

Факторы риска неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом

Иванова О.Г.¹, Мордык А.В.¹, Краснова Е.И.²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Risk factors for unfavorable outcome of the disease in patients with HIV-associated tuberculosis

Ivanova O.G.¹, Mordyk A.V.¹, Krasnova E.I.²

¹Omsk State Medical University

²Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

С целью выявления факторов риска неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом проведено исследование, в котором приняли участие 459 пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом: основную группу (ОГ) составили 248 пациентов с неблагоприятным исходом заболевания (186 мужчин и 62 женщины, средний возраст 35.0 ± 1.5 года), группу сравнения (ГС) — 211 пациентов с благоприятным исходом (160 мужчин и 51 женщина, средний возраст — 37.0 ± 2.3 года). Для оценки факторов риска рассчитывали отношение шансов и 95% доверительный интервал в модуле бинарной логистической регрессии.

Выявлены статистически значимые факторы риска неблагоприятного исхода туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: 1) связанные с особенностями течения туберкулезного процесса — наличие распространенного, с поражением 2 и более долей легких, двустороннего туберкулезного процесса, с распадом легочной ткани и выделением микобактерии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, генерализация туберкулеза с поражением 2 и более органов; 2) связанные с особенностями течения ВИЧ-инфекции — наличие клинических признаков иммунодефицита, развернутой клинической картины ВЭБ (вирус Эпштейна — Барр)-инфекции, величина вирусной нагрузки более 100 000 РНК копий ВИЧ/мл; 3) преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза, отказ от антиретровирусной терапии; 4) величина индекса коморбидности Charlson > 8 баллов. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости пересмотра имеющихся алгоритмов ведения пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом с учетом выявленных факторов риска неблагоприятного исхода заболевания.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, факторы риска, неблагоприятный исход.

ABSTRACT

To identify risk factor for unfavorable outcome of the disease in patients with HIV-associated tuberculosis the study including 459 cases of HIV-associated tuberculosis was conducted: 248 cases with an unfavorable outcome of the disease constituted the main group (MG) (186 males and 62 females, mean age 35.0 ± 1.5 years), the comparison group (CG) — 211 cases with a favorable outcome (160 males and 51 females; mean age — 37.0 ± 2.3 years). To assess the risk factors, the odds ratio (OR) and the 95% confidence interval in the binary logistic regression module were calculated.

The statistically significant risk factors for the unfavorable outcome of tuberculosis in HIV-infected patients are revealed: 1) risk factors associated with the peculiarities of the tubercular process — the presence of a widely extended, with the damage of two lung lobes and more, bilateral tubercular process, with lung tissue patholysis and the shedding of multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis to anti-tuberculous drugs, the generalization of tuberculosis with the

Поступила 04.06.2019
Принята 15.06.2019

*Автор, ответственный за переписку
Иванова Ольга Георгиевна: ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
E-mail: olga-ivanova1969@mail.ru

Received 04.06.2019
Accepted 15.06.2019

*Corresponding author
Ivanova Olga Georgiyevna: Omsk State Medical University, 12, Lenina Str., Omsk, 644099, Russia.
E-mail: olga-ivanova1969@mail.ru

lesion of 2 organs and more; 2) risk factors associated with characteristics of the course of HIV infection — the presence of immunodeficiency clinical signs, a comprehensive clinical picture of EBV (Epstein — Barr virus) infection, the intensity of the viral load is over 100 000 RNA copies HIV/ml, 3) a pre-term cessation of chemotherapy for tuberculosis, refusal of antiretroviral therapy, 4) Charlson comorbidity index > 8 points. The obtained results are the evidence of the need to reconsider the existing algorithms for the management of HIV-associated tuberculosis co-infected patients in terms of the identified risk factors for an unfavorable outcome of the disease.

Keywords: tuberculosis, HIV infection, HIV-associated tuberculosis, risk factors, unfavorable outcome.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез по-прежнему является ведущей инфекционной болезнью, с которой связаны серьезные экономические последствия [1]. В течение последних 10 лет в результате внедрения новых методов выявления и диагностики туберкулеза, а также совершенствования стандартов лечения заболевания в России удалось достигнуть снижения величин основных показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу [2–6]. Однако, по мнению ведущих экспертов противотуберкулезной службы, особенностями современной эпидемической обстановки по туберкулезу, позволяющими прогнозировать новый виток эпидемии заболевания, являются рост пораженности населения ВИЧ-инфекцией и увеличение удельного веса туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ и ШЛУ соответственно) в контингенте противотуберкулезных диспансеров [3, 6, 7]. Согласно данным государственной системы мониторинга, в России эффективность лечения больных с МЛУ микобактерии туберкулеза (МБТ) составляет 48 %, с ШЛУ — 28 % [6, 7].

Число зарегистрированных смертей больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и от ВИЧ-инфекции с проявлениями микобактериальной инфекции (B20.0 и B20.7) составляет почти половину числа смертей, причиной которых был туберкулез [1, 7]. Эффективность лечения больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом — 56 %, без ВИЧ-инфекции — 84.2 %, смертность — 23.4 и 4.8 % соответственно [7]. Эффективность лечения рецидивов туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и без таковой равна 47.4 и 68.4 % соответственно; смертность — 22.8 и 10.8 % соответственно [7].

На данном этапе развития эпидемии ВИЧ-инфекции с сохраняющейся высокой летальностью, несмотря на применение высокоактивной антиретровирусной терапии (АРВТ), возникает необходимость выработки новых подходов к оказанию медицинской помощи больным, расширения лекарственного обеспечения для лечения

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) continues to be the dominant infectious disease involving the serious economic consequences [1]. For last 10 years one has managed to attain the decrease of key indicator values defining the tuberculosis epidemiological situation as a result of new methods of tuberculosis reveal and diagnostics implementation as well as the improvement of treatment standards in Russia [2–6]. However, in the opinion of leading antituberculosis service experts the characteristics of the present-day epidemic tuberculosis situation permitting the predicting of a new epidemic turn of the disease are the growth of HIV infection incidence of the population and the increase of specific weight of tuberculosis with multiple and wide drug resistance of the causative agent (MDR and WDR respectively) in the cohort of TB dispensaries [3, 6, 7]. According to the official data of the public monitoring system the treatment efficiency of the patients with MDR of mycobacterium tuberculosis (MBT) is 48%, with WDR it is 28% in Russia [6, 7].

The number of the recorded HIV-associated tuberculosis deaths and those of HIV infection with mycobacterial infection manifestations (B20.0 and B20.7) makes up nearly the half of death number caused by tuberculosis [1, 7]. The treatment efficiency of the incidence persons with HIV-associated tuberculosis is 56%, without HIV infection that is 84.2%, the mortality rate is 23.4 and 4.8% respectively [7]. The treatment efficiency of the HIV-associated tuberculosis recurrences and without that one is 47.4 and 68.4% respectively; the mortality rate is 22.8 and 10.8% respectively [7].

At this stage of HIV infection epidemic progress with the preserved high mortality rate in spite of the antiretroviral therapy (ARVT) application the necessity of new method of medical care delivery elaboration, the extension of pharmaceutical benefits for the treatment of comorbid conditions and the improvement of the life quality arises.

коморбидных состояний и улучшения качества жизни пациента.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление факторов риска неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом для повышения эффективности лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое ретроспективное сравнительное исследование, в которое включены 459 случаев ВИЧ-ассоциированного туберкулеза: основную группу (ОГ) составили 248 больных с неблагоприятным исходом заболевания, группу сравнения (ГС) — 211 больных с благоприятным исходом. Критериями включения были: возраст пациента от 18 до 60 лет, лечение в стационаре, наличие подтвержденного диагноза активного туберкулеза, ВИЧ-инфекции, информированного согласия пациента или его законных представителей на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: возраст моложе 18 лет и старше 60 лет, отсутствие информированного согласия пациента или его законных представителей на участие в исследовании, отказ от участия в исследовании.

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу и возрасту: в основной группе было 186 (75.0 %) мужчин и 62 (25.0 %) женщины, средний возраст 35.0 ± 1.5 года; в группе сравнения — 160 (75.8 %) мужчин и 51 (24.2 %) женщина ($\chi^2 = 0.04$; $p = 0.842$); средний возраст — 37.0 ± 2.3 года ($\chi^2 = 0.73$; $p = 0.467$).

У 54 (21.2 %) пациентов ОГ и у 22 (10.4 %) в ГС туберкулезный процесс был генерализованным, с поражением 2 и более органов ($\chi^2 = 10.63$; $p = 0.002$), изолированный туберкулез органов дыхания выявлен у 198 (79.9 %) и 187 (88.6 %) пациентов ($\chi^2 = 6.509$; $p = 0.011$) соответственно, изолированный внелегочный туберкулез — у 3 (1.2 %) и 10 (4.7 %) пациентов соответственно ($\chi^2 = 5.161$; $p = 0.024$).

В структуре клинических форм туберкулеза как в ОГ, так и в ГС преобладал инфильтративный туберкулез легких, составивший 122 (49.2 %) и 143 (67.8 %) случая соответственно ($\chi^2 = 16.127$; $p < 0.001$). Диссеминированный туберкулез легких был выявлен у 39 (15.7 %) и 35 (16.6 %) больных ($\chi^2 = 2.326$; $p = 0.128$) соответственно, казеозная пневмония — у 11 (4.4 %) и 4 (1.9 %) ($\chi^2 = 2.326$; $p = 0.128$) соответственно, фиброзно-кавернозный туберкулез — у 53 (21.4 %) пациентов ОГ, милиарный туберкулез — у 11 и 3 больных

AIM OF THE RESEARCH

To identify the risk factors for an unfavorable outcome of the disease in patients with HIV-associated tuberculosis for the treatment efficiency increase.

MATERIALS AND METHODS

An open retrospective comparative study was conducted, 459 cases of HIV-associated tuberculosis were included: the main group (MG) was 248 cases with an unfavorable outcome of the disease, the comparison group (CG) — 211 cases with a favorable outcome. The inclusion criteria were the patient's age 18–60 years, hospital therapy, the presence of verified diagnosis of active tuberculosis, HIV infection, patient's or his legal representatives' consent form for the trial participation. The criteria for exclusion were the age under 18 and above 60 years, the absence of patient's or his legal representatives' consent form for the trial participation, patient's trial participation refusal.

Patients in both groups were compared against the gender and age: the main group included 186 (75.0%) males and 62 (25.0%) females, mean age was 35.0 ± 1.5 years; the comparison group included 160 (75.8%) males and 51 (24.2%) females ($\chi^2 = 0.04$; $p = 0.842$); mean age was 37.0 ± 2.3 years ($\chi^2 = 0.73$; $p = 0.467$).

In 54 (21.2%) patients from the main group and in 22 (10.4%) from the comparison group the tubercular process was generalized with the lesion of 2 organs and more ($\chi^2 = 10.63$; $p = 0.002$), isolated tuberculosis of the respiratory organs was revealed in 198 (79.9%) and 187 (88.6%) patients ($\chi^2 = 6.509$; $p = 0.011$) respectively, isolated extrapulmonary tuberculosis was diagnosed in 3 (1.2%) and 10 (4.7%) patients respectively ($\chi^2 = 5.161$; $p = 0.024$).

In the pattern of clinical forms of tuberculosis both in MG and CG infiltrative pulmonary tuberculosis prevailed constituting 122 (49.2%) and 143 (67.8%) cases respectively ($\chi^2 = 16.127$; $p < 0.001$). Disseminated pulmonary tuberculosis was revealed in 39 (15.7%) and 35 (16.6%) patients ($\chi^2 = 2.326$; $p = 0.128$) respectively, caseous pneumonia was diagnosed in 11 (4.4%) and 4 (1.9%) ($\chi^2 = 2.326$; $p = 0.128$) respectively, fibrous cavernous tuberculosis was revealed in 53 (21.4%) patients in MG, miliary tuberculosis was diagnosed in 11 and 3 patients respectively. Other clinical forms of tuberculosis occurred more rarely. The widespread processes with the lesion of two lung lobes and more were observed in 163 (65.7%) pa-

соответственно. Остальные клинические формы туберкулеза встречались реже. Распространенные процессы с поражением 2 и более долей легких наблюдали у 163 (65.7 %) больных в ОГ и у 88 (41.7 %) — в ГС ($\chi^2 = 26.53$; $p < 0.001$). Двусторонним процесс был у 165 (66.5 %) и 87 (41.2 %) пациентов соответственно ($\chi^2 = 29.47$; $p < 0.001$). Распад легочной ткани был подтвержден у 173 (69.8 %) больных в ОГ и у 80 (37.9 %) — в ГС ($\chi^2 = 46.73$; $p < 0.001$). Бактериовыделение установлено у 140 (56.5 %) пациентов в ОГ и у 82 (38.9 %) — в ГС ($\chi^2 = 14.123$; $p < 0.001$). Множественная лекарственная устойчивость зарегистрирована у 111 (44.7 %) пациентов ОГ и у 58 (27.5 %) — в ГС ($\chi^2 = 14.62$; $p = 0.002$).

Сопутствующие заболевания имели 236 (95.2 %) больных в ОГ и 192 (90.9 %) — в ГС ($\chi^2 = 3.14$; $p = 0.08$). Наиболее часто выявляли вирусные гепатиты В и С — у 181 (72.9 %) и 164 (77.7 %) ($\chi^2 = 1.37$; $p = 0.08$) пациентов соответственно, хроническую обструктивную болезнь легких — у 35 (14.1 %) и 19 (9.0 %) ($\chi^2 = 2.87$; $p = 0.09$) пациентов соответственно, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — у 17 (6.9 %) и 14 (6.6 %) пациентов соответственно ($\chi^2 = 0.009$; $p = 0.926$) соответственно.

Активными потребителями инъекционных наркотиков были 98 (39.5 %) пациентов в ОГ и 68 (32.2 %) — в ГС ($\chi^2 = 2.62$; $p = 0.106$).

Всем пациентам проведено клиническое, лабораторное, рентгенологическое, иммунологическое исследование. Бактериологическая диагностика проводилась методами люминесцентной микроскопии, микроскопии по Цилю — Нельсону, а также культуральным методом. Лекарственную устойчивость МБТ определяли с помощью непрямого метода абсолютных концентраций [8]. Всем пациентам был рассчитан индекс коморбидности по Charlson [9].

Лабораторные методы включали: клинический, биохимический анализ крови, мочи ежемесячно. Иммунологические исследования были проведены в иммунологической лаборатории БУЗ ОО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» г. Омска на проточном цитометре Facs Canto II. Иммунологическое обследование включало: определение количественного уровня субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови (CD_3 , CD_4 , CD_8), иммунорегуляторного индекса (ИРИ).

Лечение больных в группах на всех этапах исследования осуществляли согласно стандартным режимам химиотерапии туберкулеза (на основании основных положений Федеральных

tients in MG and in 88 (41.7%) patients in CG ($\chi^2 = 26.53$; $p < 0.001$). Bilateral tubercular process was in 165 (66.5%) and 87 (41.2%) patients respectively ($\chi^2 = 29.47$; $p < 0.001$). Lung tissue patholysis was confirmed in 173 (69.8%) patients in MG and in 80 (37.9%) patients in CG ($\chi^2 = 46.73$; $p < 0.001$). The shedding of mycobacteria was determined in 140 (56.5%) patients in MG and in 82 (38.9%) patients in CG ($\chi^2 = 14.123$; $p < 0.001$). Multidrug-resistance to anti-tuberculosis drugs was recorded in 111 (44.7%) patients in MG and in 58 (27.5%) patients in CG ($\chi^2 = 14.62$; $p = 0.002$).

236 (95.2%) patients in MG and 192 (90.9%) patients in CG ($\chi^2 = 3.14$; $p = 0.08$) had the accompanying diseases. Most often B and C hepatitis was revealed in 181 (72.9%) and 164 (77.7%) ($\chi^2 = 1.37$; $p = 0.08$) patients respectively, chronic obstructive pulmonary disease was diagnosed in 35 (14.1%) and 19 (9.0 %) ($\chi^2 = 2.87$; $p = 0.09$) patients respectively, gastric and duodenal ulcers were revealed in 17 (6.9%) and 14 (6.6%) patients respectively ($\chi^2 = 0.009$; $p = 0.926$).

Active the injection drugs users were 98 (39.5%) patients in MG and 68 (32.2%) patients in CG ($\chi^2 = 2.62$; $p = 0.106$).

Clinical, laboratory, imaging, immunological tests were done for every patient. Bacteriological diagnostics were performed by the method of luminescent microscopy, microscopy by Ziehl — Neelson staining, and also by the cultural method. MBT drug-resistance as determined by means of indirect method of absolute concentrations [8]. Charlson comorbidity index was calculated for all the patients [9].

Laboratory tests were a clinical one, complete blood chemistry panel, urinalysis done monthly. Immunologic investigations were performed in the immunologic laboratory of Center for AIDS and Infectious Diseases Prevention and Control using “Facs Canto II” flow cytometer. Immunologic investigation consisted of the evaluation of T-lymphocyte subpopulation count in the peripheral blood (CD_3 , CD_4 , CD_8), immunoregulatory index (IRI).

The patients in the groups received treatment according to the standard regulations for tuberculosis chemotherapy (on the grounds of the basic regulations of Federal Clinical References on Pulmonary Tuberculosis Diagnostics and Treatment, 2014; Federal Clinical References on Pulmonary Tuberculosis with Multiple and Wide Drug Resistance of the Causative Agent Diagnostics and Treat-

клинических рекомендаций по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания, 2014; Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой устойчивостью возбудителя, 2015) на фоне патогенетической (инфузионная, десенсибилизирующая, витамины, гепатопротекторы) и симптоматической терапии [10, 11]. Лечение по схеме I режима химиотерапии туберкулеза получали 107 (43.1 %) пациентов ОГ и 98 (46.4 %) пациентов ГС ($\chi^2 = 0.502$; $p = 0.479$), по II режиму — 33 (13.3 %) ОГ и 25 (11.8 %) ГС ($\chi^2 = 0.220$; $p = 0.640$), по III режиму — 40 (46.1 %) ОГ и 38 (18.0 %) ГС ($\chi^2 = 0.286$; $p = 0.593$), IV режим был назначен 34 (13.7 %) пациентам ОГ и 56 (26.5 %) ГС ($\chi^2 = 11.91$; $p < 0.001$), индивидуальная схема лечения применялась для 34 пациентов ОГ (13.7 %) и 2 (0.9 %) ГС ($\chi^2 = 25.69$; $p < 0.001$). Нежелательные побочные реакции химиотерапии туберкулеза зарегистрированы у 32 (12.9 %) больных в ОГ и у 28 (13.4 %) — в ГС ($\chi^2 = 0.019$; $p = 0.908$). Преждевременное прекращение курса химиотерапии зафиксировано у 138 (55.6 %) пациентов ОГ и у 25 (11.8 %) — в ГС ($\chi^2 = 95.49$; $p < 0.001$).

Исход заболевания считали неблагоприятным при отсутствии динамики в результате проведенного лечения: сохраняющемся бактериовыделении для случаев с бацилловыделением, отсутствием клинико-рентгенологической динамики для случаев без бактериовыделения, отсутствием клинического эффекта при внеторакальных локализациях туберкулеза (160 случаев), летальном исходе (86 случаев), прогрессировании туберкулезного процесса на фоне лечения (2 случая). Исход расценивали как благоприятный, если у пациентов в результате лечения наблюдались прекращение бактериовыделения, положительная клинико-рентгенологическая картина для случаев без бактериовыделения и внелегочных процессов.

Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики (вычисление средних значений и их стандартных ошибок при нормальном распределении, *Me*, интерквартильный интервал (IQI) — при распределении, отличном от нормального). При сравнении качественных переменных в группах использовали критерий χ^2 Пирсона. При наличии наблюдаемых частот ≤ 10 рассчитывали χ^2 с поправкой Йейтса, если наблюдаемых частот было менее 5 — точный тест Фишера (ТТФ) для таблиц сопряженности 2×2 . Для сравнения величин параметрических количественных переменных использовали парный критерий Стьюдента, непараметрических количественных пере-

ment, 2015) against a background of pathogenetic therapy (infusional and desensitizing therapy, vitamins, hepatoprotectors) and symptomatic therapy at all the stages of the study [10, 11]. The treatment according to the regimen I of tuberculosis chemotherapy regulation was received by 107 (43.1%) patients in MG and 98 (46.4%) patients in CG ($\chi^2 = 0.502$; $p = 0.479$), according to the regimen II — 33 (13.3%) patients in MG and 25 (11.8%) patients in CG ($\chi^2 = 0.220$; $p = 0.640$), according to the regimen III — 40 (46.1%) patients in MG and 38 (18.0%) patients in CG ($\chi^2 = 0.286$; $p = 0.593$), the regimen IV was prescribed to 34 (13.7%) patients in MG and 56 (26.5%) patients in CG ($\chi^2 = 11.91$; $p < 0.001$), individual treatment regimen was applied for 34 patients in MG (13.7%) and 2 (0.9%) patients in CG ($\chi^2 = 25.69$; $p < 0.001$). Undesirable side reactions of tuberculosis chemotherapy were recorded in 32 (12.9%) patients in MG and in 28 (13.4%) patients in CG ($\chi^2 = 0.019$; $p = 0.908$). Untimely cessation of chemotherapy treatment was registered in 138 (55.6%) patients in MG and in 25 (11.8%) patients in CG ($\chi^2 = 95.49$; $p < 0.001$).

The disease outcome was considered to be unfavorable in the absence thereof any dynamics following a conducted treatment: the retaining bacterioexcretion for the cases with elimination of bacilli, the absence of clinicoroentgenological dynamics for the cases lacking bacterioexcretion, the lack of clinical effect in the presence of extra-thoracic tuberculosis localizations (160 cases), lethal outcome (2 cases), and the progressing of tubercular process against a background of the therapy (2 cases). The outcome was considered to be favorable if bacterioexcretion termination, a positive clinicoroentgenological picture for the cases without bacterioexcretion and extra-pulmonary processes as a consequence of the treatment were observed in the patients.

For the analysis and evaluation of the findings we used standard methods of the descriptive statistics (averaging and its standard errors at normal distribution, *Me*, interquartile interval (IQI) at distribution differing from normal). When comparing the qualitative variables in the groups Pearson's χ^2 criterion was used. In the presence of observed frequencies ≤ 10 we calculated χ^2 with Yates' correction, if there were under 5 observed frequencies, we applied Fisher's test (FT) for the contingency tables 2×2 . Two-sided Student's test was used for the comparing of parametric qualitative variable values, Mann — Whitney U-test was used

менных — *U*-критерий Манна — Уитни. Для вероятностной оценки факторов риска рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) в модуле бинарной логистической регрессии. Различия считали достоверными при $p < 0.05$. При величине ОШ более 1 и $p < 0.05$ фактор риска считали статистически значимым. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Biostat, STATISTICA 8.0 для персональных компьютеров [12–14].

Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, Корея, октябрь 2008 г.) с учетом пояснительных записок к параграфам 29 (Вашингтон, 2002 г.) и 30 (Токио, 2004 г.). План исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как в основной группе, так и в группе сравнения наблюдали случаи, когда стадия ВИЧ-инфекции не была уточнена ввиду незавершенного по различным причинам обследования: в основной группе таковые встречались почти в 3 раза чаще — 26 (10.5 %) против 10 (4.7 %) ($\chi^2 = 3.205$; $p = 0.023$). Из числа случаев с завершённым обследованием 2А стадия ВИЧ-инфекции зарегистрирована у 15 пациентов ОГ (6.1 %) и 10 (4.7 %) ГС ($\chi^2 = 0.379$; $p = 0.538$), 2Б стадия — у 24 (9.7 %) ОГ и 7 (3.3 %) ГС ($\chi^2 = 2.32$; $p = 0.007$), 2В стадия — у 13 (5.2 %) ОГ и 27 (12.8 %) ГС ($\chi^2 = 8.18$; $p = 0.005$), 3-я стадия — у 36 (14.5 %) ОГ и 46 (21.8 %) ГС ($\chi^2 = 4.123$; $p = 0.039$); 4А стадия — у 83 (33.5 %) ОГ и 87 (41.2 %) ГС ($\chi^2 = 2.947$; $p = 0.087$), 4Б стадия — у 44 (17.7 %) ОГ и 23 (10.9 %) ГС ($\chi^2 = 4.28$; $p = 0.039$), 4В стадия ВИЧ-инфекции — у 7 пациентов ОГ и 4 ГС. Клинические признаки иммунодефицита (гнойничковые поражения кожи и подкожной клетчатки, грибковые заболевания, дефицит массы тела) наблюдали у 193 (77.8 %) пациентов ОГ и у 126 (59.7 %) — в ГС ($\chi^2 = 17.63$; $p < 0.001$). Сепсис выявлен у 9 пациентов ОГ и у 4 — в ГС.

Показатели иммунограммы на момент поступления в стационар у пациентов обследованных групп представлены в табл. 1.

Снижение иммунорегуляторного индекса отмечено у 94.7 % пациентов основной группы и 92.5 % группы сравнения ($p = 0.641$). При анализе величины ИРИ в анализируемых группах удалось выявить статистически значимое отличие: снижение уровня ИРИ до величин менее 0.2 харак-

for nonparametric qualitative variables. For probable evaluation of risk factors the odds ratio (OR) and the 95% confidence interval (CI) in the binary logistic regression module were calculated. Differences were considered to be reliable at $p < 0.05$. OR value over 1 and $p < 0.05$, risk factor was considered statistically significant. Statistical treatment of the findings was done with the application of “Biostat”, STATISTICA 8.0 program package for PC [12–14].

The study was conducted in compliance with regulations of WMA Helsinki Declaration (Seoul, South Korea, October, 2008) in terms of the Explanatory Notes to paragraph 29 (Washington, 2002) and 30 (Tokyo, 2004). The research design was approved by Ethical Committee of Omsk State Medical University.

RESULTS AND DISCUSSION

Both in the main and comparison groups the cases with nonspecified HIV infection stage were observed, in view of the fact that the investigation has not been completed for different reasons: in the main group such cases occurred three times more often — 26 (10.5%) versus 10 (4.7%) ($\chi^2 = 3.205$; $p = 0.023$). From the list of cases with complete investigation HIV infection 2A stage was recorded in 15 patients in MG (6.1%) and 10 (4.7%) patients in CG ($\chi^2 = 0.379$; $p = 0.538$), 2B stage in 24 patients (9.7%) in MG and 7 (3.3%) patients in CG ($\chi^2 = 2.32$; $p = 0.007$), 2V stage in 13 patients (5.2%) in MG and 27 (12.8%) patients in CG ($\chi^2 = 8.18$; $p = 0.005$), 3rd stage in 36 patients (14.5%) in MG and 46 (21.8%) patients in CG ($\chi^2 = 4.123$; $p = 0.039$); 4A stage in 83 patients (33.5%) in MG and 87 (41.2%) patients in CG ($\chi^2 = 2.947$; $p = 0.087$), 4B stage in 44 patients (17.7%) in MG and 23 (10.9%) patients in CG ($\chi^2 = 4.28$; $p = 0.039$), HIV infection 4V stage in 7 patients in MG and 4 patients in CG. Clinical signs of immunodeficiency (impetiginous skin and subcutaneous cellular tissue lesions, fungal diseases, body mass deficiency) were observed in 193 (77.8%) patients in MG and in 126 (59.7%) patients in CG ($\chi^2 = 17.63$; $p < 0.001$). Sepsis was revealed in 9 patients in MG and in 4 patients in CG.

Immunogramme index numbers at the date of hospital admission in patients of the studied groups are presented in Table 1.

The decrease of immunoregulatory index is noted in 94.7% patients of the main group and in 92.5% patients of the comparison group ($p = 0.641$). When analyzing IRI values in stud-

Таблица 1. Показатели иммунограммы на момент начала химиотерапии туберкулеза
Table 1. Immunogramme index numbers at the date of tuberculosis chemotherapy onset

Признак / Indicator	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group	χ^2	<i>p</i>
ИРИ (норма 1–2.5), абс. (%): IRI (standard 1–2.5), abc. (%):				
<0.2	39 (25.7)	13 (12.1)	7.141	0.008
<0.5	39 (25.7)	27 (25.2)	0.006	0.939
<0.7	22 (14.5)	23 (21.6)	2.157	0.142
<1.0	44 (28.8)	36 (33.6)	0.649	0.421
1.0–2.5	8 (5.3)	8 (7.5)	0.218*	0.641
всего обследовано / investigated in total	152 (100)	107 (100)	—	—
Уровень CD ₄ , абс. (%) / CD ₄ count, abc. (%):				
<100	30 (18.3)	13 (10.7)	2.536	0.111
100–200	33 (20.1)	16 (13.3)	1.868	0.172
200–400	45 (27.4)	41 (33.8)	1.084	0.298
>400	56 (34.2)	51 (42.2)	1.576	0.209
всего обследовано / investigated in total	164 (100)	121 (100)	—	—
Вирусная нагрузка, РНК копий ВИЧ/мл: Viral load, HIV RNA copies/ml:				
<20 000	42 (27.8)	47 (41.9)	5.136	0.023
20 000–100 000	17 (11.3)	18 (16.1)	0.908	0.341
>100 000	92 (60.9)	47 (42.0)	8.896	0.003
всего обследовано / investigated in total	151 (100)	112 (100)	—	—

* χ^2 с поправкой Йейтса.
 χ^2 with Yates' correction.

терно для 25.7 % больных основной группы против 12.1 % — в группе сравнения ($p = 0.008$). При оценке уровня CD₄-лимфоцитов у пациентов обследованных групп статистически значимых отличий не выявлено ($p = 0.107$). Величина вирусной нагрузки более 100 тыс. копий/мл до начала терапии в группе с неблагоприятными исходами встречалась на 18.9 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0.003$); напротив: вирусная нагрузка менее 20 000 копий/мл — на 14.1 % чаще в группе с благоприятными исходами ($p = 0.023$). В диапазоне показателя вирусной нагрузки 20 000–100 000 копий/мл в обследованных группах статистически значимых отличий не выявлено ($p = 0.341$).

Опportunистические инфекции с развернутой клинической картиной заболевания выявлены у 52 (20.9 %) пациентов в ОГ и у 27 (12.8 %) — в ГС ($\chi^2 = 5.34$; $p = 0.021$). При этом активная ВЭБ (вирус Эпштейна — Барр)-инфекция зарегистрирована у 30 (12.1 %) больных в ОГ и у 8 (3.8 %) — в ГС (χ^2 с поправкой Йейтса = 10.36; $p = 0.002$), герпетическая инфекция — у 3 и 5 пациентов соответственно, токсоплазмоз — у 1 и 2 пациентов соответственно, микоплазменная пневмония — у 2 пациентов в каждой из групп, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — у 10 и 8 пациентов соответственно, хламидиоз — у 9 и 2 пациентов

ied groups we managed to reveal statistically significant difference: the decrease of IRI rate up to the value less than 0.2 is specific for 25.7% of the patients in the main group versus 12.1% of the patients in the comparison group ($p = 0.008$). When evaluating CD₄ lymphocyte count in patients of the investigated groups the statistically significant differences were not revealed ($p = 0.107$). Viral load value above 100 000 copies/ml before therapy onset in the group with unfavorable outcomes occurred 18.9% more often than in the comparison group ($p = 0.003$); on the contrary: viral load value under 20 000 copies/ml occurred 14.1% more often in the group with favorable outcomes ($p = 0.023$). In the studied groups statistically significant differences were not revealed in the range of viral load values 20 000–100 000 copies/ml ($p = 0.341$).

Opportunistic infections with the comprehensive clinical picture of the disease were revealed in 52 (20.9%) patients in MG and in 27 (12.8%) patients in CG ($\chi^2 = 5.34$; $p = 0.021$). Besides the active EBV (Epstein — Barr virus) infection was recorded in 30 (12.1%) patients in MG and in 8 (3.8%) patients in CG (χ^2 with Yates' correction = 10.36; $p = 0.002$), herpetic infection was revealed in 3 and 5 patients

Таблица 2. Результаты статистического анализа факторов, связанных с неблагоприятным исходом туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией**Table 2.** The statistical analysis results of the factors associated with unfavorable tuberculosis outcome in HIV co-infected patients

Показатель / Indicator	χ^2	ОШ / OR	95% ДИ ОШ / 95% CI OR	p
Генерализованный туберкулез Generalized tuberculosis	10.63	2.391	1.401–4.082	0.002
Индекс коморбидности Charlson > 8 баллов Charlson comorbidity index > 8 points	37.23	3.500	2.320–5.282	<0.001
Активное употребление инъекционных наркотиков Active use of injection drugs	2.62	1.374	0.935–2.019	0.106
Двусторонний процесс / Bilateral process	29.47	2.833	1.937–4.145	<0.001
Распространенность процесса (с поражением более 2 долей легких) Process extension (with lesion more than two lung lobes)	26.53	2.680	1.835–3.916	<0.001
МБТ (+) / MBT (+)	14.123	2.039	1.403–2.963	<0.001
МЛУ МБТ / MDR MBT	14.62	1.137	1.444–3.164	0.002
Распад легочной ткани / Pulmonary tissue patholysis	46.73	3.777	2.562–5.569	<0.001
Наличие клинических признаков иммунодефицита Presence of immunodeficiency clinical signs	17.65	2.367	1.576–3.555	<0.001
Отказ от АРВТ / ARVT refusal	11.40	2.069	1.351–3.167	<0.001
Наличие развернутой клинической картины ВЭБ-инфекции Presence of EBV infection comprehensive clinical picture	10.36	3.492	1.564–7.795	0.002
Вирусная нагрузка > 100 000 РНК копий ВИЧ/мл Viral load > 100 000 HIV RNA copies/ml	8.896	2.058	1.360–3.114	0.003
Преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза Untimely cessation of tuberculosis chemotherapy	95.49	9.334	5.736–15.189	<0.001

соответственно. Антиретровирусную терапию получали 48 (19.4 %) больных в ОГ и 70 (33.2 %) — в ГС ($\chi^2 = 11.40$; $p < 0.001$)

Расчет индекса коморбидности Charlson показал, что 198 (79.8 %) больных в ОГ и 112 (53.1 %) — в ГС имели величину индекса более 8 баллов ($\chi^2 = 37.23$; $p < 0.001$). Отказ от продолжения терапии зафиксирован у 6 пациентов ОГ, в ГС таковых не было.

Результаты статистического анализа факторов, связанных с неблагоприятным исходом туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, представлены в табл. 2.

Данные, представленные в табл. 2, показывают, что развитие возможного неблагоприятного исхода туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией определяет наличие распространенного, с поражением 2 и более долей легких, нередко двустороннего туберкулезного процесса, что является особенностью течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, особенно на поздних стадиях болезни [15]. Большая частота выявления распада легочной ткани, сопровождающегося выде-

respectively, toxoplasmosis was revealed in 1 and 2 patients respectively, mycoplasmal pneumonia was recorded in 2 patients in each group, cytomegalovirus infection (CMVI) was found in 10 and 8 patients respectively, chlamydiosis was revealed in 9 and 2 patients respectively. 48 (19.4%) patients in MG and 70 (33.2%) patients in CG ($\chi^2 = 11.40$; $p < 0.001$) received antiretroviral therapy.

Charlson comorbidity index calculation showed that 198 (79.8%) patients in MG and 112 (53.1%) patients in CG had the index value more than 8 points ($\chi^2 = 37.23$; $p < 0.001$). The refusal from the therapy continuation was recorded in 6 patients in MG, but in CG there was none.

The statistical analysis results of the factors associated with unfavorable tuberculosis outcome in HIV co-infected patients are represented in Table 2.

Data presented in Table 2 give the evidence that development of possible unfavorable outcome of tuberculosis in HIV co-infected patients defines the presence of extended, more than two damaged

лением микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, как правило, связана с несвоевременным выявлением туберкулезного процесса [15] из-за легкомысленного отношения пациентов к состоянию собственного здоровья [16] и низкой приверженностью пациентов к выполнению врачебных рекомендаций, объясняющей в том числе отказ от АРВТ и преждевременное прекращение курса противотуберкулезной химиотерапии. Все это, в совокупности с особенностями течения ВИЧ-инфекции на фоне развившегося туберкулеза (наличие клинических признаков иммунодефицита, развернутая клиническая картина ВЭБ-инфекции, величина вирусной нагрузки более 100 000 РНК копий ВИЧ/мл) и массой сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний (величина индекса коморбидности Charlson > 8 баллов), обуславливает высокий риск неблагоприятного исхода туберкулеза у пациентов с коморбидной патологией [17, 18].

Все эти факты показывают важность междисциплинарного подхода в решении проблемы повышения эффективности лечения больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и свидетельствуют о необходимости совершенствования имеющихся алгоритмов ведения данных больных и внедрения непрерывного психологического сопровождения для формирования приверженности пациентов к выполнению врачебных рекомендаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными статистически значимыми факторами риска неблагоприятного исхода туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией являются: 1) связанные с особенностями течения туберкулезного процесса — наличие распространенного, с поражением 2 и более долей легких, двустороннего туберкулезного процесса, с распадом легочной ткани и выделением МБТ с множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, генерализация туберкулеза с поражением 2 и более органов; 2) связанные с особенностями течения ВИЧ-инфекции — наличие клинических признаков иммунодефицита, развернутой клинической картины ВЭБ-инфекции, величина вирусной нагрузки более 100 000 РНК копий ВИЧ/мл; 3) преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза, отказ от АРВТ; 4) величина индекса коморбидности Charlson > 8 баллов.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости пересмотра имеющихся алгорит-

lung lobes, quite often bilateral tubercular process that is the characteristic of the course of tuberculosis in HIV co-infected patients, especially at the advanced stage of disease [15]. The high frequency of the detection of lung tissue patholysis accompanied by mycobacteria excretion with multiple drug resistance to antituberculous drugs is associated as a rule with untimely tubercular process revealing [15] because of thoughtless and careless patient's attitude to his own health state [16] and low patient's adherence to healthcare practitioner's advice following explaining notably the refusal from ARVT and untimely cessation of chemotherapy. All of this combined with HIV infection course peculiarities against a background of developing tuberculosis (the presence of immunodeficiency clinical signs, EBV infection comprehensive clinical picture, viral load > 100 000 HIV RNA copies/ml) and a lot of accompanying somatic and infectious diseases (Charlson comorbidity index is > 8 points) determines a high risk of unfavorable outcome of tuberculosis in patients with comorbid pathology [17, 18].

All this evidence shows the importance of interdisciplinary approach in the solution of the problem of TB/HIV co-infected patient treatment efficiency increase and testifies to the need of improvement of existing patients' data management algorithms and implementation of continuous psychologic support to form patients' adherence to healthcare practitioner's advice following.

CONCLUSION

Basic statistically significant risk factors of the unfavorable outcome of tuberculosis in HIV co-infected patients are: 1) risk factors damage with the peculiarities of the tuberculosis process — the presence of a widely extended, with the affection of two lung lobes and more, bilateral tubercular process, with lung tissue patholysis and the shedding of multidrug-resistant MBT to antituberculous drugs, the generalization of tuberculosis with the lesion of 2 organs and more; 2) risk factors associated with characteristics of the course of HIV infection — the presence of immunodeficiency clinical signs, a comprehensive clinical picture of EBV infection, the intensity of the viral load is over 100 000 RNA copies of HIV/ml; 3) a pre-term cessation of chemotherapy for tuberculosis, refusal of antiretroviral therapy; 4) Charlson comorbidity index > 8 points.

The obtained results are the evidence of the need to reconsider the existing algorithms for the

мов ведения пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом с учетом выявленных факторов риска неблагоприятного исхода заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization Global Tuberculosis Report 2018. URL: www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (дата обращения 28.05.2019).
2. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95 (3). С. 13–19.
3. Нечаева О.Б. Мониторинг туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // Мед. алфавит. 2017. Т. 3, № 30 (327). С. 24–33.
4. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е. и др. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95 (11). С. 5–17.
5. Цыбикова Э.Б., Пунга В.В., Русакова Л.И. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России: статистика и взаимосвязи // Туберкулез и болезни легких. 2018. Т. 96 (12). С. 9–17.
6. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е. и др. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95 (9). С. 8–18.
7. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Яруллина Р.С. и др. Эффективность курсов химиотерапии у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Мед. альянс. 2017. № 4. С. 30–43.
8. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: Приказ Минздрава России от 21.03.2003. № 109 // Консультант-Плюс: Справ.-правовая система. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829. (дата обращения 28.05.2019).
9. Кочетова Е.В. Комплексная оценка больных хронической обструктивной болезни легких с помощью многокомпонентного индекса ADO и индекса коморбидности Charlson // Мед. совет. 2018. № 12. С. 182–184.
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. М.; Тверь, 2014. 56 с.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой устойчивостью возбудителя. 3-е изд. 2015. 68 с. URL: roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf. (дата обращения 30.05.2019).
12. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. Учебник. 3-е изд. М.: Бином-Пресс, 2007. 512 с.
13. Максимов С.А., Зинчук С.Ф., Давыдова Е.А. и др. Риски и их оценка в медико-биологических исследованиях: метод. рекомендации. Кемерово: Изд-во КемГМА, 2010. 29 с.

management of TB/HIV co-infected patients in terms of the identified risk factors for an unfavorable outcome of the disease.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. World Health Organization Global Tuberculosis Report (2018). Retrieved on May 28, 2019 from http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
2. Nechaeva O.B. (2017). Tuberculosis epidemic situation among HIV positive people in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 95 (3), 13–19. In Russ.
3. Nechaeva O.B. (2017). Monitoring of tuberculosis and HIV-infection in the Russian Federation. *Med. Alphabet*, 3, 30 (327), 24–33.
4. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. (2017). Multi drug resistant tuberculosis in the countries of the outer world and in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 95 (11), 5–17. In Russ.
5. Tsybikova E.B., Punga V.V., Rusakova L.I. (2018). Tuberculosis with concurrent in Russia: statistics and correlations. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 96 (12), 9–17.
6. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E. et al. (2017). Tuberculosis with concurrent HIV infection in the Russian Federation and the world. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 95 (9), 8–18. In Russ.
7. Galkin V.B., Sterlikov S.A., Jarullina R.S. et al. (2017). Treatment outcomes in patients with tuberculosis, combined with HIV-infection. *Med. Alliance*, 4, 30–43. In Russ.
8. About the improvement of antituberculosis actions in the Russian Federation: Order of the Ministry of Health of Russia of 21.03.2003. No. 109. *ConsultantPlus: Reference-legal system*. Retrieved on May 5, 2019 from http://consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829. In Russ.
9. Kochetova E. (2018). Comprehensive assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease by means of multicomponent ADO index and Charlson comorbidity index. *Med. Council*, 12, 182–184.
10. *Federal Clinical Guidelines on Diagnostics and Treatment of Pulmonary Tuberculosis* (2014). Moscow; Tver, 56 p. In Russ.
11. *Federal Clinical Guidelines on Diagnostics and Treatment of Pulmonary Tuberculosis with Multiple and Wide Pathogen Resistance*, 3rd ed. (2015). Retrieved on May 30, 2019 from http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf. In Russ.
12. Khalaphyan A.A. (2007). *STATISTICA 6. Data Statistical Analysis*. 3rd ed. Moscow, 512 p. In Russ.
13. Maksimov S.A., Zinchuk S.F., Davydova E.A. et al. (2010). Risks and Their Evaluation in Microbiological Studies. Methodological Recommendations. Kemmerovo, 29 p. In Russ.
14. Everitt B.S. (2012). *Big Dictionary of Statistics*. Moscow, 736 p. In Russ.

14. Эверитт Б.С. Большой словарь по статистике: пер. с англ. / под ред. И.И. Елисеева. М.: Проспект, 2012. 736 с.
15. Зими́на В.Н., Васи́льева И.А., Баты́ров Ф.А., Самойлова А.Г. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. 2013. Т. 90 (3). С. 15–21.
16. Teklu A.M., Nega A., Mamuye A.T. et al. Factors associated with mortality of TB/HIV co-infected patients in Ethiopia // *Ethiop. J. Health Sci.* 2017. Vol. 27 (1). P. 29–38.
17. Magno E.D.S., Saraceni V., Sovza A.B. et al. Factors, associated with TB/HIV coinfection: evidence from notification data in the State of Amazonas, Brazil, 2001–2012 // *Cad. Saude Publ.* 2017. Vol. 33 (5). e: 00019315.
18. Adejumo O.A., Daniel O.J., Otesanya A.F. et al. Factors associated with TB/HIV co-infection among drug sensitive tuberculosis patients managed in a secondary health facility in Lagos, Nigeria // *Afr. J. Infect. Dis.* 2017. Vol. 11 (2). P. 75–82.
19. Zimina V.N., Vasilyeva I.A., Batyrov F.A., Samoylova A.G. (2013). Chemotherapy efficiency in TB/HIV co-infected patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 90 (3), 15–21.
20. Teklu A.M., Nega A., Mamuye A.T. et al. (2017). Factors associated with mortality of TB/HIV co-infected patients in Ethiopia. *Ethiop. J. Health Sci.*, 27 (1), 29–38.
21. Magno E.D.S., Saraceni V., Sovza A.B. et al. (2017). Factors associated with TB/HIV coinfection: evidence from notification data in the State of Amazonas, Brazil, 2001–2012. *Cad. Saude Publ.*, 33 (5), e: 00019315.
22. Adejumo O.A., Daniel O.J., Otesanya A.F. et al. (2017). Factors associated with TB/HIV co-infection among drug sensitive tuberculosis patients managed in a secondary health facility in Lagos, Nigeria. *Afr. J. Infect. Dis.*, 11 (2), 75–82.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванова Ольга Георгиевна — канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Мордык Анна Владимировна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Краснова Елена Игоревна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Иванова О.Г., Мордык А.В., Краснова Е.И. Факторы риска неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 3. С. 33–43.

ABOUT THE AUTHORS

Ivanova Olga Georgiyevna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Phtysiatry, Phtysiosurgery and Infectious Diseases Department, Omsk State Medical University.

Mordyk Anna Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Phtysiatry, Phtysiosurgery and Infectious Diseases Department, Omsk State Medical University.

Krasnova Elena Igorevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Ivanova O.G., Mordyk A.V., Krasnova E.I. (2019). Risk factors for unfavorable outcome of the disease in patients with HIV-associated tuberculosis. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 33–43.