

## ЛЕТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В КРУПНОМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОМ УЧРЕЖДЕНИИ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

И.Б. Викторова<sup>1</sup>, А.Л. Ханин<sup>1</sup>, В.Н. Зими́на<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новокузнецкий институт усовершенствования врачей – филиал Российской академии непрерывного профессионального образования, Новокузнецк, Россия

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

### Causes of death in HIV-infected patients in a large tuberculosis hospital of Kemerovo region

I. B. Viktorova<sup>1</sup>, A.L. Khanin<sup>1</sup>, V. N. Zimina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

<sup>2</sup>Russian University of Friendship of People, Moscow, Russia

#### Резюме

**Цель:** изучение структуры и причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и) в противотуберкулезном диспансере города Новокузнецка за 2016 г. (население 550 тыс. чел., около 2 % населения города инфицированы ВИЧ).

**Материалы и методы:** протоколы всех аутопсий случаев смерти больных ВИЧ-и (n=221), выполненных в 2016 г. в противотуберкулезном диспансере г. Новокузнецка.

**Результаты:** возраст умерших был  $37 \pm 6,9$  лет. Ко-инфекция ВИЧ-и/туберкулез (ТБ) была у 83,3 % больных (n=184), ВИЧ-и/ТБ в сочетании с другими тяжелыми соматическими или вторичными заболеваниями – у 10,4 % (n=23), нетуберкулезные заболевания – у 6,3 % (n=14). Впервые выявленный туберкулез был у 71,1 % (n=147), рецидивы – у 7,2 % (n=15), случаи хронического туберкулеза – у 21,7 % (n=45). Среди форм туберкулеза органов дыхания преобладал диссеминированный (83,1 %, n=172). Генерализованный туберкулез имел место в 87,0 % случаев (n=180), туберкулезный менингит – в 17,9 % (n=37). Люминесцентная микроскопия мокроты была положительной у 150 из 207 больных с туберкулезом (72,5 %), положительные посевы мокроты на плотные питательные среды – у 162 человек (78,3 %). Первичная множественная лекарственная устойчивость составила 60,7 % (в том числе первичная широкая лекарственная устойчивость – у 5,8 %). Другие вторичные инфекционные или злокачественные заболевания, повлиявшие на исход, имелись у 9,2 % больных с ВИЧ-и/ТБ (n=19) и у 78,7 % больных без туберкулеза (n=11). Сведения об уровне CD4 были у 68,8 % человек (n=152): медиана составила 75,5 кл/мкл. У 38,9 % умерших от новых случаев туберкулеза (n=46) ВИЧ-и была установлена впервые при выявлении туберкулеза. Антиретровирусная терапия проводилась только 13 % больных (n=29).

**Заключение:** необходима оптимизация подходов к выявлению ВИЧ-инфекции, раннему началу антитретровирусной терапии до развития incurable вторичных заболеваний, а также к комплексной профилактике ТБ.

**Ключевые слова:** летальность, ВИЧ-инфекция, туберкулез, ко-инфекция.

#### Abstract

**The aim was to study the causes of death in HIV patients in the Novokuznetsk tuberculosis dispensary in 2016 (population is 550 thousand people; about 2 % of population are HIV-positive).**

**Materials and methods:** Protocols of all autopsies of HIV-infected patients (n=221) performed in 2016 in the Novokuznetsk tuberculosis dispensary.

**Results:** The mean age of the deceased was  $37 \pm 6,9$  years. HIV and tuberculosis (TB) co-infection was in 83,3 % of patients (n=184), HIV/TB and other opportunistic or severe somatic diseases – in 10,4 % (n=23), non-tuberculous opportunistic diseases – in 6,3 % (n=14). The new tuberculosis cases were in 71,1 % (n=147), relapses – in 7,2 % (n=15), chronic tuberculosis cases – in 21,7 % of patients (n=45). Disseminated form prevailed among the cases of respiratory tuberculosis; generalized tuberculosis (3 and more localizations) occurred in 87,0 % (n=180), tuberculosis meningitis was found in 17,9 % (n=37). Positive fluorescent sputum microscopy was in 72,5 %, sputum cultures on Loewenstein-Jensen medium – in 78,3 % with HIV/TB. Primary multidrug resistance was detected in 60,7 % (including in 5,8 % of them with primary extensively drug resistance). Severe opportunistic infections or malignancies were in 9,2 % of HIV/TB (n=19) and in 78,7 % of non-TB patients (n=11). Data on the CD4 level was known in 68,8 % of cases (n=152): the median count was 75,5 cells/ $\mu$ l; 38,9 % of new TB cases (n=46) were diagnosed with HIV in time of TB detecting. Antiretroviral therapy was performed only 13 % of patients (n=29).

**Conclusion:** There is a need for the optimization of HIV detecting approaches and early initiation of antiretroviral therapy before the appearance of incurable opportunistic diseases, as well as for comprehensive TB prevention.

**Key words:** mortality, HIV, tuberculosis, co-infection.

## Введение

Кемеровская область (население 2,7 млн чел.) в течение нескольких лет удерживает лидирующие позиции по заболеваемости ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и). Так, по состоянию на 01.01.2017 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией в области составила 231,5 на 100 тыс. населения (6309 новых случаев), а кумулятивное число случаев ВИЧ-инфекции превысило 55 тысяч. Около 2% населения Кемеровской области инфицированы ВИЧ.

На протяжении ряда лет в г. Новокузнецке (население около 550 тыс. чел.) при общей тенденции к снижению заболеваемости туберкулезом (ТБ) (в динамике за период 2006–2016 гг. с 105,8/100 тыс. до 95,8/100 тыс. населения) наблюдается неуклонный рост новых случаев ко-инфекции (ВИЧ-и/ТБ): с 2006 по 2016 г. абсолютное число новых случаев ВИЧ-и/ТБ выросло более чем в 8 раз, а их доля к концу 2016 г. достигла 45% в структуре впервые выявленного туберкулеза.

Смертность от ТБ в городе также демонстрирует отчетливый тренд на снижение (с 21,4/100 тыс. в 2006 г. до 12,7/100 тыс. населения в 2016 г.). Однако такая ситуация ни в коей мере не отражает реального положения вещей, так как очевидно, что рост новых случаев ко-инфекции не может не вносить вклад в структуру летальных исходов, эпидемиологическую и демографическую ситуацию в целом. Так, на современном этапе регистрируется снижение случаев смерти от ТБ (шифр по МКБ-10 A15.-A.19) при неуклонном росте смертельных исходов от ТБ у лиц с ВИЧ-инфекцией (шифр по МКБ-10 B20.0 – болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции). При этом уже с 2013 г. число случаев смерти от ко-инфекции ВИЧ-и/ТБ абсолютных цифрах стало превышать число смертей от туберкулеза. Так, за период 2007–2016 гг. число случаев смерти от сочетанной патологии по г. Новокузнецку выросло более чем в 10 раз (с 22 случаев в 2007 г. до 229 случаев в 2016 г.) и к настоящему времени превышает количество смертей от ТБ в 3,3 раза.

**Цель исследования** – изучение структуры и причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и) в противотуберкулезном диспансере города Новокузнецка за 2016 г. (население 550 тыс. чел., около 2% населения города инфицированы ВИЧ).

## Материалы и методы

В 2016 г. (отчетный период с 19.12.2015 г. по 18.12.2016 г.) в противотуберкулезном диспансере г. Новокузнецка зарегистрированы 243 случая смерти пациентов с ВИЧ-инфекцией: в 2 случаях аутопсийного исследования не было, в 20 – по разным причинам вскрытие производилось в бюро су-

дебно-медицинской экспертизы, и протоколы патолого-анатомического исследования не могли быть изучены. В остальных случаях ( $n = 221$ ) вскрытие умерших пациентов с ВИЧ-инфекцией проводилось в Городском клиническом противотуберкулезном диспансере (стационарная мощность 600 коек). Протоколы аутопсий ( $n = 221$ ) послужили материалом настоящего исследования. Для изучения результатов микроскопии мокроты, посевов мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) и тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) I и II ряда использовали информацию централизованной электронной базы данных АСУ Баклаборатория.

Вид исследования: одноцентровое, ретроспективное, обсервационное.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft® Excel®, версия 14.4.6 (141106) и Statistica 6.0.

## Результаты и обсуждение

Возраст умерших был от 25 до 65 лет ( $37 \pm 6,9$  лет), при этом большинство были в возрасте 25–50 лет (97,3%,  $n = 215$ ). Среди умерших ( $n = 221$ ) преобладали мужчины – 74,2% ( $n = 164$ ), доля женщин составила 25,8% ( $n = 57$ ).

У 214 человек (96,8%) смерть наступила в стационарных отделениях противотуберкулезного диспансера, у остальных (3,2%,  $n = 7$ ) – дома. Госпитальная летальность больных ВИЧ-инфекцией в 2016 г. составила 29,9% (за указанный период в стационаре диспансера пролечены 715 больных с ВИЧ-инфекцией).

В абсолютном большинстве случаев (83,3%,  $n = 184$ ) причиной смерти стала ко-инфекция (ВИЧ-и/ТБ), у 10,4% ( $n = 23$ ) – ВИЧ-и/ТБ в сочетании с другими соматическими и/или вторичными заболеваниями, у 6,3% больных ( $n = 14$ ) причинами летального исхода стали нетуберкулезные заболевания. Таким образом, туберкулез имел место у 93,7% пациентов с ВИЧ-инфекцией ( $n = 207$ ).

### *Длительность пребывания умерших в стационаре*

Средний койко-день для всех умерших в стационаре ( $n = 214$ ) составил  $32,7 \pm 42,8$  (медиана 16 койко-дней). Большинство пациентов (89,1%,  $n = 197$ ), смерть которых наступила в стационаре, находились в противотуберкулезном учреждении не более 3 мес. (такова минимальная продолжительность интенсивной фазы лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза при ко-инфекции). Показательно, что 7,9% больных ( $n = 17$ ) провели в стационаре не более 1 суток, у 33,6% больных ( $n = 72$ ) смерть наступила в течение 2–10 дней, а у 21,9% ( $n = 47$ ) – в течение 11–30

дней с момента поступления. Таким образом, 136 из 214 больных с ВИЧ-инфекцией (63,5%) умерли в течение первого месяца госпитализации.

Длительность пребывания на койке была несколько меньше при нетуберкулезных вторичных заболеваниях ( $n = 14$ ), чем при ТБ ( $n = 184$ ) или при сочетании ТБ с другими вторичными заболеваниями ( $n = 23$ ): 17,6 против 33,4 и 37,6 койко-дней соответственно, однако статистических различий выявлено не было ( $p = 0,19$ ).

#### *Характеристика туберкулеза среди умерших лиц*

У большинства умерших случаи туберкулеза были выявлены впервые (IA группа диспансерного учета) ( $n = 147$ , 71,1%), пациенты с рецидивами ТБ (IB группа учета) составили 7,2% ( $n = 15$ ); хроническое течение ТБ с наблюдением во IIА подгруппе было у 37 (17,9%) и IIБ подгруппе учета – у 8 человек (3,9%).

Среди клинических форм туберкулеза органов дыхания преобладали диссеминированный ТБ ( $n = 172$ , 83,1%), фиброзно-кавернозный туберкулез ( $n = 15$ , 7,2%) и казеозная пневмония ( $n = 14$ , 6,8%); значительно реже имели место милиарный туберкулез ( $n = 2$ , 1%) и туберкулома ( $n = 2$ , 1%), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов ( $n = 1$ , 0,5%) и кавернозный туберкулез ( $n = 1$ , 0,5%). Важно подчеркнуть, что при ограниченных формах ТБ (туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов, туберкуломах и кавернозном ТБ) имелись другие заболевания (пневмоцистоз, ВИЧ-энцефалит, генерализованная саркома, расслаивающая аневризма аорты), которые сыграли ведущую роль в танатогенезе.

По данным аутопсийного исследования, легкие были поражены туберкулезом у всех больных, однако изолированный ТБ органов дыхания по данным аутопсийного исследования был только у 4 из 207 больных (1,9%). ТБ не более двух локализаций был у 23 человек (11,1%), в подавляющем же большинстве наблюдений имел место так называемый генерализованный ТБ с наличием трех и более локализаций (87,0%,  $n = 180$ ). Частота поражения различных органов представлена в таблице.

#### *Морфологический тип туберкулезного воспаления*

В большинстве случаев туберкулеза преобладал экссудативно-некротический тип тканевых реакций (35,3%,  $n = 73$ ), альтеративный тип реакций отмечен у 20,3% больных ( $n = 42$ ), альтеративно-экссудативный – у 19,3% ( $n = 40$ ), продуктивный тип воспаления был у 1,0% больных ( $n = 2$ ), продуктивно-экссудативный – у 1,0% ( $n = 2$ ) и экссудативный – в 1,0% случаев ( $n = 2$ ). У остальных пациентов (13,5%,  $n = 28$ ) сведения о преобладающем типе тканевых реакций в протоколе не были отражены.

#### *Бактериовыделение и лекарственная устойчивость МБТ*

Бактериовыделение по результатам люминесцентной микроскопии (ЛМ) мокроты и/или посевов на среду Левенштейна – Йенсена определялось у 169 из 207 пациентов с туберкулезом (81,6%); у 22 больных с ТБ (10,6%) бактериовыделения не было, еще у 16 человек (7,7%) сведения о результатах микроскопии и посевов в базе данных отсутствовали (в том числе и по причине кратковремен-

Таблица

**Частота ТБ различных локализаций среди умерших от ко-инфекции (ВИЧ-и/ТБ),  $n=207$**

№	Локализация туберкулеза	n	%
1	Легкие	207	100,0
2	Внутригрудные лимфатические узлы	198	95,7
3	Селезенка	151	72,9
4	Печень	122	58,9
5	Внутрибрюшные и забрюшинные лимфатические узлы	90	43,5
6	Почки	63	30,4
7	Оболочки головного мозга	37	17,9
8	Плевра	33	15,9
9	Кишечник	21	10,1
10	Брюшина	6	2,9
11	Головной мозг	4	1,9
12	Другие (ТБ предстательной железы, ТБ поджелудочной железы, ТБ забрюшинной клетчатки, ТБ спондилит и остит, ТБ женских половых органов, ТБ перикардит)	13	6,3

ности наблюдения пациента в противотуберкулезном диспансере).

Люминесцентная микроскопия мокроты была положительной у 150 из 207 больных с ТБ (72,5%), отрицательной – у 41 (19,8%), у остальных сведений об исследовании мазка мокроты в базе данных не было ( $n = 16$ , 7,7%). Положительные посевы мокроты на плотные питательные среды были у 162 человек (78,3%), отрицательные – у 28 (13,5%), у остальных 17 (8,2%) сведений о результатах бактериологического исследования мокроты не было. Таким образом, соотношение частоты обнаружения возбудителя в мокроте методом посева и методом люминесцентной микроскопии оказалось 1,1:1 (рис. 1).

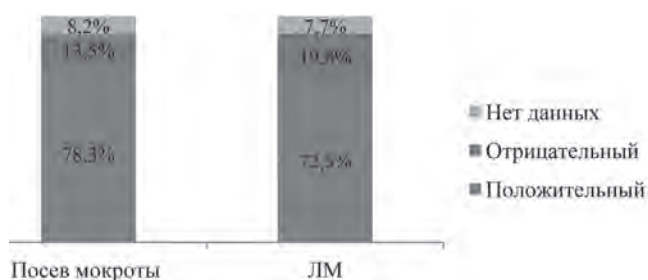


Рис. 1. Частота бактериовыделения среди умерших от ВИЧ-и/ТБ ( $n = 207$ ), %

Определение лекарственной чувствительности МБТ к ПТП I ряда методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах было выполнено в 63,8% случаях положительных посевов мокроты ( $n = 132$ ), остальным ( $n = 30$ ) ТЛЧ к ПТП I ряда не проводили (как правило, из-за смерти пациента к моменту получения роста культуры). Лекарственная чувствительность МБТ к ПТП I ряда была сохранена у 23,5% больных ( $n = 31$ ), устойчивость к изониазиду (+/- этамбутолу и/или стрептомицину) определялась у 7,6% больных ( $n = 10$ ), устойчивость к этамбутолу и/или стрептомицину – только у 2,3% больных ( $n = 3$ ), тогда как МЛУ была выявлена в 66,7% случаев (88 из 132 ТЛЧ к ПТП I ряда).

Лекарственная чувствительность к ПТП II ряда среди всех умерших была определена у 73 из 88 больных с МЛУ (82,9%). Чувствительность МБТ к препаратам резерва была сохранена у 31 больного (50,7%), широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ выявлена у 9 больных (12,3%), пред-ШЛУ (устойчивость к инъекционным препаратам или офлоксацину) имела место у 19 больных (26,0%), устойчивость к другим ПТП II ряда (кроме пред-ШЛУ и ШЛУ) определялась у 8 человек (11,0%).

Молекулярно-генетический метод (МГМ) исследования мокроты (Хpert МТВ/Rif) использован

у 33 пациентов (31 больному с ТБ и 2 – с нетуберкулезным поражением при дифференциальной диагностике). Среди больных ТБ ( $n = 31$ ) ДНК МБТ была обнаружена в 27 случаях (87,1%). Лекарственная устойчивость к рифампицину выявлена у 21 больного (77,8% от числа всех положительных результатов МГМ). У 11 пациентов впоследствии были получены ТЛЧ к ПТП I ряда с наличием МЛУ МБТ, у 7 человек ТЛЧ не выполняли из-за отрицательных посевов, у трех больных ТЛЧ показал сохраненную лекарственную чувствительность к препаратам основного ряда, т.е. оказался дискордантным по отношению к Хpert МТВ/Rif.

Среди впервые выявленных больных ТБ ( $n = 147$ ) положительные посевы мокроты получены у 111 человек (75,5%), исследование чувствительности к ПТП I ряда на плотных питательных средах проведено 84 из 111 больных (75,7%); МЛУ была выявлена в 51 случае (60,7% от всех тестируемых) (рис. 2), в том числе у трех – ШЛУ МБТ (5,8% от числа больных с МЛУ).



Рис. 2. Распределение результатов тестирования лекарственной чувствительности к ПТП I ряда среди впервые выявленных больных ТБ ( $n = 84$ )

Еще у 7 человек МЛУ была диагностирована на основании результатов Хpert МТВ/Rif (впоследствии у них были получены положительные посевы, но ТЛЧ на плотных средах не проводили из-за смерти пациентов к моменту получения результатов посевов).

#### Коморбидность (туберкулез, ВИЧ-инфекция, другие заболевания)

У 10,4% пациентов ( $n = 23$ ) с ВИЧ-и/ТБ имелись другие (нетуберкулезные) заболевания, в том числе вторичные ( $n = 19$ ), которые оказали влияние на исход. Так, в пяти случаях имело место поражение центральной нервной системы: подострый энцефалит ( $n = 4$ ) и вирусный менингит неуточненной этиологии ( $n = 1$ ); у 5 больных, помимо ТБ, имелись онкологические заболевания: висцеральная форма саркомы Капоши ( $n = 3$ ), генерализованная саркома ( $n = 1$ ) и лимфома ( $n = 1$ ). У 9 пациентов были инфекции нижних дыхательных путей: долевые и субтотальные бактериальные пневмонии ( $n = 4$ ),

пневмоцистная пневмония ( $n=5$ ). Среди прочих заболеваний были цирроз печени ( $n=2$ ), идиопатический миокардит ( $n=2$ ) и расслаивающая аневризма аорты со сдавлением трахеи и органов средостения ( $n=1$ ).

#### Нетуберкулезные заболевания и ВИЧ-инфекция

У 6,3% больных с ВИЧ-инфекцией ( $n=14$ ), умерших в противотуберкулезной службе, диагностированы нетуберкулезные заболевания, которые и привели к смерти (туберкулеза у этих пациентов не оказалось). Структура этих заболеваний была следующей: первичная множественная лейкоэнцефалопатия была у 1 пациента (7,1%), онкологические заболевания – у 5 (35,7%) (висцеральная форма саркомы Капоши ( $n=1$ ), лимфома ( $n=1$ ), рак легкого ( $n=1$ ), рак предстательной железы ( $n=1$ ) и рак печени ( $n=1$ )). Инфекционные заболевания были установлены у 5 больных (35,7%): пневмоцистная пневмония – у 2, сочетание пневмоцистоза и цитомегаловирусной инфекции – у 1, тяжелые распространенные бактериальные пневмонии – у 2 человек. У 3 больных причинами смерти в отсутствие ТБ стали цирроз печени ( $n=1$ ), алкогольная висцеропатия ( $n=1$ ) и тяжелая ХОБЛ ( $n=1$ ). В случаях нетуберкулезной патологии пациенты были госпитализированы в противотуберкулезный стационар из общелечебной сети для дифференциальной диагностики в связи с наличием клинко-рентгенологических проявлений, подозрительных на туберкулез.

Анамнестические сведения о злоупотреблении алкоголем были у 17,6% больных ( $n=39$ ), о парентеральном употреблении наркотических веществ – у 63,4% ( $n=140$ ), об употреблении алкоголя и инъекционном введении наркотических веществ – у 2,7% ( $n=6$ ); соматические заболевания (ХОБЛ, сахарный диабет) имелись в 4 случаях (1,8%). Морфологические признаки гепатита разной степени выраженности определялись при аутопсии у 75,6% пациентов ( $n=167$ ). Лишь 14,5% больных ( $n=32$ ) не имели сопутствующих заболеваний.

#### Сведения о ВИЧ-инфекции среди умерших лиц

Данные о сроках диагностики ВИЧ-инфекции имелись у 170 из 207 человек с ВИЧ-и/ТБ (82,1%): ВИЧ-и у них была выявлена в разные годы (с 2000 по 2016 г.).

Среди впервые выявленных больных туберкулезом ( $n=147$ ) сведения о давности установления ВИЧ-и были у 118 человек (80,3%): годы выявления ВИЧ-и варьировали от 2000 до 2016 г. Показательно, что у 38,9% умерших впервые выявленных больных ( $n=46$ ) ВИЧ-инфекция была обнаружена в 2014–2016 гг., т.е. в предполагаемый период выявления туберкулеза. Таким образом, более трети

пациентов узнали о заболевании ВИЧ-инфекцией при установлении диагноза ТБ.

Информация об уровне CD4 лимфоцитов имела у 152 из 221 человек (68,8%); показатели CD4 были в диапазоне от 1 до 924 кл./мкл, медиана CD4 лимфоцитов составила 75,5 кл./мкл. У 92,7% ( $n=141$ ) больных CD4 были  $\leq 350$  кл./мкл, а у 38,2% ( $n=58$ )  $\leq 50$  кл./мкл (рис. 3).

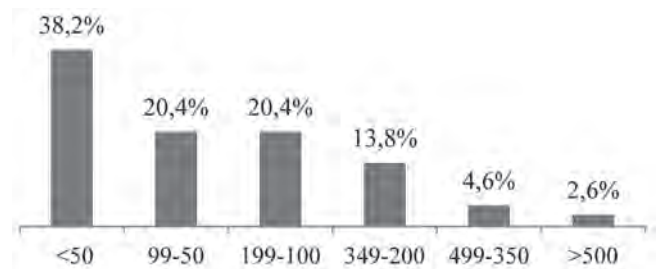


Рис. 3. Распределение умерших больных с ВИЧ-инфекцией ( $n=152$ ) в зависимости от показателей CD4-лимфоцитов (кл./мкл)

При изучении показателей количества CD4-лимфоцитов среди впервые выявленных больных ТБ было выявлено, что выраженная иммуносупрессия определялась не только в тех случаях, когда обе инфекции (ВИЧ-и и ТБ) были диагностированы практически одновременно ( $n=28$ ), но и среди тех, у кого ВИЧ-и была установлена до развития ТБ ( $n=50$ ). Так, медиана количества CD4-лимфоцитов у вновь диагностированных при выявлении ТБ была 81 кл./мкл ( $132,2 \pm 160,2$  кл./мкл, 5 – 585 кл./мкл), а среди лиц с ранее установленной ВИЧ-и – 57 кл./мкл ( $91,76 \pm 99,17$  кл./мкл, 4 – 407 кл./мкл) ( $p=0,17$ ).

Медиана CD4 среди тех больных, у кого смерть наступила в первые 3 мес. пребывания в стационаре ( $n=193$ ) была почти вдвое ниже, чем среди умерших в более поздние сроки или дома ( $n=25$ ): 73 кл./мкл ( $120 \pm 147,7$  кл./мкл) против 120 кл./мкл ( $151,4 \pm 147,1$  кл./мкл), однако статистических различий при сравнении выявлено не было ( $p=0,32$ ).

Ожидаемо ниже были показатели CD4-лимфоцитов среди больных диссеминированным и милиарным туберкулезом ( $n=120$ ; медиана 64,5 кл./мкл;  $104,3 \pm 113,1$  кл./мкл.), чем таковые у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом ( $n=13$ ; медиана 261 кл./мкл;  $312,8 \pm 288,1$  кл./мкл) ( $p<0,001$ ).

#### Антиретровирусная терапия (АРВТ)

В исследуемой группе АРВТ получали только 13% пациентов ( $n=29$ ), остальным (87%,  $n=192$ ) АРВТ не проводилась по разным причинам, основными из которых были кратковременность пребывания в стационаре и длительное референтное

исследование крови на ВИЧ-инфекцию у вновь диагностированных больных (очевидно, что АРВТ не может быть начата без подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции и взятия пациента на учет в Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями). Медиана CD4 среди получавших АРВТ была 140 кл./мкл ( $n=25$ ;  $157\pm 150$  кл./мкл), среди тех, кто ее не получал, — 72 кл./мкл ( $n=127$ ;  $117\pm 146,2$  кл./мкл) ( $p=0,218$ ).

Важно отметить, что среди больных ТБ и выраженной иммуносупрессией ( $CD4 < 50$  кл./мкл) ( $n=54$ ) (категория пациентов, кому АРВТ показана в максимально ранние сроки от начала противотуберкулезной терапии) АРВТ проводилась только в 6 случаях (11,1% от числа тех, кому АРВТ показана в первые две недели от начала лечения туберкулеза).

В настоящее время туберкулез у пациентов с ВИЧ-инфекцией стал одной из важнейших проблем общественного здравоохранения в нашей стране [1]. Данные настоящего исследования, проведенного в регионе с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, показали, что большинство пациентов с ВИЧ-инфекцией, умерших в учреждении противотуберкулезной службы города, были лицами трудоспособного возраста (средний возраст  $37\pm 6,9$  лет), имели впервые диагностированный ТБ (71,1%), смертельный исход у большинства больных наступал во время основного курса лечения ТБ.

Анализ результатов аутопсий показал, что в подавляющем большинстве случаев (87,0%) смерть наступала от генерализованного ТБ с наличием от 3 до 8 различных локализаций; ТБ центральной нервной системы (локализация туберкулеза с максимально неблагоприятным прогнозом) встретился у 17,9% больных. Практически у каждого 10-го больного туберкулезом (9,2%) имелись тяжелые вторичные инфекционные и некурабельные онкологические заболевания, повлиявшие на исход. Абсолютное большинство пациентов (83,7%) при жизни злоупотребляли алкоголем или употребляли внутривенно наркотические вещества.

Средние сроки госпитализации среди умерших составили немногим более месяца ( $32,7\pm 42,8$  дней, медиана 16 дней), что также характеризует распространенность и тяжесть туберкулеза и/или других заболеваний в исследуемой группе.

Важно отметить, что частота обнаружения возбудителя в мокроте методом люминесцентной микроскопии была 72,5%, методом посева — 78,3%, МГМ — 87,1%, что косвенно свидетельствует об отсутствии сложностей верификации туберкулеза [2] у подавляющего большинства больных при использовании существующего алгоритма микробиологической диагностики [3]. Уровень МЛУ МБТ оказался колоссально высоким: 66,7% — среди всех умерших с ко-инфекцией, 60,7% — среди впервые выявленных больных ТБ.

Обращает на себя внимание, что у 38,9% умерших впервые выявленных больных туберкулезом диагноз ВИЧ-инфекции был впервые установлен в противотуберкулезном учреждении при выявлении вторичного заболевания — туберкулеза; а среди пациентов с ранее установленной ВИЧ-инфекцией медиана CD4 составила 57 кл./мкл.

Известно, что адекватная АРВТ является самым мощным средством профилактики вторичных заболеваний у пациентов с любым иммунным статусом, а максимально раннее начало АРВТ больным ко-инфекцией и количеством CD4  $< 50$  кл./мкл улучшает прогноз и выживаемость [4, 5]. В нашем исследовании абсолютное большинство больных имели выраженную ВИЧ-индуцированную иммуносупрессию (медиана CD4 в исследуемой группе была 75,5 кл./мкл), почти у 40% больных была иммуносупрессия со снижением CD4  $\leq 50$  кл./мкл. При этом АРВТ проводилась только у 13,1% пациентов; кроме того, будучи кратковременной, она не повлияла на исходы (показательно, что медиана CD4 среди получавших АРВТ была лишь 144 кл./мкл).

### Заключение

Таким образом, сложившаяся к настоящему времени ситуация с ВИЧ-и/ТБ вызывает крайнюю обеспокоенность. Очевидно, что без оптимизации подходов к выявлению ВИЧ-инфекции и раннему началу АРВТ до развития инкурабельных вторичных заболеваний, а также комплексной профилактики ТБ у больных ВИЧ-инфекцией уменьшения летальных исходов достичь не удастся.

### Литература

1. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни лёгких. — 2017. — № 3. — С. 13–19.
2. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. — [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2015/rec8.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec8.pdf)
3. Campos L.C., Rocha M. V. V., Willers D. M. C. et al. Characteristics of Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis (TB) in a Region with High TB and HIV Prevalence // PLOS ONE. 2016. 11(1): e0147933
4. Uthman O.A., Okwundu C., Gbenga K. et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. // Ann Intern Med. 2015. 163(1):32-9.
5. Yan S., Chen L., Wu W. et al. Early versus Delayed Antiretroviral Therapy for HIV and Tuberculosis Co-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // PLoS ONE. 2015. 10(5): e0127645.

### References

1. Nechaeva O.B. Jepidemičeskaja situacija po tuberkulezu sredi lic s ViCh-infekciej v Rossijskoj Federaciji // Tuberkuljoz i bolezni ljogkih. — 2017. — №3. — С. 13-19.

2. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po organizacii i provedeniju mikrobiologicheskoi i molekularno-geneticheskoi diagnostiki uberkuleza [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2015/rec8.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec8.pdf)

3. Campos L.C., Rocha M. V. V., Willers D. M. C. et al. Characteristics of Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis (TB) in a Region with High TB and HIV Prevalence // PLOS ONE. 2016. 11(1): e0147933

4. Uthman O.A., Okwundu C., Gbenga K. et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. //Ann Intern Med. 2015. 163(1):32-9.

5. Yan S., Chen L., Wu W. et al. Early versus Delayed Antiretroviral Therapy for HIV and Tuberculosis Co-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials//PLoS ONE. 2015. 10(5): e0127645.

---

*Авторский коллектив:*

*Викторова Ирина Борисовна* — доцент кафедры фтизиопульмонологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала Российской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н.; тел./факс: 8(3843)45-42-19, e-mail: irinaviktoroff@mail.ru

*Ханин Аркадий Лейбович* — заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала Российской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н., профессор; тел./факс: 8(3843)45-42-19, e-mail: prof.khanin@yandex.ru

*Зимина Вера Николаевна* — профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов, д.м.н.; тел./факс: 8(495)365-25-33, e-mail: vera-zim@yandex.ru