

На правах рукописи

Иванова Ольга Георгиевна

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ВАРИАНТОВ
ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ
ДЫХАНИЯ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕРАПИИ**

14.01.16 – фтизиатрия

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Мордык Анна Владимировна
Краснова Елена Игоревна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
(Самарский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии)

Бородулина Елена Александровна

доктор медицинских наук, профессор
(Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, заведующий кафедрой фтизиатрии)

Стаханов Владимир Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор
(Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО)

Тихонова Елена Петровна

Ведущая организация: Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в «_____» часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52 тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://ngmu.ru/dissertation/468>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

И.В. Куимова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Туберкулез по-прежнему является ведущей инфекционной болезнью, с которой связаны глубокие экономические последствия [WHO, 2018]. 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 [И. А. Васильева и др., 2017; О. Б. Нечаева, 2017]. Однако, по мнению ведущих экспертов, особенностями современной эпидемиологической 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 (МЛУ и ШЛУ) возбудителя у контингентов противотуберкулезных диспансеров [О.Б. Нечаева, 2017; О.Б. Нечаева и др., 2018; И.А. Васильева и др., 2017]. В России эффективность лечения больных с МЛУ-туберкулезом составляет 48 %, с ШЛУ – 28 % [С. А. Стерликов и др., 2018; И. А. Васильева и др., 2017].

Число зарегистрированных смертей больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и от ВИЧ-инфекции с проявлениями микобактериальной инфекции (В 20.0 и В 20.7) составляет почти половину числа смертей, причиной которых был туберкулез [И. А. Васильева и др., 2017; WHO, 2018]. Эффективность лечения больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом составляет 56 %, без ВИЧ-инфекции – 84,2 %, смертность – 23,4 % и 4,8 % соответственно [И. А. Васильева и др., 2017]. Эффективность лечения рецидивов туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и без таковой равна 47,4 % и 68,4 %; смертность, соответственно – 22,8 % и 10,8 % [И. А. Васильева и др., 2017].

На данном этапе развития эпидемии ВИЧ-инфекции с сохраняющейся высокой летальностью, несмотря на применение высокоактивной антиретровирусной терапии, возникает необходимость выработки новых подходов к оказанию медицинской помощи больным с ВИЧ-инфекцией [О. Н. Леонова, 2019], расширения лекарственного обеспечения для лечения коморбидных состояний и улучшения качества жизни каждого пациента.

Степень разработанности темы исследования. На сегодняшний день имеется ряд работ, в которых авторы выделяют основные факторы, связанные с неэффективностью основного курса лечения больных туберкулезом и риском развития неблагоприятного исхода заболевания. Е. Ю. Хазова (2012) показала, что факторами, связанными с неблагоприятными исходами туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

являются: социальная дефектность, употребление наркотиков, низкое качество здоровья (наличие вирусных гепатитов, ХОБЛ).

О. Н. Леоновой (2019) выявлены закономерности развития тяжелых и коморбидных форм ВИЧ-инфекции на основе анализа взаимосвязей между развитием иммуносупрессии, вирусной активностью и клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции, разработан метод интегральной оценки состояния больных с коморбидными формами заболеваний, позволяющий определять алгоритмы лечения пациента с учетом предварительного диагноза и исхода болезни.

А. Ф. Олейник (2017) доказано, что длительное инфицирование ВИЧ (более 8 лет) до начала антиретровирусной терапии (АРВТ) является независимым фактором риска развития иммунологической неэффективности среди пациентов, начавших прием антиретровирусных препаратов с уровня CD4⁺-лимфоцитов более 200 клеток/мл; продемонстрирована зависимость между величиной индекса коморбидности пациента (Charlson) и риска развития иммунологической неэффективности АРВТ.

Д. Н. Кубрак (2018) осуществлен анализ взаимосвязи ассоциаций бактерий с микроорганизмами других таксономических групп и частоты летальных исходов коинфекций, вызванных бактериями и их ассоциациями, у больных ВИЧ-инфекцией; разработан алгоритм оценки риска летальных исходов инфекций, вызванных бактериями и их ассоциациями у больных ВИЧ-инфекцией. В данное исследование автор не включал больных туберкулезом.

В имеющихся работах, как правило, выделяются либо клинические, либо эпидемиологические, либо психологические факторы, или же комплекс клинико-лабораторных данных, оказывающих влияние на эффективность лечения, отсутствуют сведения о классификации факторов и степеней риска, рекомендации нередко носят эмпирический характер. Таким образом, решение проблемы прогнозирования вариантов течения заболевания у больных туберкулезом органов дыхания, в том числе, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, является актуальным и позволит совершенствовать подходы к терапии, повысить качество жизни пациентов и частоту благоприятных исходов этих инфекций.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией на основе дифференцированного подхода к тактике ведения пациентов в зависимости от степени риска неблагоприятного исхода заболевания и степени коморбидности.

Задачи исследования

1. Провести анализ основных социально-демографических, эпидемиологических, клинических, рентгенологических характеристик и эффективности лечения туберкулеза органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией.
2. Изучить эпидемиологические, социальные, клинические, иммунологические особенности ВИЧ-инфекции и туберкулеза при их сочетании в зависимости от варианта течения коинфекции (благоприятный, неблагоприятный).
3. Проанализировать причины развития, клинические проявления, эффективность лечения воспалительного синдрома восстановления иммунной системы у больных ВИЧ-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом.
4. Оценить эффективность антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, выделить факторы, связанные с недостаточной ее эффективностью.
5. Выявить частоту встречаемости полиморфизма генов $TNF\alpha$, $IL1\alpha$, $IL6$, их сопряженность и связь с неблагоприятным течением и эффективностью лечения у больных туберкулезом органов дыхания.
6. Выделить основные факторы, связанные с неблагоприятным течением туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией, создать модель прогнозирования неблагоприятного варианта течения заболевания у данной категории пациентов.
7. Разработать шкалу оценки риска неблагоприятного течения заболевания и алгоритм выбора тактики ведения и пути коррекции комплексной (противотуберкулезной, антиретровирусной, патогенетической) терапии больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией с разной степенью риска неблагоприятного прогноза.
8. Оценить эффективность внедрения в практическую деятельность предложенного алгоритма тактики ведения и выбора пути коррекции комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Научная новизна. Впервые доказано, что неблагоприятное течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией ассоциировано с сочетанием таких факторов, как распространенность процесса в легких, его хроническое течение, наличие туберкулеза ЦНС, лекарственной устойчивости МБТ, в том числе, множественной. Доказано, что клинические особенности ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом с неблагоприятным течением заболевания связаны с парентеральным путем заражения ВИЧ-инфекцией,

выявлением ВИЧ-инфекции у лиц, ранее состоявших на учете по поводу туберкулеза, наличием 4 В стадии ВИЧ-инфекции и дополнительных (кроме туберкулеза) вторичных заболеваний, с дефицитом массы тела, с величиной вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл, с наличием активной ВЭБ-инфекции.

Впервые показано, что наличие у пациента с коинфекцией ВИЧ/ТБ милиарного туберкулеза, туберкулеза внутригрудных лимфоузлов, осложненного лимфогенной и гематогенной диссеминацией, генерализованных форм туберкулеза, анэозинофилии, анемии и лейкопении с высокой вероятностью обусловлено неправильной тактикой ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией и развитием воспалительного синдрома восстановления иммунитета. Доказано, что эффективность лечения больных с развившимся туберкулез-ассоциированным ВСВИС (положительная клиничко-лабораторная, рентгенологическая динамика, отсутствие летальных исходов) зависит от своевременности назначения гормональной терапии и наличия у пациента оппортунистических инфекций с поражением ЦНС (ВЭБ, токсоплазмоз и др.), сочетающихся с туберкулезным менингоэнцефалитом.

Впервые установлено, что сочетание однонуклеотидных замен в промоторных участках генов: G/A генотипа rs1800587 гена IL1 α , G/G генотипа rs1800629 гена TNF- α , G/G или G/C генотипа rs1800795 гена IL6) с высокой частотой (86 %) ассоциировано с неблагоприятным течением туберкулеза органов дыхания.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные результаты позволили углубить существующие представления об особенностях клинического течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, основных причинах развития и неблагоприятного течения туберкулез-ассоциированного ВСВИС, о факторах, связанных с неблагоприятным течением и неудачей лечения коинфекции ВИЧ/туберкулез. Выделение основных предикторов неблагоприятного течения заболевания и разработанные на их основе «Шкала оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией» и алгоритм выбора тактики ведения и пути коррекции комплексной (противотуберкулезной, антиретровирусной, патогенетической) терапии позволили совершенствовать лечебно-диагностический процесс, формировать индивидуальную тактику ведения пациентов с учетом имеющихся в каждом конкретном случае эпидемиологических, иммунологических и клинических особенностей, а также степени коморбидности. Внедрение данных разработок способствовало повышению эффективности лечения туберкулеза по критерию «прекращение бактериовыделения» на 26,2 %, по критерию «закрытие полости распада» – на 34,4 %.

Методология и методы диссертационного исследования. Диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование, решающее проблему повышения эффективности лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и другими заболеваниями. Объект исследования: больные туберкулезом органов дыхания, ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Предмет исследования: эпидемиологические, социальные, клинические, патогенетические, организационные факторы, оказывающие отрицательное влияние на течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Гипотеза исследования: выделение факторов, связанных с неблагоприятным течением туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, создание на основе полученных данных модели прогнозирования вариантов течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и «Шкалы оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией», позволит разработать алгоритм тактики ведения данной категории пациентов и улучшить результаты лечения и качество жизни больных данной категории путем совершенствования существующих подходов к организации лечебно-диагностических мероприятий.

В исследовании использовали общие методы эмпирического исследования (наблюдение, описание, измерение, сравнение), специальные (клинические, лабораторные, бактериологические, рентгенологические), математические методы (статистические).

Статистические методы включали в себя процедуры описательной статистики, корреляционный (в том числе – тетракорическая корреляция), однофакторный дисперсионный, регрессионный, а также – анализ таблиц сопряженности (точный критерий Фишера, χ^2).

Положения, выносимые на защиту

1. Основными клиническими особенностями течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией и факторами, связанными с неблагоприятным течением туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией являются распространенность процесса с поражением 2 и более долей легкого, наличие туберкулеза ЦНС, лекарственной устойчивости МБТ, в том числе, множественной, хроническое течение процесса. Основными клиническими особенностями ВИЧ-инфекции у больных с туберкулезом являются активное потребление пациентом инъекционных наркотиков, туберкулез ЦНС, наличие других (кроме туберкулеза) вторичных заболеваний, активной ВЭБ-инфекции, осложнений АРВТ, величина индекса коморбидности более 8 баллов, отсутствие АРВТ.

2. Факторами, способствующими развитию ВСВИС являются назначение АРВТ до начала химиотерапии туберкулеза или одновременно с ней, наличие у пациента милиарного туберкулеза, туберкулеза внутригрудных лимфоузлов, осложненного лимфогенной и гематогенной диссеминацией, генерализованных форм туберкулеза, анэозинофилии, анемии и лейкопении, обусловленных побочным действием антиретровирусных препаратов, а также выраженность воспалительных реакций (СОЭ выше 40 мм/ч, количество СРБ более 30 мг/мл). Эффективность лечения больных с развившимся туберкулез-ассоциированным ВСВИС зависит от своевременности назначения гормональной терапии и отсутствия у пациента оппортунистических инфекций с поражением ЦНС (ВЭБ, ЦМВ, токсоплазменной этиологии и др.), сочетающегося с туберкулезным менингоэнцефалитом.

3. Сочетание однонуклеотидных замен в промоторных участках генов: G/A генотипа rs1800587 гена IL1 β , G/G генотипа rs1800629 гена TNF- α , G/G или G/C генотипа rs1800795 гена IL6) с высокой частотой (86 %) ассоциировано с неблагоприятным течением и исходом туберкулеза органов дыхания.

4. Создана логит-регрессионная модель прогнозирования неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, на ее основе разработаны «Шкала оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией», алгоритм выбора и коррекции комплексной (противотуберкулезной, антиретровирусной, патогенетической) терапии для совершенствования лечебно-диагностического процесса с учетом имеющихся в каждом конкретном случае эпидемиологических, иммунологических и клинических особенностей течения заболевания.

5. Внедрение в практическую деятельность противотуберкулезной службы разработанной «Шкала оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией» и алгоритма тактики ведения и выбора пути коррекции комплексной терапии больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом позволяет добиться повышения эффективности комплексного лечения данной категории больных по критерию «прекращение бактериовыделения на 26,2 %, по критерию «закрытие полости распада» – на 34,4 %.

Степень достоверности. Достоверность результатов определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, информативностью современных методов обследования, адекватностью статистических методов обработки данных поставленным задачам.

Апробация результатов работы. Результаты работы обсуждались и были одобрены на 23-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013), на 28-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2018), на 12-м конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2012), на 3-й межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с Международным участием (Тверь, 2014), на юбилейной научно-практической конференции с Международным участием, посвященной 70-летию Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза (Новосибирск, 2014), на 3-м, 4-м, 5-м, 6-м, 7-м конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018), на межрегиональной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике, выявлению, диагностике и лечению туберкулеза», посвященной 95-летию фтизиатрической службы Омской области (Омск, 2018).

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании кафедр фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней, госпитальной терапии, патологической физиологии, общей гигиены, внутренних болезней и семейной медицины, общей гигиены, внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (Омск, 2019) и на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2019).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Проблема туберкулеза как коморбидного заболевания», номер государственной регистрации АААА-А15-115123110097-3 и в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Внедрение результатов работы в практику. Результаты исследования внедрены в практику бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер» (БУЗОО КПТД), бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4»

(БУЗОО КПТД № 4). Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России и на кафедре туберкулеза ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 34 научные работы, в том числе 27 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 14 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 316 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 436 источниками, из которых 177 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 82 таблиц и 7 рисунков.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом, выполнено на кафедре фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета и кафедре инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета. Исследование проводили в 6 этапов. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Первый, организационный этап, предполагал отбор случаев для исследования.

Расчет объема выборки проводили по методике К. А. Отдельновой (1980). Случаи отбирали с учетом критериев включения и исключения. Критериями включения были: активный туберкулез органов дыхания; ВИЧ-инфекция; лечение в стационаре (круглосуточном или дневного пребывания); возраст от 18 до 60 лет; наличие 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.

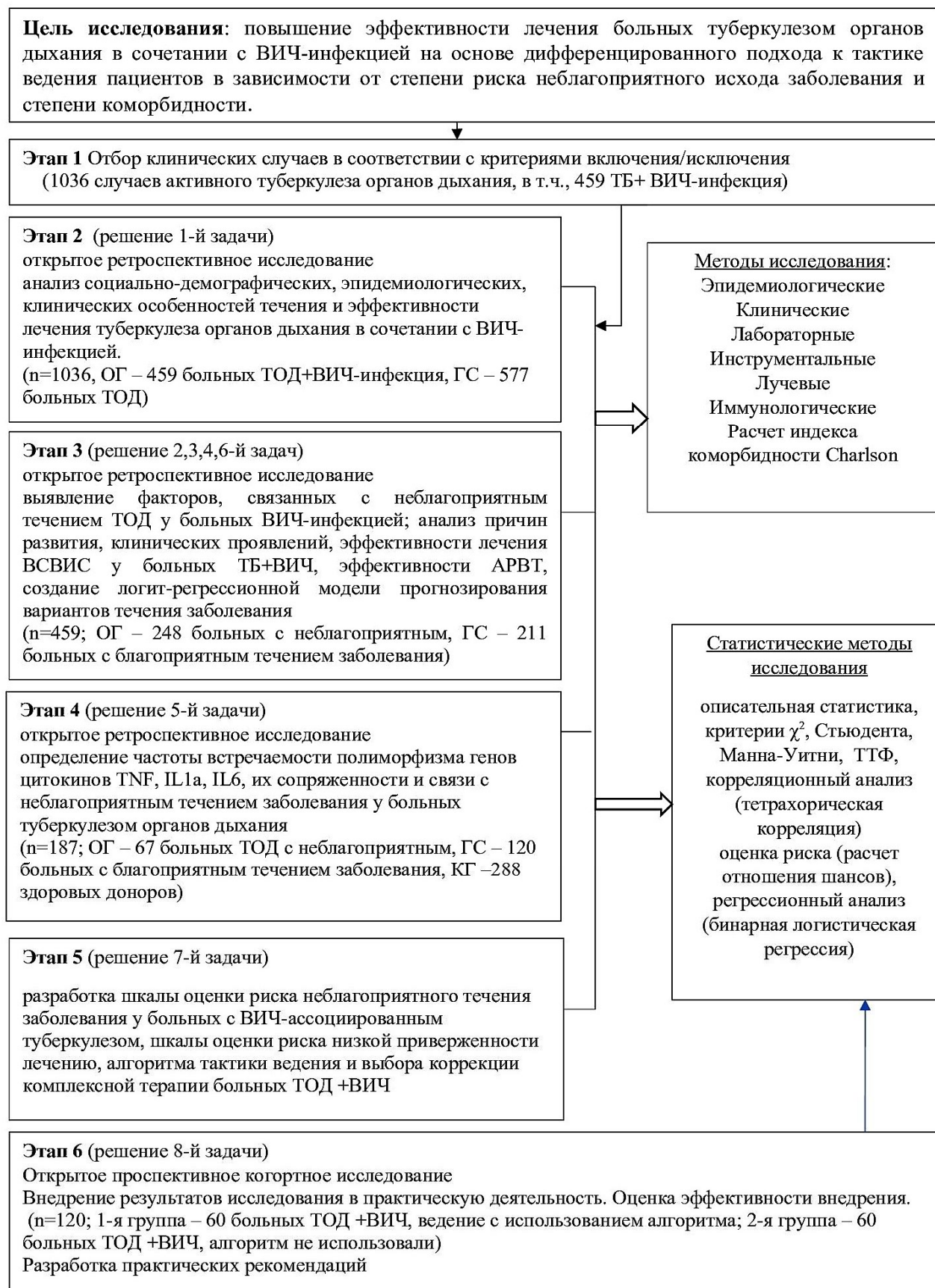


Рисунок 1 – Схема исследования. ТОД – туберкулез органов дыхания, ОГ – основная группа, ГС – группа сравнения, КГ – контрольная группа

На втором этапе для решения 1-й задачи проведено открытое ретроспективное сравнительное исследование, в которое включили 1 036 больных туберкулезом органов дыхания, получавших и завершивших курс лечения в 2014–2018 гг. Пациентов рандомизировали в группы: основная – 459 больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией: мужчин – 346 (75,4 %), женщин – 113 (24,6 %); средний возраст больных в группе был $(35,8 \pm 1,4)$ лет; группа сравнения – 577 больных туберкулезом органов дыхания: мужчин – 305 (52,9 %), женщин – 272 (47,1 %) ($\chi^2 = 55,53$; $p < 0,001$); средний возраст $(36,5 \pm 1,6)$ лет ($t = 0,66$, $p = 0,510$). Проведен анализ эпидемиологических, социальных характеристик, клинических проявлений заболевания, результатов рентгенологических, бактериологических, иммунологических методов обследования и эффективности лечения туберкулеза.

На третьем этапе для решения 3-й и 4-й задач в открытом сравнительном ретроспективном исследовании выделены эпидемиологические, социальные, клинические, иммунологические факторы, связанные с неблагоприятным течением туберкулеза и неудачей лечения у больных ВИЧ-инфекцией; проведен анализ причин развития, клинических проявлений, эффективности лечения воспалительного синдрома восстановления иммунной системы у больных ВИЧ-инфекцией, ассоциированного с туберкулезом, антиретровирусной терапии. Объектом исследования были 459 пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, разделенных на группы: основная – 248 больных с неблагоприятным течением ВИЧ-ассоциированного туберкулеза: 186 (75,0 %) мужчин и 62 (25,0 %) женщины, средний возраст составил $(35,0 \pm 1,5)$ лет; группа сравнения – 211 больных с благоприятным течением заболевания: 160 (75,8 %) мужчин и 51 (24,2 %) женщин ($\chi^2 = 0,04$; $p = 0,84$); средний возраст $(37,0 \pm 2,3)$ лет ($p = 0,47$, $t = 0,73$).

Течение заболевания считали неблагоприятным при отсутствии положительной динамики в результате проведенного лечения – сохранении бактериовыделения и/или полости распада в легочной ткани; отсутствии клинико-рентгенологической динамики (для случаев без бактериовыделения и деструкции легочной ткани), летальном исходе, прогрессировании процесса на фоне лечения. Течение заболевания считали благоприятным при прекращении бактериовыделения, закрытии полости распада, положительной клинико-рентгенологической динамике для случаев без бактериовыделения и деструкции легочной ткани.

Для решения 6-й задачи с помощью метода бинарной логистической регрессии создана математическая модель прогнозирования неблагоприятного течения туберкулеза

органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией.

На четвертом этапе для решения 5-й задачи проведено открытое проспективное когортное исследование с целью определения частоты встречаемости полиморфизма генов цитокинов TNF, IL1a, IL6, их сопряженности и связи с неблагоприятным течением заболевания у больных туберкулезом органов дыхания. В исследование включены 187 больных активным туберкулезом органов дыхания, рандомизированные в 2 группы: основную (неблагоприятное течение заболевания) составили 67 больных: мужчин – 40 (59,7 %), женщин – 27 (40,3 %); средний возраст ($35,0 \pm 1,2$) лет; группу сравнения (благоприятное течение) – 120 пациентов: мужчин 80 (66,7 %), женщин – 40 (33,3 %) ($\chi^2 = 0,91$; $p = 0,34$); средний возраст ($37,2 \pm 1,8$) лет ($p = 0,31$, $t = 1,02$); контрольную группу составили 288 здоровых доноров: 84 (36,8 %) мужчины и 144 (63,2 %) женщины ($p < 0,001$, χ^2), средний возраст ($45,8 \pm 1,1$) лет ($p < 0,001$, $F = 17,22$).

На пятом этапе для решения 7-й задачи разработаны «Шкала оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией», «Шкала оценки риска низкой приверженности лечению больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом» и алгоритм тактики ведения и выбора пути коррекции комплексной (противотуберкулезной, антиретровирусной, патогенетической) терапии больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией с разной степенью коморбидности и риском неблагоприятного течения заболевания.

На шестом этапе для решения 8-й задачи оценивали эффективность внедрения результатов исследования в практическую деятельность. В открытое проспективное исследование были включены 120 больных: 1-ю группу составили 60 больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, тактику ведения которых определяли, используя разработанный алгоритм – 40 (75,0 %) мужчин, 20 (25,0 %) женщин, средний возраст ($35,7 \pm 1,5$) лет; 2-ю группу – 60 пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (алгоритм выбора тактики ведения и пути коррекции комплексной терапии не использовали), 40 (75,0 %) мужчин, 20 (25,0 %) женщин ($\chi^2 = 0,00$; $p = 1,0$), средний возраст ($35,5 \pm 1,8$) лет ($t = 0,09$, $p = 0,93$). Включение в исследование и рандомизация в группы происходила через 2 недели после поступления в стационар и проведения комплексного обследования (клиническое, лабораторное, рентгенологическое, бактериологическое, иммунологическое, вирусологическое, расчет ИК).

В работе использованы эпидемиологические, клинические, лабораторные методы. Эпидемиологический анамнез включал уточнение информации о контакте с больным туберкулезом, сроках проведения профилактического флюорографического

обследования. Клинические методы – динамическое наблюдение за пациентом, физикальное обследование (пальпация, перкуссия, аускультация), оценку эффективности и переносимости противотуберкулезной терапии. Анализировали результат инструментального (ФБС, ЭКГ) и рентгенологического обследования. Из лабораторных методов использовали данные бактериологического и бактериоскопического исследования мокроты, общий анализ крови, иммуноферментный анализ для определения антител, специфичных для ряда вторичных и оппортунистических инфекций (вирусные гепатиты, ЦМВИ, ВЭБ-инфекция, микоплазмоз, токсоплазмоз). Иммунологическое обследование включало определение количественного уровня субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови (CD_3 , CD_4 , CD_8), иммунорегуляторного индекса, уровня циркулирующих иммунных комплексов по Хашковой. Молекулярно-генетическое исследование использовали для определения ДНК МБТ и возбудителей оппортунистических инфекций, ДНК ВИЧ и вирусной нагрузки (количества РНК копий ВИЧ в 1 мкл). Исследование полиморфизма генов цитокинов TNF, IL1a, IL6 проводили в лаборатории института химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ) СОРАН. В работе использованы реактивы: Tween 20 (“Serva”, USA), SDS, Tris-base (ICN, USA), акриламид (ICN, USA), N,N-метилен бисакриламид (ICN, USA), ПСА (Sigma), ТЭМЕД (Reanal), ферменты: Taq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Дезоксинуклеотидтрифосфаты и олигонуклеотидные праймеры синтезированы в ИХБФМ СОРАН. Выделение ДНК осуществлялось с помощью фенол-хлороформной экстракции по методу Т. Маниатис с соавт. (1984). Для выделения ДНК использовали метод фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование однонуклеотидных замен в генах IL1a (rs1800587), TNF (rs1800629) проводили в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Типирование полиморфных локусов rs1800796 гена IL-6 осуществляли методом Fluorescent melt curve analysis с использованием флюоресцентно-меченого олигонуклеотидного зонда с последующим плавлением амплификационных продуктов и анализом кривых плавления.

Индекс коморбидности (ИК) рассчитывали по методике М. Е. Charlson (1987).

Противотуберкулезная химиотерапия назначалась пациентам в группах сравнения в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания (2014), Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (2015), а также –

Федеральными клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (2016). Антиретровирусную терапию назначали в соответствии с клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у взрослых» (2017) и Федеральными клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (2016).

Расчеты и графический анализ данных проводили, используя пакет прикладных программ Excel, Биостат, Statistica 10.0. Для выделения и оценки влияния факторов, связанных с течением туберкулеза, использовали описательную статистику. Тип распределения количественных переменных уточняли с помощью теста Колмогорова – Смирнова. При сравнении качественных переменных использовали χ^2 Пирсона. При наличии наблюдаемых случаев ≤ 10 рассчитывали χ^2 с поправкой Йейтса, если наблюдаемых случаев было менее 5 – точный тест Фишера (ТТФ). Для сравнения величин порядковых и непараметрических количественных переменных использовали U-критерий Манна – Уитни для независимых групп. Для оценки связи между количественными переменными применен корреляционный анализ по Спирмену (F-критерий Фишера), между качественными признаками – метод тетраэдрической корреляции (ф-критерий). Для вероятностной оценки факторов риска применяли однофакторный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами и многофакторный анализ в модуле бинарной логистической регрессии, а также дискриминантный анализ. Адекватность полученной модели оценивали с помощью критерия Хосмера – Лемешова. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ основных социально-демографических, эпидемиологических, клинических, рентгенологических характеристик и эффективности лечения туберкулеза органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Превалирование в группе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом лиц мужского пола в возрасте 18–44 лет (68,4 % против 35,4 %) ($p < 0,001$) отражало известные тенденции, характерные для популяции больных ВИЧ-инфекцией. В группе без ВИЧ-инфекции был выше удельный вес лиц старше 45 лет (на 8,9 %): 157 (27,2 %) против 52 (11,3 %) ($p < 0,001$, χ^2), только в этой группе встречались женщины 55–60 лет (3,6 %).

Больные с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом хуже адаптированы в обществе, имеют более низкий образовательный ценз – в этой группе в 2 раза больше доля лиц с неполным средним образованием – 116 (25,3 %) против 74 (12,8 %) ($p < 0,001$, χ^2), в 4

раза меньше закончивших ВУЗ – 16 (3,5 %) против 84 (14,6 %) ($p < 0,001$, χ^2), в 3 раза больше безработных – 314 (68,4 %) против 128 (22,2 %) ($p < 0,001$, χ^2) и инвалидов – 10,2 % против 3,5 % ($p < 0,001$, χ^2). Лиц, состоящих в браке на 32,3 % меньше – 138 (30,1 %) против 360 (62,4 %) ($p < 0,001$, χ^2), доля пациентов, чей доход ниже прожиточного минимума на 8,6 % больше, чем в группе без ВИЧ-инфекции, а лиц, имевших судимость – на 19,3 % больше – 168 (36,6 %) против 102 (17,3 %) ($p < 0,001$, χ^2). В группе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом пациенты на 8,4 % чаще – 257 (55,9 %) против 274 (47,5 %), ($p < 0,001$, χ^2) не могли указать источник заражения туберкулезом, на 12,5 % реже – 72 (15,7 %) против 163 (28,2 %) ($p < 0,001$, χ^2) имели семейный контакт с бактериовыделителем.

В основной группе 169 (36,8 %) лиц обследованы флюорографически 1 год назад – на 23,9 % больше, чем в группе сравнения – 350 (60,7 %) ($p < 0,001$, χ^2). Большой удельный вес случаев туберкулеза, выявленного при обращении к врачу, в группе с ВИЧ-инфекцией – 346 (75,4 %) против 212 (36,9 %) в группе сравнения ($p < 0,001$, χ^2) может быть связан с особенностями течения туберкулеза у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, с низким комплайнсом и дефектами работы общей лечебной сети и ЦПБСИЗ по привлечению к профилактическому обследованию. Употребление психоактивных веществ было больше выражено в основной группе – за исключением курения табака, которое встречалось на 5,6 % реже – у 361 (78,6 %) против 486 (84,2 %), чем в группе сравнения ($p = 0,025$, χ^2). ВИЧ-инфицированные на 10,8 % чаще – 194 (42,3 %) против 182 (31,5 %) – злоупотребляли алкоголем ($p < 0,001$, χ^2) и на 28,1 % чаще – 154 (33,6 %) против 32 (5,5 %) – являлись активными потребителями инъекционных наркотиков ($p < 0,001$, χ^2).

Сопутствующие заболевания в группе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом выявляли на 27,9 % чаще, чем в группе сравнения – у 428 (93,2 %) против 377 (65,3 %) пациентов ($p < 0,001$, χ^2). Величина ИК Charlson у больных в основной группе была на 34,2 % выше ($7,9 \pm 1,3$ против $5,2 \pm 0,2$) ($p = 0,04$, $t = 2,05$). В основной группе чаще диагностировали вирусные гепатиты: гепатит В – на 0,8 % ($p = 0,329$, χ^2), гепатит С – на 53,8 % ($p < 0,001$, χ^2), сочетание гепатитов В и С – на 13,7 % чаще ($p < 0,001$, χ^2), чем в группе сравнения. У больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом более, чем в 3 раза чаще выявляли гастрит и язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки ($p < 0,001$).

Структура клинических форм туберкулеза у больных основной группы характеризовалась преобладанием распространенных, с двусторонней локализацией

процессов – 275 (59,9 %) против 173 (30 %) ($p < 0,001$, χ^2). Частота обнаружения диссеминированного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных более чем в 6 раз – 74 (16,1 %) и 13 (2,3 %) ($p < 0,001$, χ^2) превышала таковую у больных в группе сравнения. Только в основной группе зарегистрированы больные генерализованным туберкулезом (12,2 %), среди которых различные клинические варианты туберкулеза ЦНС диагностировали в 69,6 % случаев (у 39 из 56 пациентов с генерализованным туберкулезом). Удельный вес случаев с распадом легочной ткани в группе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом был на 26,8 % меньше – 253 (55,1 %) против 473 (81,9 %) ($p = 0,029$, χ^2), бактериовыделение выявляли на 35,1 % реже – у 222 (48,4 %) против 482 (83,5 %) ($p < 0,001$, χ^2), а количество случаев с выделением МБТ с множественной лекарственной устойчивостью – на 7,5 % больше – у 169 (36,8 %) против 169 (29,3 %) ($p = 0,01$, χ^2).

Большой удельный вес распространенных, двусторонних процессов с наклонностью к прогрессированию определял большую выраженность интоксикационного синдрома – у 343 (73,7 %) против 281 (48,7 %) ($p < 0,001$, χ^2), дыхательной – у 282 (61,4 %) и 273 (47,3 %) ($p < 0,001$, χ^2) и легочно-сердечной недостаточности у 98 (21,4 %) против 80 (13,9 %) ($p = 0,002$, χ^2) больных в основной группе. Дефицит массы тела на 7 % чаще – у 195 (42,5 %) против 205 (35,5 %) пациентов обнаруживали в группе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ($p = 0,023$, χ^2). Большой удельный вес отрицательных реакций на кожные аллергические пробы (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л у 38,1 % против 16,8 % ($p < 0,001$), проба с АТР – у 30,9 % против 17,7 % ($p = 0,002$) – на 38,1 % и 13,2 % выше, чем в группе сравнения – также связан с выраженностью иммуносупрессии и степенью снижения содержания CD4+-лимфоцитов у больных в основной группе.

Больным основной группы на 3,4 % чаще – 57 (12,4 %) против 52 (9 %) назначали IV режим химиотерапии ($p = 0,076$, χ^2) и на 12,2 % реже 133 (28,9 %) и 237 (41,1 %) – I режим ($p < 0,001$, χ^2). Слабая приверженность пациентов лечению с большей частотой – у 107 (23,3 %) против 106 (18,4 %) ($p = 0,009$, χ^2) приводила к необходимости изменения режима химиотерапии. Преждевременное прекращение курса химиотерапии наблюдали на 24,3 % чаще – у 142 (31 %) против 37 (6,4 %), ($p < 0,001$, χ^2). Средняя продолжительность курса стационарного лечения у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом составляла 216,2 (142,5–264,2) дня, на 29,5 % превышая (152,5 (124,5–188,4) таковую у пациентов в группе сравнения ($p = 0,022$, U-критерий Манна – Уитни). Эффективность лечения больных с сочетанием туберкулеза и

ВИЧ-инфекцией была ниже, чем в группе сравнения: закрытие полости распада регистрировали на 23,9 % реже – в 133 (52,6 %) случаев против 362 (76,5 %) ($p < 0,001$, χ^2), прекращение бактериовыделения – на 10,6% реже – в 159 (71,6%) случаев против 396 (82,2 %) ($p < 0,001$, χ^2). Летальный исход на 8,2 % чаще – 92 (20 %) против 68 (11,8 %) наблюдали в основной группе ($p < 0,001$, χ^2), в основной группе более половины случаев смерти (60,9 %) были обусловлены прогрессирующим течением ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний, в группе сравнения основными причинами смерти были осложнения туберкулеза органов дыхания (дыхательная и легочно-сердечная недостаточность).

Эпидемиологические, социальные, клинические, иммунологические особенности туберкулеза и ВИЧ-инфекции при их сочетании в зависимости от варианта течения (благоприятный, неблагоприятный) коинфекции. В исследование включены 459 случаев ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания, разделенные на 2 группы. Основную группу составили 248 случаев с неблагоприятным течением заболевания, группу сравнения – 211 случаев с благоприятным течением. Пациенты в группах сравнения были сопоставимы по полу и возрасту. Как в основной группе, так и в группе сравнения преобладали лица мужского пола (75,0 % и 75,8 %), в группе с неблагоприятным течением ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в 4,6 раз (12,9 % против 2,8 %) было больше мужчин в возрасте 18–24 лет ($p < 0,001$, χ^2).

В основной группе образовательный ценз был более низким: более половины больных – 128 (51,6 %) против 84 (39,7 %) не имели специального образования (неполное среднее, среднее) ($p < 0,001$, χ^2). Значимых различий в социальном статусе (наличие постоянного места работы, отсутствие семьи, судимость в анамнезе) пациентов не отмечено. Доля инвалидов в основной группе была в 2 раза больше – 33 (13,3 %) и 14 (6,6 %) ($p < 0,001$, χ^2). Как в основной группе, так и в группе сравнения более чем у половины больных – 139 (56 %) и 118 (55,9 %) – не удалось установить контакт с больным туберкулезом ($p = 0,98$, χ^2). Различные виды контакта (семейный, бытовой) встречались с почти одинаковой частотой в каждой из групп. Доля активных потребителей инъекционных наркотиков была на 9,5 % больше – 94 (37,9 %) против 60 (28,4 %) – среди больных основной группы ($p = 0,03$, χ^2).

Сопутствующие заболевания диагностировали у 236 (95,2 %) и 192 (90,9 %) пациентов ($p = 0,08$), значимых различий в частоте встречаемости отдельных видов нозологий не установлено. Почти две трети больных – 179 (72,3 %) и 159 (74,9 %) – в каждой из групп страдали вирусными гепатитами, преобладал хронический вирусный

гепатит С – у 139 (77,7 %) и 124 (78,5 %). Доля хронического вирусного гепатита В составляла 2,8 и 1,9 %, сочетание гепатитов В и С обнаружили у 19,6 % больных в каждой из групп, достоверных различий в выраженности клинических проявлений гепатита в группах сравнения не выявлено.

По результатам анализа социально-демографических и медико-биологических факторов, значимо связанных с неблагоприятным течением заболевания, были возраст 18–24 лет ($p < 0,001$, $\phi = 0,185$), отсутствие специального образования ($p = 0,003$, $\phi = 0,14$) и активное потребление инъекционных наркотиков ($p = 0,03$, $\phi = 0,1$).

В структуре клинических форм туберкулеза у пациентов основной группы на 6,6 % чаще – у 40 (16,1 %) против 20 (9,5 %) встречались генерализованные формы с поражением 2 и более органов ($p = 0,036$, χ^2), в 2 раза чаще – у 27 (10,9 %) против 12 (5,7 %) наблюдали туберкулез ЦНС ($p < 0,001$, χ^2). Туберкулез периферических лимфоузлов на 1,7 % чаще (3,3 % и 1,6 %) регистрировали в группе сравнения, как и туберкулез костей и суставов (2,4 % и 0,4 %), в основной же группе, напротив, чаще выявляли урогенитальный туберкулез (2 % против 0,5 %). Абдоминальный туберкулез подтвержден у 4 больных в каждой из групп, туберкулезный перикардит – у 1 пациента основной группы. Туберкулез легких, осложненный плевритом, диагностировали с равной частотой (6,9 % и 6,6 %, $p = 0,9$) в обеих группах, как и ТВГЛУ (3,8 % и 1,6 %, $p = 0,25$), а изолированный экссудативный туберкулезный плеврит чаще в группе сравнения (6,6 % и 2 %, $p = 0,014$).

У пациентов основной группы на 21,5 % чаще – 173 (69,8 %) против 102 (48,3 %) – наблюдали двустороннее поражение легких ($p < 0,001$, χ^2), на 31,9 % чаще – 172 (69,4 %) против 77 (936,5 %) – процессы, занимающие 2 доли легкого и более ($p < 0,001$, χ^2). В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания в группах преобладал ИТЛ, составивший 113 (45,6 %) и 130 (61,6 %) случаев соответственно ($p < 0,001$, χ^2). Диссеминированный туберкулез легких выявлен у 15,7 % и 16,6 % больных, казеозная пневмония – у 4,4 % и 1,9 %, ФКТ – у 21,4 % в основной группе, милиарный туберкулез диагностирован в основной группе у 6,2 % против 2,4 % ($p = 0,18$). Очаговый туберкулез легких на 4,1 % чаще встречался у больных в группе сравнения ($p = 0,018$). Распад легочной ткани на 31,9 % чаще – у 173 (69,8 %) и 80 (37,9 %) наблюдали в основной группе ($p < 0,001$, χ^2), как и бактериовыделение, установленное у 140 (56,5 %) и у 82 (38,9 %) – в группе сравнения ($p < 0,001$, χ^2). Лекарственную устойчивость возбудителя на 17,1 % чаще – 123 (49,6 %) против 69 (32,7 %) – регистрировали в группе с неблагоприятным течением заболевания ($p < 0,001$, χ^2), МЛУ – у 111 (44,7 %) пациентов

против 58 (27,5 %) ($p = 0,002$, χ^2). Косвенным подтверждением ведущей роли приверженности пациента выполнению врачебных рекомендаций для прогноза течения заболевания является больший удельный вес в основной группе случаев повторного лечения туберкулеза (обострение процесса – на 5,4 % ($p = 0,05$), хроническая форма туберкулеза – на 24,8 % ($p < 0,001$, χ^2).

По результатам однофакторного анализа с неблагоприятным течением туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией были значимо связаны наличие распространенных процессов с поражением 2-х и более долей легких (ОШ 3,94; ДИ 2,67–5,81; $p < 0,001$), туберкулеза ЦНС (ОШ 2,03; ДИ 1,00–4,11; $p < 0,001$), лекарственной устойчивости МБТ (ОШ 1,88; ДИ 1,29–2,61; $p < 0,001$), в том числе – множественной (ОШ 1,79; ДИ 1,22–2,61; $p = 0,002$) и хроническое течение процесса (ОШ 4,19; ДИ 2,58–6,81; $p < 0,001$).

У пациентов основной группы на 12,2 % чаще – 190 (76,7 %) против 136 (64,5 %) – отмечен парентеральный путь заражения ВИЧ-инфекцией ($p < 0,001$, χ^2), в группе сравнения, соответственно, половой ($p = 0,009$). До установления диагноза туберкулеза ВИЧ-инфекция была выявлена у 83 (33,5 %) больных основной группы и у 111 (52,6 %) – в группе сравнения ($p < 0,001$, χ^2). Через несколько лет после выявления туберкулеза на фоне ранее сформировавшихся нарушений клеточного звена иммунитета ВИЧ-инфекцию диагностировали у 74 (29,8 %) больных основной группы и у 18 (8,5 %) – группы сравнения ($p < 0,001$, χ^2). В основной группе доля лиц с неустановленной стадией ВИЧ-инфекции была на 7,5 % больше, чем в группе сравнения ($p = 0,004$, χ^2). Более половины случаев в обеих группах составляла стадия вторичных заболеваний: 4А стадия была установлена у 95 (38,3 %) пациентов основной группы и у 89 (42,2 %) – в группе сравнения ($p = 0,4$), 4Б чаще встречалась в основной группе – 44 (17,7%) против 24 (11,4 %) ($p = 0,06$), как и 4В стадия – в 17 (6,9 %) против 4 (1,9 %) случаев ($p = 0,01$, χ^2). Достоверного отличия в частоте выявления 2А-3 стадий ВИЧ-инфекции не установлено.

Другие вторичные заболевания, диагностированные к моменту выявления туберкулеза, наблюдали на 12,5 % чаще – 192 (77,4 %) против 137 (64,9 %) – у пациентов основной группы ($p = 0,01$, χ^2): стоматит у 19,4 % против 11,8 % ($p = 0,03$), в 2 раза чаще – менингит и менингоэнцефалит различной этиологии ($p = 0,009$), так же как сепсис и пневмонию, заболевания кожи и слизистых оболочек – на 8,7 % ($p = 0,02$), что объясняется более выраженной иммуносупрессией (у пациентов этой группы чаще наблюдали 4Б и 4В стадию ВИЧ-инфекции).

Часть пациентов – 52 (21,4 %) в основной группе и 23 (17,2 %) в группе сравнения

– имели характерную клинику того или иного заболевания из группы оппортунистических инфекций, подтвержденную лабораторными тестами (ИФА – иммуноглобулины класса М, низкий индекс avidности антител, ПЦР сыворотки крови, ликвора). Герпетическая инфекция, вызванная ВПГ-1 и ВПГ-2, отмечена у 3 больных (1,2 %) основной группы и 5 (3,6 %) пациентов группы сравнения соответственно. Герпетическое поражение кожи и слизистых оболочек диагностировано у 2 и 3 больных, поражение глаз – у 1 пациента основной группы; генитальный герпес – у 1 больного группы сравнения. У 2 пациентов (по 1 в каждой из групп) был подтвержден диагноз серозного менингита, обусловленного Herpes simplex virus (выделена ДНК вируса в спинномозговой жидкости). Диагноз ЦМВ-инфекции подтвержден у 4,1 % и 5,8 % больных: в 2 случаях в основной группе и в 4 в группе сравнения выявлен ЦМВ-ретинит, у 8 пациентов и у 4 соответственно – менингоэнцефалит. Активная ВЭБ-инфекция установлена у 27 (11,2 %) пациентов основной группы и у 5 (3,6 %) – в группе сравнения ($p < 0,001$, χ^2). У каждого третьего больного основной группы и у 2 в группе сравнения развился ВЭБ-гепатит, у 10 и 2 соответственно – серозный менингит ВЭБ-этиологии, у 2 больных основной группы выявлена первичная лимфома ЦНС.

Токсоплазмоз выявлен у 1 пациента в каждой из групп, во всех случаях диагностирован менингоэнцефалит. Микоплазменную пневмонию наблюдали у 2 пациентов в каждой из групп. Хламидиоз диагностирован в 3,7 % и 1,4 % случаев – у 7 больных основной группы и у 2 в группе сравнения – установлен диагноз хламидийной пневмонии, у 2 больных мужского пола в основной группе выявлено обострение хронического уретрита. Грибковые заболевания кожи и слизистых оболочек наблюдали у 22,9 % и 14,2 % случаев в каждой из групп, соответственно ($p = 0,017$). Наиболее частой формой грибковой инфекции был кандидоз, диагностированный у 19,0 % больных в основной группе и у 9,5 % в группе сравнения ($p = 0,005$, χ^2). У 40 (16,5 %) пациентов основной группы и у 18 (8,5 %) группы сравнения наблюдали типичные проявления кандидозного стоматита ($p = 0,012$, χ^2), кандидозный эзофагит у 4 и 2 больных, кандидозный колит – у 2 пациентов в основной группе. Онихомикоз диагностирован у 3 больных основной группы и у 2 – группы сравнения, отрубевидный лишай – у 2 и 3 больных соответственно, аспергиллез легких наблюдали с почти равной частотой в каждой из групп – у 2,5 % и у 2,1 % пациентов. На момент выявления оппортунистических инфекций содержание CD4+-лимфоцитов у пациентов не превышало 100 кл/мкл.

Дефицит массы тела, обусловленный прогрессирующим течением коинфекции,

выявлен у 125 (50,4%) и у 80 (37,9%) пациентов соответственно ($p = 0,014$, χ^2).

ИК Charlson у пациентов основной группы составил ($8,6 \pm 0,9$) баллов, 126 (59,7 %) больных имели ИК более 8 баллов; в группе сравнения ИК был равен ($5,6 \pm 0,8$) баллов ($p = 0,013$, $t = 2,49$), пациентов с ИК более 8 баллов – 32 (15,2 %) ($p < 0,001$, χ^2).

Снижение иммунорегуляторного индекса установлено у 94,7 % пациентов основной группы и 92,5 % пациентов в группе сравнения: снижение до величин менее 0,2 – у 39 (25,7 %) больных против 13 (12,1 %) (от числа обследованных – 152 и 107 соответственно) ($p = 0,008$, χ^2). При оценке уровня CD4+-лимфоцитов у пациентов в группах значимых отличий не выявлено, доля лиц с количеством CD4+-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл составляла 18,3 % и 10,7 % ($p = 0,1$), удельный вес больных с уровнем CD4+ лимфоцитов более 400 клеток – 34,2 % и 42,2 % ($p = 0,2$). Величина вирусной нагрузки более 100 тысяч копий/мл до начала терапии у больных в основной группе встречалась на 18,9 % чаще – 92 (60,9 %) против 47 (42 %) ($p = 0,003$, χ^2), менее 20 тысяч копий/мл на 14,1 % чаще – 47 (41,9 %) против 42 (27,8 %) в группе сравнения ($p = 0,02$, χ^2).

Из числа клинических характеристик ВИЧ-инфекции с неблагоприятным течением туберкулеза были связаны: парентеральный путь заражения ($p = 0,005$, $\phi = 0,134$), выявление ВИЧ-инфекции у лиц, ранее состоявших на учете по поводу туберкулеза ($p < 0,001$, $\phi = 0,265$), наличие 4В стадии ВИЧ-инфекции ($p = 0,012$, $\phi = 0,118$), дефицит массы тела ($p < 0,001$, $\phi = 0,221$), величина вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл ($p = 0,003$, $\phi = 0,188$), а также наличие активной ВЭБ-инфекции ($p < 0,001$, $\phi = 0,305$) и дополнительных (кроме туберкулеза) вторичных заболеваний ($p = 0,012$, $\phi = 0,138$).

Антиретровирусная терапия у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом; факторы, оказывающие влияние на ее эффективность. В основной группе доля больных, регулярно принимавших антиретровирусные препараты, была на 16,6 % меньше – 88 (35,5 %) против 110 (52,1 %), чем в группе сравнения ($p < 0,001$, χ^2). Самовольное прекращение приема препаратов отмечено только у 10,9 % пациентов основной группы. АРВТ не получали 133 (53,6 %) и 101 (47,9 %) больных, соответственно ($p = 0,03$, χ^2). До начала химиотерапии туберкулеза АРВТ была инициирована 32 (36,4 %) больных в основной группе и 20 (18,2 %) – в группе сравнения ($p = 0,002$, χ^2). В медицинской документации пациентов основной группы сведения о проведении превентивной химиотерапии туберкулеза обнаружены у 5 больных, в группе сравнения – у 6, что не позволяло оценить охват пациентов, включенных в исследование,

этим видом профилактики и ее эффективность. Средняя продолжительность превентивной химиотерапии в основной группе составила 10 (8 : 30) дней, в группе сравнения – 12 (7 : 35) дней ($p = 0,23$, U-критерий Манна – Уитни).

Комбинацию зидовудин + эфавиренз получали 24 (27,3 %) пациента в основной группе и 30 (27,3 %) в группе сравнения ($p = 1,0$), зидовудин/ламивудин+эфавиренз – 12 (13,6 %) и 14 (12,7 %) ($p = 0,85$), диданозин+ламивудин+эфавиренз – 11 (12,5 %) и 12 (10,9 %) ($p = 0,73$). Осложнения АРВТ наблюдали на 24,1 % чаще – 48 (54,5 %) против 31 (28,2 %) у пациентов в основной группе ($p < 0,001$, χ^2). Лекарственный гепатит развился у 32 (36,4 %) пациентов основной группы и у 29 (26,4 %) – в группе сравнения, анемия – у 20 (22,7 %) и 26 (23,6 %), воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС) – у 28 (31,8 %) и у 15 (13,6 %) больных (от числа получавших АРВТ) ($p = 0,03$, χ^2). В основной группе у 20 пациентов осложнения АРВТ купированы в результате коррекции схемы лечения и проведения дополнительных лечебных мероприятий (противосудорожная терапия, переливание эритроцитарной массы, гормонотерапия), 8 пациентов умерли в разные сроки из-за развития и прогрессирующего течения туберкулезного менингоэнцефалита. У больных группы сравнения осложнения АРВТ были устранены. В основной группе в 26 (92,9 %) случаях ВСВИС был туберкулез-ассоциированным, у 1 пациента кроме признаков прогрессирования туберкулеза обнаружены проявления токсоплазмоза (ДНК *T. gondii* в ликворе), у 2 – ВЭБ-инфекции (выделена ДНК ВЭБ в ликворе), у 2 – ЦМВИ (выделена ДНК ЦМВ в ликворе). В группе сравнения у 15 (100 %) больных ВСВИС был туберкулез-ассоциированным.

Причины развития, клинические проявления, эффективность лечения ВСВИС у больных ВИЧ-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом. У пациентов с развившимся ВСВИС начало антиретровирусной терапии либо предшествовало началу лечения туберкулеза – 22 (51,2 %) против 20 (12,9 %) пациентов, получавших АРВТ без развития ВСВИС, $p < 0,001$, χ^2) либо совпадало с ним – у 11 (25,6 % против 10 (6,5 %) ($p < 0,001$, χ^2). Сведения о назначении превентивной химиотерапии туберкулеза в документации пациентов отсутствовали. Продолжительность химиотерапии туберкулеза до манифестации ВСВИС составляла, в среднем, 32 дня (95 % ДИ 12–125 дней). Парадоксальный ВСВИС, сопровождавшийся прогрессированием ранее имевшегося у пациента туберкулеза с появлением новой локализации туберкулезного процесса (туберкулезный менингоэнцефалит, туберкулез кишечника, плеврит, перикардит) наблюдали у 22 (51,2 %) больных, демаскирующий ВСВИС (развитие туберкулеза у

пациентов, ранее им не болевших) – у 21 (48,8 %).

У пациентов с развившимся ВСВИС чаще отмечен милиарный туберкулез – у 16 (37,2 %) против 2 (1,3 %), получавших АРВТ без развития ВСВИС ($p < 0,001$, χ^2), ТВГЛУ, осложненный лимфогенной и гематогенной диссеминацией – у 7 (16,3 %) против 10 (6,5 %), $p = 0,085$) и генерализованные формы туберкулеза с поражением легких и других органов – у 29 (67,4 %) против 17 (10,9 %) ($p < 0,001$, χ^2). Напротив, ИТЛ (88,7 % против 6,9 %), ФКТ (5,2 % против 4,6 %) чаще диагностировали у пациентов без ВСВИС, очаговый туберкулез и туберкулезный плеврит – только в группе без ВСВИС. У всех больных с ВСВИС генерализованные формы туберкулеза представляли собой сочетание туберкулеза легких и менингоэнцефалита, у 2 пациентов выявлен туберкулезный спондилит, у 2 – туберкулез кишечника. У пациентов без ВСВИС в структуре генерализованных форм туберкулеза легких у 7 больных сочетался с менингоэнцефалитом, у 4 – с туберкулезом кишечника, у 4 – с туберкулезом периферических лимфатических узлов. Бактериовыделение регистрировали с почти одинаковой частотой как у пациентов с ВСВИС, так и без такового, распад легочной ткани на 28,6 % чаще выявляли у пациентов без ВСВИС ($p < 0,001$).

Изменения в общем и биохимическом анализах крови у больных с ВСВИС отражали активность воспалительного процесса, обусловленного мощным выбросом воспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками: анэозинофилию – у 38 (88,4 %) против 25 (16,1 %) ($p < 0,001$, χ^2), лейкопению – у 21 (18,8 %) против 12 (7,7 %) ($p < 0,001$, χ^2), анемию – у 36 (83,7 %) против 10 (6,4 %) ($p < 0,001$, χ^2) чаще регистрировали в данной группе больных, как и увеличение СОЭ выше 40 мм/ч ($p < 0,001$) и содержания СРБ более 30 мг/л ($p < 0,001$). Анэозинофилию, анемию в сочетании с высокой СОЭ (более 40 мм/ч) и уровнем СРБ, превышавшем 30 мг/л наблюдали у 7 (87,5 %, $p < 0,001$), лейкопению ($3,2 \times 10^9$ /л (ДИ 2,25–3,75 $\times 10^9$ /л) – у 6 (75,0 %) пациентов с ВСВИС из восьми, умерших от прогрессирования туберкулезного менингоэнцефалита. Средняя величина содержания CD4+-лимфоцитов в 1 мкл крови к моменту начала АРВТ у пациентов с развившимся впоследствии ВСВИС составляла 36 клеток/мкл против 123 клеток/мкл ($p = 0,024$, U-критерий Манна – Уитни), вирусная нагрузка – 306484 (286832 : 350422) РНК копий ВИЧ/мл против 124864 (103520 : 246057) РНК копий ВИЧ/мл ($p = 0,033$, U-критерий Манна – Уитни).

Достоверных различий количества CD4+-лимфоцитов и продолжительности АРВТ до развития ВСВИС у пациентов сравниваемых групп не выявлено, величина вирусной нагрузки у больных, умерших вследствие прогрессирования туберкулезного

менингоэнцефалита, обусловленного развитием этого синдрома, была на 53,4 % больше – 657864 (320420 : 826046) РНК копий ВИЧ/мл против 306484 (286832 : 350422) ($p = 0,032$, U-критерий Манна – Уитни). Продолжительность химиотерапии туберкулеза от момента госпитализации в стационар до развития ВСВИС составляла в основной группе 32,0 (15–145) дней, в группе сравнения 36,0 (12–150) дней.

ВСВИС, как правило, развивался у пациентов, которым АРВТ была назначена до начала химиотерапии туберкулеза ($p < 0,001$, $\phi = 0,386$) или одновременно с ней ($p < 0,001$, $\phi = 0,262$), с милиарным туберкулезом ($p < 0,001$, $\phi = 0,38$) или ТВГЛУ, осложненным лимфогенной и гематогенной диссеминацией ($p < 0,001$, $\phi = 0,145$), генерализованными формами туберкулеза ($p < 0,001$, $\phi = 0,148$), на фоне анэозинофилии ($p < 0,001$, $\phi = 0,64$), анемии ($p < 0,001$, $\phi = 0,754$) и лейкопении ($p < 0,001$, $\phi = 0,455$), увеличения СОЭ выше 40 мм/ч ($p < 0,001$, $\phi = 0,319$) и уровня СРБ более 30 мг/л ($p < 0,001$, $\phi = 0,417$).

Эффективность противотуберкулезной химиотерапии у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и факторы, связанные с неудачей в лечении. По схеме I режима химиотерапии получали лечение 39 (15,7 %) пациентов основной группы и 84 (39,8 %) – в группе сравнения ($p < 0,001$, χ^2), II режим назначали 25 (10,1 %) и 14 (6,6 %) пациентам в каждой из групп соответственно ($p = 0,19$), III режим определен 44 (17,7 %) больным основной группы и 51 (24,2 %) – в группе сравнения ($p = 0,09$). Лечение по IV режиму получали 35 (14,1 %) и 22 (10,4 %) пациента ($p = 0,23$), индивидуальную схему химиотерапии на 19,8 % чаще – в 102 (41,1 %) против 45 (21,3 %) – использовали в основной группе ($p < 0,001$, χ^2). Показаниями к назначению индивидуальной схемы были непереносимость препаратов, противопоказания к их назначению из-з наличия сопутствующей патологии, лекарственная устойчивость МБТ, спектр которой не позволял назначить полноценный IV или V режим химиотерапии. Лечение по схеме V режима получали 3 пациента основной группы и 4 – в группе сравнения ($p = 0,55$). Изменение режима химиотерапии в основной группе происходило на 10,4 % реже – у 46 (18,5 %) против 61 (28,9 %), $p = 0,009$, χ^2). Нежелательные побочные реакции противотуберкулезных препаратов были зарегистрированы в 23 (9,3 %) случаях в основной группе, в группе сравнения – в 38 (18 %) ($p = 0,007$).

До окончания курса химиотерапии умерли 84 (33,9 %) больных основной группы, 52 (20,9 %) и 180 (85,3 %), соответственно, успешно завершили лечение ($p < 0,001$), преждевременное прекращение терапии отмечено у 112 (45,2 %) пациентов в основной группе и у 31 (14,7 %) – в группе сравнения ($p < 0,001$, χ^2). К моменту завершения

основного курса химиотерапии туберкулеза в основной группе бактериовыделение прекратилось у 102 (72,9 %) пациентов с зарегистрированным бактериовыделением и у 82 (100 %) – в группе сравнения ($p < 0,001$, χ^2). Закрытие полостей распада установлено у 44 (25,4 %) больных в основной группе и у 80 (97,6 %) – в группе сравнения ($p = 0,012$, χ^2).

Из особенностей химиотерапии туберкулеза факторами, связанными с неблагоприятным течением заболевания у больных ВИЧ-инфекцией, были: лечение по индивидуальной схеме ($p < 0,001$, $\phi = 0,212$); преждевременное прерывание курса химиотерапии ($p < 0,001$, $\phi = 0,328$).

Предикторы неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции. Модель прогноза вариантов течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания. Из 120 факторов, выделенных на предыдущих этапах исследования, по результатам однофакторного анализа значимо увеличивали риск неблагоприятного течения у больных ВИЧ-инфекцией 23, для процедуры многофакторного анализа в модуле бинарной логистической регрессии были отобраны 13. Результатом анализа стало уравнение регрессии (коэффициенты представлены в таблице 1), которое позволило рассчитать вероятность (P) неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией по формуле:

$$P = 1 / 1 + e^{-y},$$

где $y = -12,03 \times -0,18X_1 - 0,16X_2 + 0,35X_3 + 0,28X_4 + 0,54X_5 - 0,18X_6 + 1,15X_7 - 0,38X_8 + 1,15X_9 + 2,03X_{10} + 0,12$.

Параметры регрессионной модели:

- $\chi^2 = 122,38$, $p < 0,001$; $R^2 = 0,186$;
- Критерий Хосмера – Лемешова: $\chi^2 = 5,16$, $p = 0,267$;
- Чувствительность – 78,0 %, специфичность – 83,2 %.

Таблица 1 – Результаты многофакторного анализа предикторов неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Показатели		B	ОШ (Exp B)	Станд. ошибка (Exp B)	95 % ДИ (Exp B)	p
Наличие хронической формы туберкулеза	—	-0,12	0,887	0,312	0,629–0,832	0,117
Активное потребление пациентом инъекционных наркотиков	X ₁	-0,18	1,332	0,120	1,256–1,753	0,014
Распространенность процесса с поражением 2-х и более долей легких	X ₂	-0,16	1,112	0,126	1,086–1,658	0,003
Дефицит массы тела	X ₃	0,35	2,265	0,330	1,987–3,130	0,003
Наличие дополнительных вторичных заболеваний при установлении диагноза туберкулеза	—	0,17	0,850	0,150	0,620–0,996	0,115
МЛУ МБТ	X ₄	0,28	1,740	0,112	1,655–1,780	0,015
Назначение АРВТ до начала химиотерапии туберкулеза	-	0,32	0,675	0,172	0,550–1,005	0,224
Наличие туберкулеза ЦНС	X ₅	0,54	1,622	0,540	1,082–2,162	0,042
Наличие осложнений АРВТ	X ₆	-0,18	1,230	0,652	1,115–2,657	0,004
Наличие активной ВЭБ-инфекции	X ₇	1,15	2,220	0,140	1,680–2,456	0,008
Величина вирусной нагрузки при выявлении туберкулеза >100000 копий/мл	X ₈	-0,38	2,563	0,120	2,440–2,920	0,012
Отсутствие АРВТ	X ₉	1,15	3,250	0,220	2,980–3,680	0,003
Преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза	X ₁₀	2,03	3,015	0,332	2,896–3,550	0,0012
Константа B ₀	—	-12,03	1,15	—	—	0,0001
Константа (B ₀) – константа, рассчитываемая при стандартной процедуре логистической регрессии, является безразмерной величиной, для нее не предусмотрено вычисление доверительного интервала.						

Прогностическая значимость предикторов неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. подтверждена у 10 из 13 факторов: активное потребление пациентом инъекционных наркотиков, распространенность процесса с поражением 2-х и более долей легких, дефицит массы тела, МЛУ МБТ, наличие туберкулеза ЦНС,

активной ВЭБ-инфекции, величина вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл, отсутствие АРВТ, преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза, развитие осложнений АРВТ. Регрессионная модель обладает прогностическими возможностями и может быть использована для разработки алгоритмов ведения пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и оценки вероятности неблагоприятного течения заболевания. Большинство факторов являются либо причиной (активное потребление пациентом инъекционных наркотиков) либо следствием (распространенность процесса с поражением 2-х и более долей легких, дефицит массы тела, МЛУ МБТ) низкой приверженности пациента выполнению врачебных рекомендаций. Наличие у пациента других (кроме туберкулеза) вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций, в частности – активной ВЭБ инфекции на фоне выраженной иммуносупрессии и высокой вирусной нагрузки (более 100 000 РНК-копий ВИЧ в 1 мл), при отсутствии антиретровирусной терапии или нерегулярном приеме препаратов способствует прогрессированию туберкулеза и повышает риск летального исхода.

Полиморфизм генов цитокинов IL1 α , IL6, TNF- α : частота встречаемости, сопряженность, связь с неблагоприятным течением и результатами лечения туберкулеза органов дыхания. В исследование были включены 187 пациентов с активным туберкулезом органов дыхания. Основную группу (неблагоприятное течение заболевания) составили 67 пациентов, группу сравнения (благоприятное течение) – 120 больных. Пациенты в группах были сопоставимы по полу и возрасту, сопутствующей патологии.

В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания преобладал ИТЛ, выявленный у 52 (77,6 %) больных основной группы и у 97 (80,8 %) – в группе сравнения ($p = 0,6$), диссеминированный туберкулез легких установлен у 3 (4,5 %) и 14 (11,7 %) больных ($p = 0,25$), казеозная пневмония отмечена у 2 пациентов в каждой из групп ($p = 0,09$). ФКТ подтвержден у 4 больных основной группы, в группе сравнения таковые отсутствовали. Туберкулема легких выявлена у 6 пациентов основной группы и у 3 – в группе сравнения ($p = 0,07$). Бактериовыделение регистрировали на 22,4 % чаще – 53 (79,1 %) против 68 (56,7 %) у пациентов основной группы ($p = 0,003$, χ^2); МЛУ МБТ – у 42 (62,7 %) и у 41 (34,7 %) больного соответственно ($p < 0,001$, χ^2). Распад легочной ткани отмечен на 47 % чаще – у 65 (97 %) против 60 (50 %) в основной группе ($p < 0,001$, χ^2). Ограниченные процессы с поражением 1-2 сегментов легкого в 4 раза чаще

наблюдали в группе сравнения, распространенные – 29 (43,3 %) против 20 (16,7 %) – в основной группе ($p = 0,01$).

Анализ частоты встречаемости отдельных аллелей и генотипов показал, что распространенность аллеля А гена IL1 α у больных туберкулезом составила 0,668, в контрольной группе – 0,482 ($p < 0,001$, χ^2), частота аллеля G у больных туберкулезом – 0,668, у здоровых – 0,943 ($p < 0,001$, χ^2). Гомозиготный генотип А/А чаще выявляли у больных туберкулезом, гетерозиготный G/A и гомозиготный G/G генотипы – в контрольной группе. Частота аллеля С гена IL6 у больных туберкулезом составила 0,749, у здоровых доноров – 0,653 ($p = 0,04$, χ^2). Распространенность аллеля G у больных туберкулезом – 0,251, у здоровых – 0,829 ($p < 0,001$, χ^2). Гомозиготный генотип C/C чаще встречался у больных туберкулезом органов дыхания, гетерозиготный и G/C и гомозиготный G/G генотипы – в контрольной группе.

Частота аллеля G гена TNF α у больных туберкулезом органов дыхания составила 0,615, в контрольной группе – 0,991 ($p < 0,001$, χ^2). Распространенность аллеля А у больных туберкулезом органов дыхания – 0,620, у здоровых – 0,202 ($p < 0,001$, χ^2). Гомозиготный генотип G/G чаще встречался у здоровых лиц ($p < 0,001$), гетерозиготный G/A, связанный с повышением экспрессии фактора некроза опухоли альфа и гомозиготный А/А генотипы – у больных туберкулезом ($p = 0,3$).

Оценка частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма гена IL1 α G-889Ars1800587 показала, что при неблагоприятном течении туберкулеза органов дыхания на 35,4 % чаще встречался генотип G/A (ОШ = $13,27 \pm 0,37$; ДИ 6,41–27,48; $p < 0,001$), связанный с повышенной экспрессией цитокина, на 38,8 % реже – генотип А/А, на 19,0 % реже – генотип G/G ($p = 0,008$). При анализе распределения генотипов полиморфизма rs1150754 гена IL6 установлено, что в основной группе на 25,9 % реже выявлен генотип C/C ($p = 0,002$), на 9,7 % чаще – генотип G/C (ОШ = $1,50 \pm 0,34$; ДИ 0,77–2,92; $p = 0,016$), на 10,0 % чаще – генотип G/G (ОШ $2,41 \pm 0,34$; ДИ 1,25–4,66; $p = 0,009$). Большая доля лиц с генотипом C/C, ответственным за подавление экспрессии IL6 и оказывающим защитное действие, препятствующее дальнейшему распространению воспалительной реакции на интактные ранее ткани у больных с благоприятным течением заболевания, объясняет меньший удельный вес обширных процессов у больных данной группы и более редкое развитие полостей деструкции в легочной ткани. Наличие генотипа C/C интерлейкина-6 у заболевшего, вероятно, можно считать фактором, снижающим риск неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания. Оценка частоты встречаемости разных генотипов и аллелей полиморфизма 1800629 гена TNF- α

показала, что у пациентов из основной группы на 40,9 % чаще обнаруживали генотип G/G (ОШ = $5,89 \pm 0,33$; ДИ 3,06–11,33; $p < 0,001$) на 50,8 % реже – генотип A/A (ОШ = $0,05 \pm 0,55$; ДИ 0,02–0,14; $p < 0,001$), который наблюдали у пациентов группы сравнения, вероятно, обладающий протективными свойствами. С учетом того, что фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-6 играют важную роль в формировании клеточного звена противотуберкулезного иммунитета и, одновременно, активируют репликацию ВИЧ, наличие мутаций в промоторных участках генов, ответственных за экспрессию данных цитокинов может либо обеспечивать защитный эффект, препятствующий развитию и неблагоприятному течению туберкулеза у ВИЧ-инфицированного, либо определять условия для быстрого его прогрессирования.

Оценка эффективности лечения туберкулеза показала, что в основной группе к завершению 6 месяца основного курса лечения бактериовыделение прекратилось у 57 (85,1 %) больных, в группе сравнения – у 68 (100 %) ($p < 0,001$, χ^2). Закрытие полостей распада наблюдали только в группе сравнения: у 15 (25 %) пациентов с определявшимися до начала курса химиотерапии полостями деструкции легочной ткани по завершении 2 месяца химиотерапии, у 20 (33,3 %) – через 4 месяца, у 25 (41,7 %) – к окончанию 6 месяца лечения.

Прогнозирование вариантов течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией. Шкала оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией. Для решения седьмой задачи, на основе полученных на предыдущих этапах результатов, по методике Д. А. Чичеватова была создана «Шкала оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией», в которой каждому из включенных в нее предикторов соответствовало определенное количество баллов.

При создании шкалы использованы методики категориальной и бинарной логистической регрессии, с помощью которых оценивали взаимосвязи зависимой и независимых переменных, проводили «шкалирование», то есть присвоение категориям числовых значений, и, кроме стандартизированных коэффициентов регрессии получили коэффициенты важности переменных (таблица 2). Величину балла для каждого предиктора рассчитывали, умножая величину коэффициента важности на 100, полученное значение округляли до целых цифр. Вероятность прогноза риска неблагоприятного течения по шкале составила 85,8 %.

Таблица 2 – Результаты категориального регрессионного анализа предикторов неблагоприятного течения заболевания у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания

Предикторы	Стандартизованные коэффициенты		F	p	Вес (коэффициент важности)
	β	Бутстреп-оценка (1000) стандартной ошибки			
Активное потребление пациентом инъекционных наркотиков	-0,18	0,120	3,564	0,013	0,098
Распространенность процесса с поражением 2 и более долей легких	-0,16	0,126	4,321	0,003	0,083
Дефицит массы тела	0,26	0,328	3,658	0,02	0,104
МЛУ МБТ	0,28	0,365	1,223	0,0015	0,108
Наличие туберкулеза ЦНС	0,54	0,540	6,220	0,023	0,124
Наличие осложнений АРВТ	-0,16	0,226	2,543	0,015	0,086
Наличие активной ВЭБ-инфекции	1,15	0,140	5,664	0,003	0,130
Величина вирусной нагрузки при выявлении туберкулеза более 100000 РНК копий ВИЧ/мл	-0,38	0,120	7,223	0,001	0,120
Отсутствие АРВТ	1,15	0,220	5,087	0,005	0,132
Преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза	2,03	0,332	5,120	0,04	0,153
Наличие ХОБЛ	0,23	0,250	1,322	0,015	0,115
Развитие лекарственного гепатита	0,35	0,330	2,112	0,006	0,116
Величина индекса коморбидности Charlson более 8 баллов	0,32	0,228	2,628	0,014	0,117

Проведенная оценка эффективности использования шкалы оценки риска неблагоприятного течения заболевания у коморбидных пациентов позволила разработать алгоритм тактики ведения больного туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и другими соматическими и инфекционными заболеваниями (рисунок 1).

С учетом значимости фактора «Преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза» и его влияния на результаты лечения пациентов и дальнейшее течение туберкулеза была создана «Шкала оценки риска низкой приверженности больного лечению». Для этого были отобраны факторы, связанные с низкой приверженностью больного лечению: возраст 18–35 лет, отсутствие специального

образования, семьи, пребывание в ИТУ, активное потребление пациентом инъекционных наркотиков, нерегулярный прием препаратов, нарушение больничного режима, самовольный уход из стационара.

Таблица 3 – Результаты категориального регрессионного анализа факторов, связанных с низкой приверженностью пациента лечению

Предикторы	Стандартизованные коэффициенты		F	p	Вес (коэффициент важности)
	β	Бутстреп-оценка (1000) стандартной ошибки			
Возраст 18-35 лет	0,003	0,131	0,123	0,726	0,009
Отсутствие специального образования	0,15	0,025	9,097	0,003	0,019
Отсутствие семьи	-0,007	0,050	0,094	0,834	0,0009
Пребывание в ИТУ	0,28	0,035	4,374	0,037	0,096
АПИИ*	-0,06	0,057	0,875	0,350	0,002
Нерегулярный прием препаратов	0,85	0,063	9,652	<0,001	0,061
Нарушение больничного режима	0,13	0,032	9,817	<0,001	0,093
Самовольный уход из стационара	0,11	0,040	2,514	<0,001	0,021
Примечание. АПИИ *– активное потребление инъекционных наркотиков					

Для создания модели использовали модуль CATREG v. 3.0 пакета программ SPSS v. 20.0. При оценке риска стационарного этапа лечения каждому пациенту рассчитывали его суммарный балл, в зависимости от наличия у него данных предикторов с соответствующим значением, который является числовым показателем вероятности низкой приверженности лечению. Вероятность прогноза низкой приверженности пациента лечению по результатам использования данной шкалы составила 88 %.

Оценка эффективности внедрения в практическую деятельность алгоритма тактики ведения и выбора пути коррекции комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Эффективность внедрения полученных результатов оценивали в открытом проспективном сравнительном исследовании, в которое включили 120 больных с впервые выявленным активным туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Пациентов

рандомизировали в 2 группы по 60 человек. Больные в группах были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии. С учетом анамнестических данных и результатов обследования больным оценивали риск неблагоприятного течения заболевания по разработанной шкале и далее ведение больных 1-й группы осуществляли по предложенному алгоритму, во 2-й группе алгоритм не использовали. В зависимости от величины суммарного балла по шкале, степени риска неблагоприятного течения заболевания и наличия показаний пациентов осматривали врачи-специалисты, назначалась базисная терапия выявленных заболеваний и их осложнений с учетом общепринятых стандартов.

Контрольное обследование (клиническое, лабораторное, рентгенологическое, бактериологическое, иммунологическое, расчет ИК Charlson) проводили в сроки 1, 2, 3, 5 и более месяцев. Обследование завершали оценкой риска неблагоприятного течения заболевания по шкале и выбором пути коррекции выявленных нарушений по показаниям.

По частоте встречаемости отдельных стадий ВИЧ-инфекции в группах сравнения значимых различий не выявлено: чаще всего наблюдали 4А стадию – у 30 (50 %) и 31 (51,7 %) пациентов ($p = 0,86$), 2В стадия установлена у 15 (25 %) и 16 (26,7 %) больных ($p = 0,83$), 3 стадия – у 8 (13,3 %) и 7 (11,7 %) ($p = 0,78$), 4Б – у 7 (11,7 %) и 6 (10 %) ($p = 0,77$).

Сопутствующие заболевания имели 50 (83,3 %) и 48 (80 %) пациентов. В 1-й группе несколько чаще выявляли ХОБЛ, хронический гастрит, язвенную болезнь желудка, хронический вирусный гепатит С (в том числе, в сочетании с гепатитом В). Во 2-й группе чаще наблюдали анемию, хронический вирусный гепатит В. Кардиомиопатии и адгезивный перикардит встречались с одинаковой частотой в каждой из групп. ИК Charlson у больных 1-й группы составил $(8,2 \pm 0,5)$ баллов, во 2-й группе – $(8,4 \pm 0,8)$ баллов ($p = 0,83$, $t = 0,21$). В 1-й группе пациентов с величиной ИК более 8 баллов было 12 (20 %), во 2-й – 11 (18,3 %) ($p = 0,8$, χ^2).

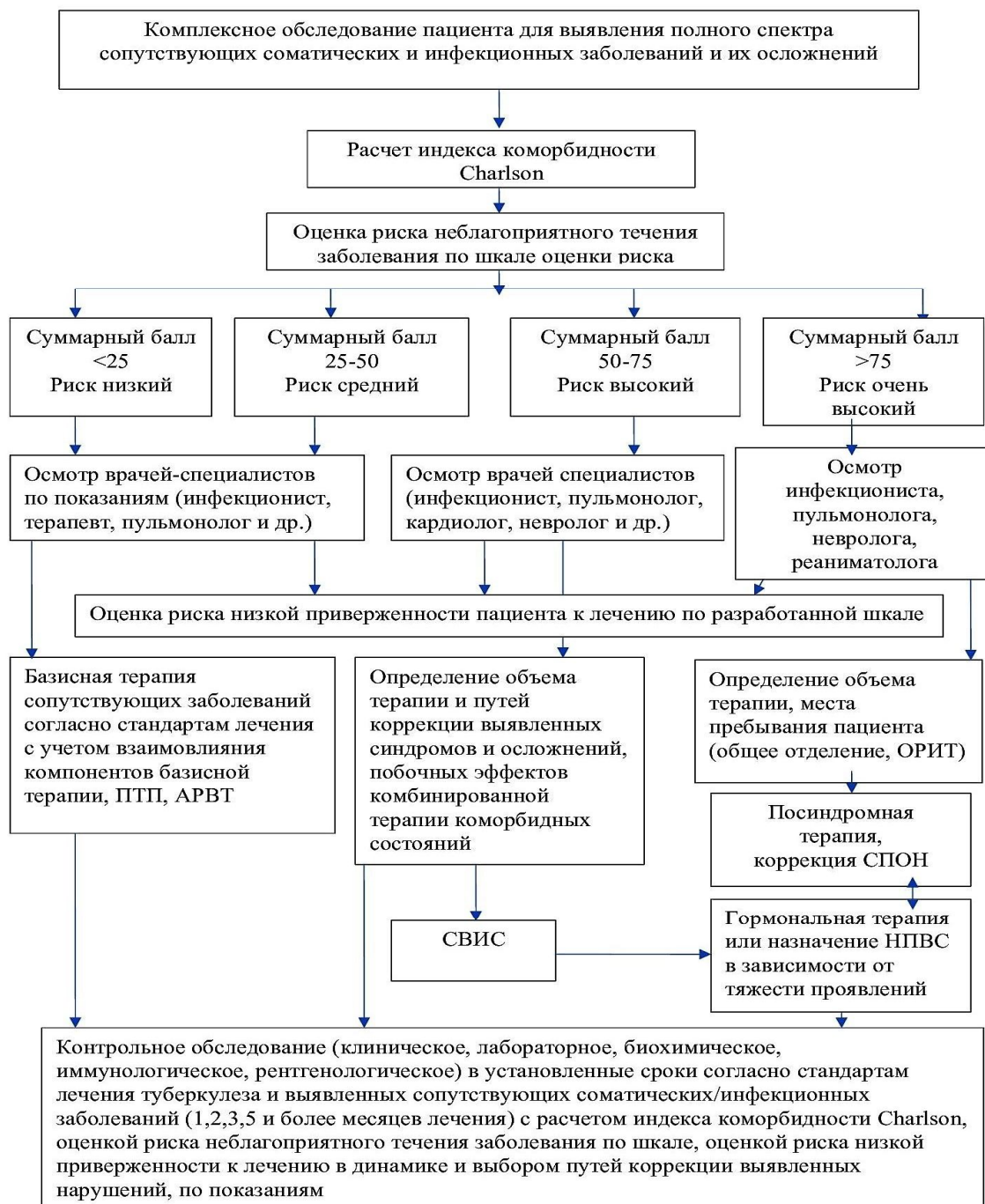


Рисунок 2 – Алгоритм выбора тактики ведения и коррекции комплексной терапии у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией

Значимых различий в частоте назначения отдельных режимов химиотерапии туберкулеза в группах сравнения не выявлено. В 1-й группе пациентов несколько чаще регистрировали на лечение по схеме I, II, IV индивидуализированного режимов, во 2-й – чаще определяли III и V режимы. Более половины (по 67 %) больных в каждой из групп получали комбинацию ламивудин + зидовудин + эфавиренз.

Осложнения АРВТ выявлены у 8 (20,5 %) больных в 1-й группе и у 9 (25 %) – во 2-й ($p = 0,85$). В 1-й группе: у 3 (7,7 %) больных выявлена анемия, у 2 (5,1 %) – головная боль и бессонница, у 3 (7,7 %) – повышение содержания трансаминаз в сыворотке крови в 2 раза от уровня нормы. Во 2-й группе анемия установлена в 4 (11,1 %) случаях ($p = 1,0$), головная боль и снижение памяти – в 3 (8,3 %) ($p = 0,9$), повышение содержания трансаминаз в 3,5 раз от уровня нормы у 1 пациента ($p = 0,67$). ВСВИС развился у 3 (7,7 %) больных 1-й группы и у 4 (11,1 %) – во 2-й ($p = 0,9$).

Общая продолжительность наблюдения за пациентами составила 8 месяцев, к концу срока наблюдения в 1-й группе у 17 (77,3 %) больных отмечено закрытие полости распада, во 2-й группе таковых было 9 (42,9 %) ($p < 0,05$, ТТФ). Прекращение бактериовыделения установлено у 25 (83,3 %) и 16 (57,1 %) больных ($p < 0,05$, ТТФ). У 5 (8,3 %) пациентов 2-й группы сформировался ФКТ, 10 (16,7 %) – умерли от прогрессирования туберкулеза на фоне отсутствия АРВТ. В 1-й группе ФКТ сформировался у 1 больного, случаев летального исхода не отмечено, у 3 пациентов сформировались туберкулемы, двоим выполнена операция резекции легкого.

ВЫВОДЫ

1. Основными клиническими особенностями течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией являются распространенность процесса в легких (54,2 %), высокий удельный вес генерализованных форм (12,2 %) с поражением ЦНС (8,5 %), дефицит массы тела (42,5 %), дыхательная (61,4 %) и легочно-сердечная недостаточность (21,4 %) на момент установления диагноза туберкулеза.

2. Эффективность лечения больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом значительно ниже, чем без ВИЧ-инфекции: закрытие полостей распада регистрировалось на 25,6 % реже ($p < 0,001$, $\chi^2 = 43,032$), прекращение бактериовыделения – на 10,6 % реже ($p < 0,001$, $\chi^2 = 10,112$), летальный исход – на 8,2 % чаще ($p < 0,001$, $\chi^2 = 13,351$). В 60,9 % случаев причиной смерти больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом было прогрессирование туберкулеза и/или развитие иных СПИД-ассоциированных заболеваний, у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции – только прогрессирование туберкулеза.

3. У больных ВИЧ-инфекцией неблагоприятное течение туберкулеза связано с распространенностью процесса в легких ($p < 0,001$, $\chi^2 = 49,600$), с наличием туберкулеза ЦНС ($p < 0,001$, $\chi^2 = 92,100$), с лекарственной устойчивостью МБТ, в том числе множественной ($p < 0,001$, $\chi^2 = 14,620$), с хроническим течением заболевания ($p < 0,001$, $\chi^2 = 36,637$). Клинические особенности ВИЧ-инфекции при неблагоприятном течении

заболевания связаны с парентеральным путем заражения ВИЧ-инфекцией ($\phi = 0,134$; $p = 0,005$), с наличием ВИЧ-инфекции у лиц, ранее состоявших на учете по поводу туберкулеза ($\phi = 0,265$; $p < 0,001$), с наличием 4В стадии ВИЧ-инфекции, других вторичных заболеваний на момент начала терапии туберкулеза ($\phi = 0,118$; $p = 0,012$), с дефицитом массы тела ($\phi = 0,221$; $p < 0,001$), с величиной вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл ($\phi = 0,188$; $p = 0,003$), с наличием активной ВЭБ-инфекции ($\phi = 0,305$; $p < 0,001$).

4. Наличие у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ милиарного туберкулеза, туберкулеза внутригрудных лимфоузлов, осложненного лимфогенной и гематогенной диссеминацией, генерализованных форм туберкулеза, анэозинофилии, анемии и лейкопении связано с неправильной тактикой ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией (недостаточный охват антиретровирусной и превентивной противотуберкулезной химиотерапией, $p = 0,028$) и развитием воспалительного синдрома восстановления иммунитета ($p < 0,001$).

5. Эффективность лечения больных с туберкулез-ассоциированным ВСВИС зависит от своевременности назначения гормональной терапии и отсутствия у пациента вторичных и оппортунистических инфекций с поражением ЦНС (ВЭБ, ЦМВ, токсоплазменной, туберкулезной этиологии).

6. У 86,0 % пациентов с неблагоприятным течением туберкулеза органов дыхания и низкой эффективностью лечения имеет место сочетание однонуклеотидных замен в промоторных участках генов: G/A генотип rs1800587 гена IL1 α ($p < 0,001$), G/G генотип rs1800629 гена TNF- α ($p < 0,001$), G/G ($p = 0,016$) или G/C ($p = 0,009$) генотипы rs1800795 гена IL6.

7. Предикторами неблагоприятного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией являются: активное потребление пациентом инъекционных наркотиков (ОШ $1,54 \pm 0,2$; ДИ 1,04–2,28; $p = 0,033$), туберкулез ЦНС (ОШ $2,03 \pm 0,36$; ДИ 1,0–4,1; $p < 0,001$), наличие дополнительных (кроме туберкулеза) вторичных заболеваний при установлении диагноза туберкулеза (ОШ $1,85 \pm 0,21$; ДИ 1,23–2,79; $p = 0,004$), активной ВЭБ-инфекции (ОШ $6,66 \pm 0,52$; ДИ 2,19–16,8; $p < 0,001$), наличие осложнений антиретровирусной терапии (ОШ $2,83 \pm 0,33$; ДИ 1,36–2,88; $p < 0,001$), величина индекса коморбидности более 8 баллов (ОШ $5,78 \pm 0,23$; ДИ 3,68–9,07; $p < 0,001$).

8. Логит-регрессионная модель прогнозирования риска неблагоприятного течения заболевания и разработанная на ее основе «Шкала оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией» обладают прогностическими

возможностями ($R^2 = 0,186$; $p < 0,001$) и могут быть использованы для выбора тактики ведения пациентов с учетом индивидуальной степени риска неблагоприятного течения заболевания и степени коморбидности.

9. Внедрение в практическую деятельность противотуберкулезной службы разработанных «Шкалы оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией» и алгоритма выбора тактики ведения и коррекции комплексной терапии больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом способствовали повышению эффективности лечения данной категории больных по критерию «прекращение бактериовыделения на 26,2 % ($p < 0,05$), по критерию «закрытие полости распада» – на 34,4 % ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При комплексном обследовании пациента следует рассчитывать вероятность неблагоприятного течения заболевания по «Шкале оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией». При низком (суммарный балл по шкале <25) и среднем значениях (суммарный балл по шкале 25–50 баллов) выбор тактики ведения пациента определяется характеристиками туберкулезного процесса (наличие бактериовыделения, характером лекарственной устойчивости МБТ), стадией ВИЧ-инфекции, стадиями и активностью имеющегося у больного сопутствующих инфекционных или соматических заболеваний. Выбор схемы лечения, необходимость госпитализации пациента для лечения основного и сопутствующих заболеваний будет зависеть также от социальных характеристик пациента и его эпидемиологической опасности. При высоком (суммарный балл по шкале 50–75) и очень высоком (суммарный балл >75) риске неблагоприятного исхода основным организационным принципом ведения пациента следует выбрать междисциплинарный подход с участием специалистов разного профиля (фтизиатр, инфекционист, невролог, пульмонолог, анестезиолог-реаниматолог).

2. Для контроля за эффективностью и своевременной коррекции выбранной схемы лечения пациента рекомендуется проводить комплексное (лабораторное, бактериологическое, иммунологическое, рентгенологическое) обследование пациентов в сроки 1, 2, 3, 5 и далее – каждые 2-3 месяца, с обязательным расчетом индекса коморбидности Charlson и определением степени риска неблагоприятного течения заболевания по «Шкале оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией».

3. Информация о «Шкале оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией» может использоваться в программах непрерывного медицинского образования врачей различных специальностей (фтизиатр, инфекционист, невролог, пульмонолог и др.).

4. Для профилактики развития туберкулез-ассоциированного синдрома восстановления иммунной системы АРВТ следует назначать больным ВИЧ-инфекцией до достижения выраженной иммуносупрессии, при содержании CD4+-лимфоцитов более 350 клеток/мкл. У больных в поздних стадиях ВИЧ-инфекции, с выраженной иммуносупрессией (содержание CD4+-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл) и высокой вирусной нагрузке (более 100 000 РНК копий ВИЧ/мл) перед началом антиретровирусной терапии целесообразно проводить превентивную химиотерапию туберкулеза двумя противотуберкулезными препаратами в течение 6-8 недель и обеспечить контроль за ее проведением. При уровне CD4+-лимфоцитов 350–200 клеток/мкл – перед назначением антиретровирусной терапии следует провести курс превентивной химиотерапии туберкулеза продолжительностью 4–6 недель.

5. Госпитальным эпидемиологам рекомендуется осуществлять мониторинг сроков контрольного иммунологического, вирусологического обследования пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом для своевременного выявления и лечения оппортунистических инфекций при их реактивации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Препараты янтарной кислоты в комплексном лечении больных / **О. Г. Иванова** [и др.] // **Медицинский альянс**. – 2014. – № 3. – С. 19–24.
2. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 гг / А. В. Мордык [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 106–109.
3. Препараты янтарной кислоты в комплексном лечении больных / А. В. Мордык [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2014. – № 6. – С. 61–64.
4. Мордык, А. В. Устранимые предикторы неблагоприятных исходов сочетанной патологии туберкулеза и ВИЧ-инфекция. Подходы к оптимизации терапии / А. В. Мордык, **О. Г. Иванова**, С. В. Ситникова // **Туберкулез и болезни легких**. – 2014. – № 9. – С. 38–39.
5. Профилактика ОРВИ в противотуберкулезном стационаре / А. В. Мордык [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Трудный пациент**. – 2014. – Т. 12, №12. – С. 31–32.
6. Ситникова, С. В. Влияние ВИЧ-инфекции на результаты стационарного курса

лечения больных с ассоциированной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция / С. В. Ситникова, А. В. Мордык, **О. Г. Иванова** // **Туберкулез и болезни легких**. – 2015. – № 7. – С. 128–129.

7. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза / А. В. Мордык [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2015. – № 9. – С. 47–51.

8. Применение иммунорепаранта в комплексном лечении деструктивного инфильтративного туберкулеза / А. В. Мордык [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2015 – № 10. – С. 69–73.

9. Мордык, А. В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: причины неудач в лечении / А. В. Мордык, **О. Г. Иванова**, С. В. Ситникова // **Омский научный вестник**. – 2015. – № 2 (144). – С. 23–26.

10. Мордык, А. В. Заболеваемость туберкулезом медицинских работников в Омской области за период с 2010 по 2014 гг. / А. В. Мордык, **О. Г. Иванова**, С. Н. Руднева // **Туберкулез и болезни легких**. – 2015. – № 6. – С. 102–103.

11. Факторы риска инфицирования микобактериями туберкулеза у детей и подростков в Омской области / А. А. Турица [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2015. – № 7. – С. 141–142.

12. Роль мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки в дифференциальной диагностике у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Д. А. Сулим [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2015. – № 7. – С. 136–137.

13. **Иванова, О. Г.** Основные тенденции развития эпидемиологической ситуации по туберкулезу в современных условиях (обзор литературы) / **О. Г. Иванова**, Т. Л. Батищева // **Омский научный вестник**. – 2015. – № 2 (144). – С. 47–496.

14. Сравнительная характеристика депрессивных тенденций у пациентов с туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких/ Н. В. Багишева [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Успехи геронтологии**. – 2016. – Т. 29, № 1. – С. 154–158.

15. Психологические проблемы больных туберкулезом и членов их семей / А. В. Мордык [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Дальневосточный медицинский журнал**. – 2016. – № 2. – С. 67–71.

16. Хроническая обструктивная болезнь легких и впервые выявленный туберкулез: в фокусе показатели суточного мониторингирования артериального давления / Н. В. Багишева [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Уральский медицинский журнал**. – 2017. – № 7 (151). – С. 58–63.

17. Распространенность хронической обструктивной болезни легких и отдельных вариантов заболевания среди впервые выявленных больных туберкулезом / А. В. Мордык [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Медицинский альманах**. – 2017. – № 4 (49). – С. 120–123.
18. Качество жизни больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом / О. А. Пасечник [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Медицинский альманах**. – 2017. – № 4 (49). – С. 129–131.
19. Прогностические параметры диагностики патологии бронхолегочной системы у пациентов пожилого и старческого возраста / Н. В. Багишева [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Медицинский альянс**. – 2017. – № 3. – С. 71–76.
20. Опыт применения комбинированного препарата интерферона альфа-2b с лоратадином в комплексной терапии у пациентов с острым бронхитом / Н. В. Багишева [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Инфекционные болезни**. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 41–47.
21. Динамика основных показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Омской области / Л. В. Пузырева [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Эпидемиология и вакцинопрофилактика**. – 2017. – Т. 16, № 4 (95). – С. 87–92.
22. Значение отдельных показателей клеточного состава слизистой бронхов для диагностики инфекционных заболеваний бронхолегочной системы / Н. В. Багишева [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Медицинский альманах**. – 2018. – № 2 (53). – С. 33–37.
23. Функциональные и цитологические нарушения у пациентов с туберкулезом и сочетанием туберкулеза с хронической обструктивной болезнью легких / Н. В. Багишева [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Фарматека**. – 2018. – № 3. – С. 60–64.
24. Возможности терапии комбинированным препаратом интерферона альфа-2b с лоратадином при лечении обострений хронической обструктивной болезни легких / Д. И. Трухан [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Инфекционные болезни**. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 62–69.
25. Болезни мочеполовой системы у больных туберкулезом детей / М. А. Романова [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 36–39.
26. Эхокардиографические особенности пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и впервые выявленным туберкулезом / М. Моисеева [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // **Врач**. – 2019. – № 2. – С. 48–51.
27. Мордык, А. В. Применение препарата интерферона в комплексной терапии

туберкулеза при его сочетании с вирусным гепатитом С / А. В. Мордык, **О. Г. Иванова**, Т. А. Семченко // **Инфекционные болезни**. – 2019. – Т.17, № 1. – С. 180–185.

28. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза верхних и нижних дыхательных путей у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких / А. В. Мордык [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // *Folia Otorinolaryngologicae et Patologiae Respiratoriae*. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 84–90.

29. Лечение и профилактика острых респираторных вирусных инфекций у больных туберкулезом органов дыхания в условиях противотуберкулезного стационара / А. В. Мордык [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // Справочник поликлинического врача. – 2017. – № 1. – С. 54–59.

30. Познавательные процессы у людей с социально-значимым заболеванием / Т. Ю. Удалова [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // МедиАль. – 2018. – № 2. – С. 87–90

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

32. Прединдикторы неблагоприятных исходов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов и мероприятия по их устранению / **О. Г. Иванова** [и др.] // 2-й Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров (электронное издание) : сборник тезисов. – СПб, 2013. – С. 184–185.

33. Проблемы диагностики и повышения эффективности терапии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / А. В. Мордык [и др., в том числе **О. Г. Иванова**] // Актуальные проблемы туберкулеза: материалы 3-й межрегиональной научно-практической конференции с Международным участием / под общ. ред. А. В. Асеева. — Тверь: Ред.-изд. центр Твер. гос. мед. акад., 2014. – С. 67–68.

34. Мордык, А. В. ВИЧ-инфекция и туберкулез: предикторы неблагоприятных исходов, оптимизация терапии / А. В. Мордык, С. В. Ситникова, **О. Г. Иванова** // Эффективное решение проблем туберкулеза: от научной идеи до медицинской практики : материалы юбилейной научно-практической конференции с Международным участием, посвященной 70-летию Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза (под редакцией В. А. Краснова). – Новосибирск, 2014. – С. 158–161.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПИИ	- активное потребление инъекционных наркотиков
АРВТ	- антиретровирусная терапия
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ВСВИС	- воспалительный синдром восстановления иммунной системы
ДИ	- доверительный интервал
ИТЛ	- инфильтративный туберкулез легких
ЛУ	- лекарственная устойчивость
МБТ	- микобактерия туберкулеза
МЛУ	- множественная лекарственная устойчивость
ОШ	- отношение шансов
ФКТ	- фиброзно-кавернозный туберкулез легких
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких