

Оценка влияния клинических аспектов течения сочетанной патологии (ВИЧ-инфекция и туберкулез) на распространение микобактерий туберкулеза в очагах, как одного из основных факторов риска инфекции

Асманова М. А.

преподаватель, кафедра эпидемиологии, микробиологии и вирусологии

Лукьяненко Н. В.

д.м.н., профессор, кафедра эпидемиологии, микробиологии и вирусологии

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Барнаул, Россия

Автор для корреспонденции: Асманова Мария Андреевна; **e-mail:** latmaria@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение: в статье представлен анализ состояния иммунной системы ВИЧ инфицированных пациентов больных туберкулезом, частота рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных на фоне недостаточности профилактической терапии против ВИЧ-инфекции и туберкулеза. **Цель:** Оценка влияния клинических аспектов течения сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулез) на распространение бактериовыделения микобактерий туберкулеза, как одного из основных факторов риска инфекции в очагах. **Материалы и методы:** проведен сравнительный анализ бактериовыделения микобактерий туберкулеза среди больных сочетанной патологией (туберкулезом и ВИЧ) (основная группа): определение количества клеток CD4-лимфоцитов и выделения микобактерий туберкулеза (n=100). Изучено количество рецидивов туберкулеза в основной группе (100 пациентов) и группе сравнения (больные туберкулезом) – 100 пациентов. В работе использованы описательно-оценочные эпидемиологические методы исследований. В проведении анализа использовался расчет абсолютных и относительных показателей, вычисления критерия достоверности различия (p), ошибки репрезентативности ($\pm m$), проведен расчет доверительных интервалов (ДИ) методом Вильсона с 95% доверительным интервалом. Статистический анализ проводился с помощью программы Microsoft Excel и Statistica 12.0. **Результаты** свидетельствовали: о влиянии клинического течения у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией характеризуемого иммунодефицитным состоянием, наличием стадий 4Б и 4В ВИЧ-инфекции (65,0% (95% ДИ:55;74)) и рецидивирующим течением туберкулеза у 25% на частоту выделения МБТ в 1,4 раза выше, чем при туберкулезе и являющимся одним из основных факторов риска инфекции в очагах.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, сочетанная патология, бактериовыделение

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-4-40-47

Для цитирования: Асманова М. А., Лукьяненко Н. В. Оценка влияния клинических аспектов течения сочетанной патологии (ВИЧ-инфекция и туберкулез) на распространение микобактерий туберкулеза в очагах, как одного из основных факторов риска инфекции. *Медицина* 2021; 9(4): 40-47.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с 2006 г. и по настоящее время наблюдается широкое распространение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. Сложившаяся ситуация обусловлена высоким риском заболевания туберкулезом ВИЧ-позитивных лиц, который в 100 выше, чем у ВИЧ-негативных [1,2,3,4,6]. Среди ВИЧ-позитивных лиц с положительными кожными туберкулиновыми пробами ежегодный риск заболевания туберкулезом составляет 7-10% [1,4,5]. Беспрецедентный рост заболеваемости сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулез) сопровождается высокой летальностью, риск которой возрастает в 2 раза, чем у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Наличие выделения МБТ у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом является одним из определяющих факторов риска заражения контактных в очагах [1,4,5].

Все вышеуказанное замедляет темпы достижения целевых ориентиров ВОЗ по ликвидации туберкулеза к 2050 г. в тех европейских странах, где сегодня зарегистрирован низкий уровень заболеваемости туберкулезом, но в ее структуре значительное место занимает сочетанная патология [6,7]. Эти аспекты препятствуют снижению заболеваемости в странах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом.

В связи с этим представляется актуальным и своевременным изучение влияния клинических аспектов течения сочетанной патологии туберкулезом и ВИЧ на распространение бактериовыделения микобактерий туберкулеза, как одного из основных факторов риска инфекции в очагах.

Цель исследования

Оценка влияния клинических аспектов течения сочетанной патологии (ВИЧ-инфекция и туберкулез) на распространение бактериовыделения микобактерий туберкулеза, как одного из основных факторов риска инфекции в очагах.

Задачи исследования

1. Изучить распространение бактериовыделения микобактерий туберкулеза среди больных сочетанной патологией (туберкулезом и ВИЧ) в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.

2. Провести анализ состояния иммунной системы ВИЧ инфицированных пациентов больных туберкулезом (определение уровня CD4-лимфоцитов), охвата их профилактическим лечением.
3. Провести анализ частоты возникновения рецидивов у больных туберкулезом и с сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулез).
4. Оценить влияние клинических аспектов течения сочетанной патологии (ВИЧ-инфекция и туберкулез) на распространение бактериовыделения микобактерий туберкулеза, как одного из основных факторов риска инфекции в очагах.

Материалы и методы исследования

Материалами исследования послужили результаты клинических лабораторных исследований материала, отобранного в 2017-2019 гг. КГБУЗ «Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом», а также результаты лабораторных микробиологических исследований материала, отобранного в 2017-2019 гг. КГБУЗ «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер».

За изучаемый период были проведены исследования клинического материала от больных сочетанной патологией (туберкулезом и ВИЧ) (основная группа): определение количества клеток CD4-лимфоцитов и выделения микобактерий туберкулеза (n=100). Изучено количество рецидивов туберкулеза в основной группе (100 пациентов) и группе сравнения (больные туберкулезом) – 100 пациентов.

В работе использованы описательно-оценочные эпидемиологические методы исследований. В проведении анализа использовался расчет абсолютных и относительных показателей, вычисления критерия достоверности различия (p), ошибки репрезентативности ($\pm m$), проведен расчет доверительных интервалов (ДИ) методом Вильсона с 95% доверительным интервалом. Статистический анализ проводился с помощью программы Microsoft Excel и Statistica 12.0.

Результаты и их обсуждение

Изучение распределения источников инфекции в очагах в соответствии со стадией клинического течения сочетанной патологии в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции (Таблица 1) показало, что преобладали пациенты со стадией ВИЧ инфекции 4Б – 61,0% (95% ДИ: 51;70). Удельный вес больных со стадиями 3 лат. и 4А составил соответственно – 14,0% (95% ДИ:8,5;22) и 18,0% (95% ДИ:12;27). Доля лиц с бактериовыделением микобактерий туберкулеза составила – 55% (95% ДИ:45;64).

Таблица 1. Распространение бактериовыделения МБТ среди больных сочетанной патологией (туберкулезом и ВИЧ) основной группы в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции

Стадия ВИЧ-инфекции	Всего (n= 100)					
	Колич. больных		в т.ч. МБТ+			
	абс. число	%	в т.ч. абс. число	Доля МБТ+	ДИ (95%)	
					Нижний предел	Верхний предел
Стадия не установлена	3	3	2	0,667	0.2077	0.9385
3 лат.	14	14	5	0,357	0.1634	0.6123
4А	18	18	9	0,5	0.2903	0.7097
4Б	61	61	36	0,59	0.465	0.7047
4В	4	4	3	0,75	0.3006	0.9544
Итого	100	100	55	0,55	0.4524	0.6439

Среди изучаемой группы больных наибольший показатель бактериовыделения МБТ был у пациентов в 4В стадии – 75,0% (95% ДИ: 30;95), минимальный наблюдается среди больных с 3 лат. стадией ВИЧ-инфекции 35,7% (95% ДИ: 16;61). Сравнение полученных данных 55% (95% ДИ: 45;64) с отчетной формой Ф.33 «Сведения о больных туберкулезом» (41.3%) за 2017 г по Алтайскому краю свидетельствовало о более низких показателях в последней (на 13,7%).

Состояние иммунной системы ВИЧ инфицированных пациентов больных туберкулезом на основании определения количества CD4-лимфоцитов в крови изучено у 90 человек, что составило 90,0% (95% ДИ: 83;94) пациентов (Таблица 2).

Таблица 2. Результаты анализа состояния иммунной системы ВИЧ инфицированных пациентов больных туберкулезом (определение уровня CD4-лимфоцитов)

Результаты исследования уровня CD4-лимфоцитов	Всего (n= 100)					
	Колич. больных		Количество пролеченных профилактически против ВИЧ			
	абс. число	%	абс. число	Доля пролеч.	ДИ (95%)	
					Нижний предел	Верхний предел
1-100	16	17,8	12	0,75	0.505	0.8982
100-200	17	18,9	13	0,765	0.5274	0.9044
200-300	20	22,2	13	0,65	0.4329	0.8188
300-400	11	12,2	6	0,545	0.2801	0.7873
400-500	11	12,2	5	0,4545	0.2127	0.7199
500-600	3	3,3	2	0,667	0.2077	0.9385
600-700	1	1,1	1	1	0.2065	1
700-800	7	7,8	5	0,714	0.3589	0.9178
800-900	3	3,3	1	0,333	0.0615	0.7923
900-1000	1	1,1	-	-	-	-
Итого	90	100	58	64,4	0.5415	0.7355

*из них минимально – 5 клеток, максимально 930

Среди обследованных больных удельный вес пациентов с количеством лимфоцитов CD4 менее 400 клеток составил 71,1% (64 пациента) (95% ДИ:61;79). Наиболее многочисленной группой больных была группа с показателем 200-300 клеток (22,2% (95% ДИ:15;32)). Удельный вес пролеченных больных (получающих профилактическую терапию против ВИЧ-инфекции) среди изучаемых групп имел тенденцию к росту по отношению к 2017 г. в 1,9 раза и составил в 2019 г. – 64,4% (95% ДИ: 54;74). Доля пациентов, получивших противотуберкулезную терапию, составила 85,9%.

Чрезвычайно важным фактором риска заболеваний контактных в очагах являлось наличие и частота рецидивов у больных (Таблица 3).

Таблица 3. Результаты анализа рецидивов у больных туберкулезом среди больных основной группы и согласно статистическим отчетным формам

Количество во больных	Рецидивы течения туберкулеза в основной группе			Рецидивы течения туберкулеза по данным статистических форм							
				Ф-8				Ф-33			
	абс. число	%	ϕ m	абс. число	Показатель на 100 чел.			абс. число	Показатель на 100 чел.		
					%	ϕ m	p		%	ϕ m	p
100	25	25	4,3	448	18,9	4,35	0,2	330	13,9	3,73	0,37

Согласно данным отчетной формы № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» за 2017 г по Алтайскому краю, доля пациентов с рецидивом туберкулеза составил 18,9% ϕ 4,35. Тот же показатель согласно статистической отчетной формы № 33 «Сведения о больных туберкулезом» составил 13,9% ϕ 3,73. Количество рецидивов в основной исследуемой группе (25% (95% ДИ:17,5;34) было выше в 1,8 раза, чем согласно ф. 33. и на 6,1% выше данного показателя в ф.8.

Среди пациентов с рецидивирующим течением болезни, доля больных с выделением микобактерий туберкулеза, согласно статистической отчетной форме № 8, составила 42,4%. Среди основной группы из 25 человек с рецидивами, МБТ+ у 17, что составило 68%, (p=0,025).

Сравнение количества рецидивов среди больных с сочетанной патологией (туберкулез и ВИЧ-инфекция) свидетельствовало об их большем количестве (в 1,4 раза), чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

Клиническое течение у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией характеризуемое иммунодефицитным состоянием (количество лимфоцитов CD4 менее 400 клеток (71,1% (95% ДИ:61;79)), наличием стадий 4Б и 4В ВИЧ-инфекции (65,0 (95% ДИ:55;74)) определяло рецидивы туберкулеза у 25% (95% ДИ:17,5;34). На фоне недостаточной

профилактической терапии против ВИЧ-инфекции (64,4%) и противотуберкулезной терапии (85,9%) это обеспечило в 1,4 раза ($p < 0,001$) более высокий удельный вес выделения МБТ (68,0%) среди этой группы пациентов против больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции и могло являться одним из основных факторов риска источников инфекции в очагах. Получена сильная прямая корреляционная связи между рецидивирующим течением туберкулеза и выделением МБТ ($r = -0,89$; $p < 0,001$).

Выводы

1. Среди больных с сочетанной патологией (туберкулез и ВИЧ-инфекция) доля лиц с бактериовыделением микобактерий туберкулеза составила – 55% (95% ДИ: 45;64), с максимальным вкладом пациентов со стадией ВИЧ-инфекции – 4Б – 61,0% (95% ДИ: 51;70).
2. Удельный вес пролеченных больных (получающих профилактическую терапию против ВИЧ) среди изучаемых групп, имеет тенденцию к росту в 1,9 раза, однако ниже целевого показателя (90,0%). Доля пациентов, получивших противотуберкулезную терапию, также недостаточна и составила 85,9%.
3. Сравнение количества рецидивов среди больных с сочетанной патологией (туберкулез и ВИЧ-инфекция) свидетельствовало об их большем в 1,4 раза количестве, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции.
4. Клиническое течение у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией характеризуемое иммунодефицитным состоянием, наличием стадий 4Б и 4В ВИЧ-инфекции (65,0 (95% ДИ:55;74)) и рецидивирующим течением туберкулеза у 25% (95% ДИ:17,5;34) определяет частоту выделения МБТ в 1,4 раза выше, чем при туберкулезе и является одним из основных факторов риска инфекции в очагах. Получена сильная прямая корреляционная связь между рецидивирующим течением туберкулеза у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и частотой выделения МБТ ($r = -0,89$; $p < 0,001$).

Литература

1. Цыбикова Э.Б., Пунга В.В., Русакова Л.И. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России: статистика и взаимосвязи. *Туберкулез и болезни легких* 2018; 96 (12): 9-17.
2. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2018; 96 (8): 15-24. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24
3. Фролова О.П. Профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Методические рекомендации. М: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2014. 36с.

4. Snider D.E., Poper W.L. The new tuberculosis. *New Engl. J Med* 1992; 326 (10): 703-5. doi: 10.1056/NEJM199203053261011
5. Пунга В. В., Цыбикова Э. Б., Якимова М. А., Измайлова Т. В. Результаты лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Социальные аспекты здоровья населения* 2017; (53): 12.
6. Белякова Н.В., Фролова О.П., Золотарева Л.В., Новоселова О.А. Анализ состояния заболеваемости туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией (на примере пяти областей Центрального федерального округа). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2010; (5): 54-59.
7. Равильоне М.К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких* 2016; 94 (11):7-15. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15

Assessment of the Effect of Clinical Aspects of the Course of Combined Pathology (HIV Infection and Tuberculosis) on the Spread of Mycobacteria of Tuberculosis in Foci, as One of the Main Risk Factors for Infection

Asmanova M. A.

Lecturer, Chair for Epidemiology, Microbiology and Virology

Lukyanenko N. V.

Doctor of Medicine, Professor, Chair for Epidemiology, Microbiology and Virology

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Corresponding author: *Asmanova Maria; e-mail: latmaria@mail.ru*

Funding. *The study had no sponsorship.*

Conflict of interest. *None declared.*

Abstract

Introduction: The article presents an analysis of the state of the immune system of HIV-infected patients with tuberculosis, the rate of recurrence of tuberculosis in HIV-infected people against the background of insufficient preventive therapy against HIV-infection and tuberculosis. **Aim:** To assess the effect of clinical aspects of the course of combined pathology (HIV infection and tuberculosis) on the spread of isolation of bacteria of tuberculosis mycobacteria as one of the main risk factors for infection in foci. **Materials and methods:** comparative analysis of isolation of bacteria of tuberculosis mycobacteria among patients with combined pathology (tuberculosis and HIV) was carried out (main group): determination of CD4 lymphocyte cell number and isolation of tuberculosis mycobacteria (n = 100). The number of TB recurrences in the main group (100 patients) and comparison group (TB patients) – 100 patients were studied. Data processing was carried out using the calculation of intensive and extensive indicators, the calculation of the standard error of the average (m). Statistical analysis was performed using Microsoft Excel. **The results testified:** the impact of the clinical course in tuberculosis patients with HIV infection characterized by an immunodeficiency condition, the presence of stages of 4B and 4V HIV infection (65,0 (95% RI:55;74)) and the recurrent course of tuberculosis in 25% (95% RI:17,5;34) is 1.4 times higher than in tuberculosis and is one of the main risk factors for infection in foci.

Keywords: tuberculosis, HIV-infection, combined pathology, isolation of bacteria

References

1. Tsybikova E.B., Punga V.V., Rusakova L.I. Tuberkulez, sochetannyy s VICH-infektsiyey, v Rossii: statistika i vzaimosvyazi. [Tuberculosis, combined with HIV infection, in Russia: statistics and interconnections.] *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung disease]* 2018; (12): 9-17. (In Russ.)
2. Nechaeva O.B. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii. [Tuberculosis epidemic in Russia.] *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung disease]* 2018; 96 (8): 15-24. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24 (In Russ.)
3. Frolova O.P. Profilaktika tuberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiyey. Metodicheskie rekomendatsii. [Prevention of tuberculosis in patients with HIV infection. Methodological recommendations.] Moscow: GBOU VPO RNIMU im. N.I. Pirogova Minzdrava Rossii, 2014. 36 p. (In Russ.)
4. Snider D.E., Poper W.L. The new tuberculosis. *New Engl.J Med* 1992; (10): 703-5. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24
5. Punga V.V., Tsybikova E.B., Yakimova M.A., Izmaylova T.V. Rezul'taty lecheniya bol'nykh tuberkulezom, sochetannym s VICH-infektsiyey. [Outcomes of TB patients combined with HIV infection.] *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social aspects of public health]* 2017; (53): 12. (In Russ.)
6. Belyakova N.V., Frolova O.P., Zolotareva L.V., Novoselova O.A. Analiz sostoyaniya zaboлеваemosti tuberkulezom sredi bol'nykh VICH-infektsiyey (na primere pyati oblastey Tsentral'nogo federal'nogo okruga). [Analysis of tuberculosis incidence among patients with HIV infection (using the example of five regions of the Central Federal District).] *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccine Prophylaxis]* 2010; (5): 54-59. (In Russ.)
7. Ravil'one M.K., Korobitsyn A.A. Likvidatsiya tuberkuleza – novaya strategiya VOZ v eru tseley ustoychivogo razvitiya, vklad Rossiyskoy Federatsii. [The elimination of tuberculosis is a new strategy of WHO in the era of sustainable development goals, the contribution of the Russian Federation.] *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung disease]* 2016;(11):7-15. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15 (In Russ.)