соотношения мужчины/женщины в группах. Несмотря на это, у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в 1,6 раза чаще выявлялась патология заболевания сердечно-сосудистой системы (78,9% и 46,7%, $p=0,002$). Только среди больных указанной группы были диагностированы фибрилляция предсердий (28,1%) и тромбоэмболия ветвей легочной артерии (15,8%). Иные заболевания сердечно-сосудистой системы не имели достоверных различий между группами.

Больные обеих групп поступали в стадии глубокого иммунодефицита (уровень CD4 клеток <50 кл/мкл), что свидетельствует о выраженной иммунологической недостаточности, являющейся важнейшим патогенетическим фактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и развития тяжелых

форм ОИ, включая туберкулез. Прогрессия ВИЧ-инфекции на фоне вирусологически, но не иммунологически эффективной АРВТ, отмеченная в настоящем исследовании у 7 больных группы 1 и 1 больного группы 2, подтверждает ранее опубликованные данные о микобактериальной инфекции как о ведущей причине смерти у больных с сохраняющейся иммуносупрессией на фоне неопределяемой вирусной нагрузкой ВИЧ [7].

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой чувствительности лабораторных тестов для диагностики туберкулеза среди ЛЖВ, которая составила 77,4%. Представляется интересным соотнести полученные результаты с ранее опубликованным по материалам нашей больницы анализом 80 случаев летального исхода больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, наступивших в 2012–2013 гг. В работе указано, что при исследовании методами световой, люминесцентной микроскопии и бактериологического посева *M. tuberculosis* были обнаружены у 58,8% больных [8]. Улучшение методологии обследования больных, широкое внедрение в практическую работу исследования бронхоальвеолярной жидкости, использование молекулярно-генетических методов диагностики позволили заметно увеличить этот показатель.

В исследовании отмечена крайне высокая доля пациентов обеих групп, не получавших в процессе лечения АРВТ (57,9% и 60,0% больных соответственно). Проанализированы причины отсутствия АРВТ среди больных группы 1 (33 чел.). Наиболее часто старт АРВТ не был выполнен в связи со смертью больного в первые дни противотуберкулезной терапии (14 больных). Стратегия эффективного лечения туберкулеза у ЛЖВ, сформулированная по результатам исследований, опубликованных в ещё в 2011 г., предусматривает ранний старт АРВТ больным без туберкулезного поражения ЦНС [9, 10]. В 2012 г. в российском протоколе лечения больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом также был сформулирован подход начала АРВТ в первые 2–3 недели терапии ОИ и туберкулеза [11]. Среди 14 больных, получавших противотуберкулезную терапию, у 10 пациентов без поражения ЦНС смерть наступила на 1–10-е сутки от момента начала лечения, а у 4 пациентов с туберкулезом ЦНС — на 12–26-й день от старта, что не позволило начать АРВТ. Кроме того, у 4 больных терапия туберкулеза была запланирована, но ее начало откладывалось из-за наличия противопоказаний (тяжелое поражение печени и почек). У 12 пациентов смерть наступила до начала противотуберкулезной терапии на 1–8-й день лечения в стационаре. Ранний период лечения тяжело протекающих оппортунистических инфекций не позволил начать АРВТ 3 больным. Сходные при-

чины отсутствия АРВТ были получены при анализе 18 больных без АРВТ в группе 2. У большинства из них (12 чел.) смерть наступила на 1–10-й день терапии ОИ.

В процессе клинического наблюдения тяжелый ВИЧ-ассоциированный туберкулез как единственная оппортунистическая инфекция был диагностирован только у каждого третьего больного (29,8%, 17 чел.). Напротив, у большинства пациентов (70,2%, 40 пациентов) туберкулез протекал совместно с иными оппортунистическими инфекциями, что, несомненно, являлось негативным предиктором наступления летального исхода. Наблюдается убедительное изменение соотношения между единственной и множественными оппортунистическими инфекциями в структуре окончательного диагноза больных ВИЧ-инфекцией на протяжении последнего десятилетия. Так, в работе В.И. Шахгильдяна и др., опубликованной в 2015 г., проанализированы данные 992 умерших больных, среди которых туберкулез только в 31% случаев сочетался с другими вторичными заболеваниями, такими как ЦМВИ, токсоплазмоз, ПЦП и др. [12]. Такая значительная разница между представляемыми нами данными и ранее полученными результатами может быть отражением нескольких процессов. Возможно, за прошедшее десятилетие отмечается тенденция к более тяжелому течению туберкулеза у ЛЖВ, связанная с высоким показателем «отрыва от лечения» как в отношении противотуберкулезной терапии, так и в отношении АРВТ. Дополнительным потенциальным фактором, определяющим более тяжелое течение ВИЧ-инфекции в 4В стадии, может быть старение популяции ЛЖВ. Так, в опубликованной работе средний возраст умерших был равен 35,3 лет, а в нашем исследовании — 42,0 года. Кроме того, данные наблюдения являются крайне чувствительными к методологии сбора информации и последующего формирования анализируемой когорты больных. В цитируемой работе был выполнен анализ летальных исходов, наступивших в стационаре, не осуществляющем лечение больных с туберкулезом, в отличие от представляемых нами результатов.

Спектр сочетаний ОИ среди умерших ВИЧ-ассоциированным туберкулезом также отличался от данных, представленных в работе В.И. Шахгильдяна и др., в которой было показано, что наиболее частыми ОИ среди умерших с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом были ЦМВИ (42,0%), токсоплазмоз (7,0%) и ПЦП (4,0%) [12]. Напротив, в нашей работе в группе 1 лидирующими ОИ были распространенный кандидоз (45,6%), ПЦП (26,3%) и генерализованная ЦМВИ (14,0%). Среди больных, имевших 2 или 3 ОИ, кандидоз пищевода являлся наиболее частой нозологической формой и наблюдался у 11 из 20 больных с 2 ОИ и у 11 из 14 больных с 3 ОИ.

В группе больных с 4 ОИ у всех пациентов была диагностирована генерализованная ЦМВИ в сочетании с иными нозологиями. В зависимости от числа ОИ у больных отмечена тенденция к увеличению числа развития нежелательных явлений на фоне приема АРВТ, которые приводили к временному прекращению лечения. Так, в группе 1 у больных с 1 или 2 ОИ остановка АРВТ была выполнена у 4 из 37 больных (10,8%), а среди пациентов с 3 и 4 ОИ — у 5 из 20 больных (25,0%).

Крайне важные данные были получены по результатам комиссионного разбора каждого случая для определения ведущего заболевания или нескольких заболеваний, сыгравших важнейшую роль в наступлении летального исхода. ВИЧ-ассоциированный туберкулез как доминирующая причина смерти был определен у 35 больных (61,4%) группы 1. Еще у 4 больных (7,0%) установлено сочетание текущего туберкулезного процесса и иных не ВИЧ-ассоциированных соматических заболеваний. Таким образом, туберкулез как единственная ОИ или в сочетании с иными не связанными с ВИЧ-инфекцией состояниями явился основным или комбинированным диагнозом у 39 больных, что составило 68,4% от всех анализируемых случаев. У 7 больных (12,3%) было определено, что ведущим диагнозом является сочетание нескольких ОИ, одной из которых был туберкулез. Также установлено, что в 9 случаях (15,8%) смерть наступила от прогрессирующих ОИ на фоне ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, а у 2 больных (3,5%) летальный исход последовал в результате прогрессии цирротической стадии хронического вирусного гепатита и онкологического процесса с обширным метастазированием. Туберкулез в этих случаях не сыграл значимую роль в танатогенезе. Полученные нами результаты о значимой роли туберкулеза в наступлении смерти только у 68,4% больных в когорте ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом интересно соотносить с данными многоцентрового исследования, опубликованного Фроловой О.П. и др. в 2021 г., в котором был проведен анализ случаев летальных исходов среди ВИЧ-инфицированных больных, взятых на учет в противотуберкулезных диспансерах в связи с туберкулезом [13]. В работе показано, что среди 223 умерших доля летальных исходов собственно от прогрессирования туберкулеза (42,1–50,0%) практически равна доле случаев наступления смерти от иных причин (50,0–57,9%), в которых туберкулез не сыграл решающей роли в наступлении летального исхода.

Заключение

Сочетание нескольких оппортунистических заболеваний установлено у большинства умерших больных туберкулезом в 4В стадии ВИЧ-

инфекции. Необходимость последовательного назначения лечения сначала оппортунистических инфекций, а затем АРВТ значительно влияет на сроки назначения последней. Высокий удельный вес коморбидной инфекционной и соматической патологии, наличие нескольких оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных больных являются неблагоприятными предикторами временной отмены АРВТ. Большинство умерших больных ранее получали, но прервали АРВТ, что свидетельствует о необходимости формирования системы комплексного индивидуального сопровождения пациентов ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Литература

1. Неотложность выбора: противодействие СПИДу на перепутье. Доклад ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИД 2024. Женева: Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу; 2024. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2024-unaids-global-aids-update-summary_ru.pdf, доступ 15/04/2025
2. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ. Информационный бюллетень № 48, Москва, 2024. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/11/hiv-infection-info-bulletin-48.pdf>, доступ 15/04/2025
3. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2023 г. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/09/spravka-vich-v-rossii-2023-god.pdf>, доступ 15/04/2025
4. Кравченко А.В., Ладная Н.Н., Козырина Н.В., Покровский В.В., Юрин О.Г., Соколова Е.В., Деметьева Л.А. Причины летальных исходов среди лиц, инфицированных ВИЧ, в Российской Федерации в 2008–2018 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020. Т. 10. №3. С. 63–69. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.63-9>
5. Шахгильдян В.И., Соколова Е.В., Юрин О.Г., Ладная Н.Н., Канестри В.Г. Определение случая СПИДа и причины летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020. Т. 10. № 3. С. 70–78. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.70-8>
6. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых», 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/79_2?ysclid=m6qhlh84hg287677202, доступ 15/04/2025
7. Мусатов В.Б., Яковлев А.А., Савченко М.А., Соколова О.И. Летальные исходы у ВИЧ-инфицированных больных, имеющих неопределяемую вирусную нагрузку на фоне антиретровирусной терапии // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017. № 4. С. 67–71.
8. Майорова С.О., Тюкалова А.И., Першин С.С., Малащенко Е.А., Яковлев А.А., Рахманова А.Г. Обзор летальных исходов в специализированном отделении ко-инфекции ВИЧ+туберкулез больницы Боткина в 2012–2013 гг. // Альманах «Инфекционные болезни-2014» / под общей ред. А.Г. Рахмановой, А.А. Яковлева. СПб.: Издательство ВВМ, 2014. С.102–106.
9. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, Madec Y, Marcy O, Chan S, Prak N, Kim C, Lak KK, Hak C, Dim B, Sin CI, Sun S, Guillard B, Sar B, Vong S, Fernandez M, Fox L, Delfraissy JF, Goldfeld AE; CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of

antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20;365(16):1471–81. doi: 10.1056/NEJMoa1013911;

10. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, Luetkemeyer AF, Hogg E, Rooney JF, Wu X, Hosenipour MC, Laloo U, Veloso VG, Some FF, Kumarasamy N, Padayatchi N, Santos BR, Reid S, Hakim J, Mohapi L, Mugenyi P, Sanchez J, Lama JR, Pape JW, Sanchez A, Asmelash A, Moko E, Sawe F, Andersen J, Sanne I; AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20;365(16):1482–91. doi: 10.1056/NEJMoa1013607

11. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афонина Л.Ю., Ермак Т.Н., Буравцова Е.В., Шахгильдян В.И., Козырина Н.В., Нарсия Р.С., Зиминова В.Н., Покровская А.В., Конов Д.С., Конов В.В., Голиусова М.А., Ефремова О.С., Попова А.А. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 6, приложение. С. 1–48.

12. Шахгильдян В.И., Ядрихинская М.С., Сафонова А.П., Домонова Э.А., Шипулина О.Ю., Альварес-Фигероа М.В., Долгова Е.А., Тишкевич О.А. Структура вторичных заболеваний и современные подходы к их лабораторной диагностике у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015, №1. С. 24–30

13. Фролова О.П., Бутыльченко О.В., Стаханов В.А., Ениленис И.И., Роменко М.А., Мартель И.И. Причины летальных исходов среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Национальное здравоохранение. 2021. № 2 (1). С. 59–62. <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.1.59-62>

References

1. Neotlozhnost' vy'bora: protivodejstvie SPIDu na pereput'e. Doklad YuNEJDS o global'noj e'pidemii SPID 2024. Zheneva: Ob`edinennaya programma Organizacii Ob`edinenny'x Nacij po VICH/SPIDu; 2024. Licenziya: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2024-unaids-global-aids-update-summary_ru.pdf, dostup 15/04/2025
2. Pokrovskij V.V., Lадnaya N.N., Sokolova E.V. VICH-INFЕКCIYA. Informacionny'j byulleten' № 48, Moskva, 2024. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/11/hiv-infection-info-bulletin-48.pdf>, dostup 15/04/2025
3. VICH-infekciya v Rossijskoj Federacii v 2023 g. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/09/spravka-vich-v-rossii-2023-god.pdf>, dostup 15/04/2025
4. Kravchenko A.V., Lадnaya N.N., Koz'y'rina N.V., Pokrovskij V.V., Yurin O.G., Sokolova E.V., Demet'eva L.A. Prichiny' letal'ny'x isxodov sredi licz, inficirovanny'x VICH, v Rossijskoj Federacii v 2008–2018 gg. // E'pidemiologiya i infekcionny'e bolezni. Aktual'ny'e voprosy'. 2020. T. 10. №3. С. 63-69. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.63-9>
5. Shaxgil'dyan V.I., Sokolova E.V., Yurin O.G., Lадnaya N.N., Kanestri V.G. Opredelenie sluchaya SPIDa i prichiny' letal'ny'x isxodov u bol'ny'x VICH-infekciej. // E'pidemiologiya i infekcionny'e bolezni. Aktual'ny'e voprosy'. 2020. T. 10. №3. Str. 70–78. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.70-8>
6. Klinicheskie rekomendacii «VICH-infekciya u vzrosly'x», 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/79_2?ysclid=m6qhlh84hg287677202, dostup 15/04/2025
7. Musatov V.B., Yakovlev A.A., Savchenko M.A., Sokolova O.I. Letal'ny'e isxody' u VICH-inficirovanny'x bol'ny'x, imey-

ushhix neopredelyaemuyu virusnuyu nagruzku na fone antiretrovirusnoj terapii // Infekcionny'e bolezni: novosti, mneniya, obucheniye. 2017. № 4. S. 67-71

8. Majorova S.O., Tyukalova A.I., Pershin S.S., Malashy-onkov E.A., Yakovlev A.A., Raxmanova A.G. Obzor letal'ny'x ishodov v specializirovannom otdelenii ko-infekcii VICH+tuberkulez bol'nicy Botkina v 2012-2013 gg. // Al'manax «Infekcionny'e bolezni-2014» / pod obshhej red. A.G.Raxmanovoj, A.A.Yakovleva. — SPb.: Izdatel'stvo VVM, 2014. — s.102-106.

9. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, Madec Y, Marcy O, Chan S, Prak N, Kim C, Lak KK, Hak C, Dim B, Sin CI, Sun S, Guillard B, Sar B, Vong S, Fernandez M, Fox L, Delfraissy JF, Goldfeld AE; CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. N Engl J Med. 2011 Oct 20;365(16):1471-81. doi: 10.1056/NEJMoa1013911;

10. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, Luetkemeyer AF, Hogg E, Rooney JF, Wu X, Hoseinipour MC, Lalloo U, Veloso VG, Some FF, Kumarasamy N, Padayatchi N, Santos BR, Reid S, Hakim J, Mohapi L, Mugenyi P, Sanchez J, Lama JR, Pape JW, Sanchez A, Asmelash A, Moko

E, Sawe F, Andersen J, Sanne I; AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. N Engl J Med. 2011 Oct 20;365(16):1482-91. doi: 10.1056/NEJMoa1013607

11. Pokrovskij V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Kanestri V.G., Afonina L.Yu., Ermak T.N., Burav-zova E.V., Shaxgil'dyan V.I., Kozy'rina N.V., Narsiya R.S., Zimina V.N., Pokrovskaya A.V., Konov D.S., Konov V.V., Goliusova M.A., Efremova O.S., Popova A.A. Protokoly' dispan-sernogo nablyudeniya i lecheniya bol'ny'x VICH-infekciej // E'pidemiologiya i infekcionny'e bolezni, 2012, №6, prilozhe-nie, s.1-48.

12. Shaxgil'dyan V.I., Yadrixinskaya M.S., Safonova A.P., Domonova E.A., Shipulina O.Yu., Al'vares-Figeroa M.V., Dol-gova E.A., Tishkevich O.A. Struktura vtorichny'x zabolevanij i sovremennyy'e poxody' k ix laboratornoj diagnostike u bol'ny'x VICH-infekciej // E'pidemiologiya i infekcionny'e bolezni. Aktual'nye voprosy'. 2015, №1., S. 24-30

13. Frolova O.P., Butyl'chenko O.V., Staxanov V.A., Enile-nis I.I., Romenko M.A., Martel' I.I. Prichiny' letal'ny'x ishodov sredi bol'ny'x tuberkulezom, sochetanny'm s VICH-infekciej // Nacional'noe zdravooxranenie. 2021; 2 (1): 59 — 62. <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.1.59-62>

Авторский коллектив:

Мусатов Владимир Борисович — заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры инфекционных болезней медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)660-42-42, e-mail: doctormusatov@gmail.com

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, заведующий кафедрой инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)670-78-78, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Жданов Константин Валерьевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета, директор научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)234-17-71, e-mail: zhdanovkv.vma@gmail.com

Соколова Ольга Игоревна — заведующая отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н., доцент; тел.: +7-921-352-58-84, e-mail: olgasokolova.md@gmail.com

Карнаухов Евгений Викторович — заведующий отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)660-60-06, e-mail: zhenya-vk@yandex.ru

Комарова Александра Яновна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры инфекционных болезней медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н., доцент; тел.: +7-921-988-69-45, e-mail: alexandra-yanovna@yandex.ru