

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Пузырёва Лариса Владимировна

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ ИСХОДОВ ТЕЧЕНИЯ
БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ
У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Мордык Анна Владимировна

Омск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 БАКТЕРИАЛЬНАЯ И ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ КАК КОМОРБИДНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	17
1.1 Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации, Сибирском федеральном округе, Омской области.	17
1.2 Оппортунистические/вторичные заболевания при ВИЧ-инфекции.	21
1.3 Бактериальная пневмония у ВИЧ-инфицированных пациентов.	29
1.4 Роль <i>Streptococcus gr. viridans</i> в развитии бактериальных инфекционных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией.	43
1.5 Пневмоцистная пневмония у пациентов с ВИЧ-инфекцией.	47
1.6 Прогнозирование исходов ВИЧ-инфекции у лиц с бактериальной и пневмоцистной пневмонией.	56
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	59
2.1 Общая характеристика исследования.	59
2.2 Методы исследования.	78
2.3 Статистические методы исследования.	92
ГЛАВА 3 ОЦЕНКА ПРИЧИН ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД С 2012 ПО 2017 ГОД.	101
3.1 Клинико-социальная характеристика летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией.	101
3.2 Прогноз летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией, при условии отсутствия антиретровирусной терапии на период с 2019 до 2023 год.	114
ГЛАВА 4 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КОИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.	122

4.1 Клинико-лабораторные проявления бактериального поражения легких у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от наркологического анамнеза.	122
4.2 Определение маркеров неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальным поражением легких в зависимости от наркологического анамнеза.	140
ГЛАВА 5 МОНИТОРИНГ ОППОРТУНИСТИЧЕСКОЙ МИКРОФЛОРЫ ПРИ ВТОРИЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.	146
5.1 Анализ инфекций нижних дыхательных путей с изучением микробного пейзажа исследуемого материала у ВИЧ-инфицированных пациентов.	146
5.2 Роль <i>Streptococcus gr. viridans</i> в развитии внебольничной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией.	156
5.3 Оценка чувствительности <i>Streptococcus gr. viridans</i> к антибактериальным препаратам у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией.	163
ГЛАВА 6 ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ, ПРЕДСТАВЛЕННОЙ В ВИДЕ ВТОРИЧНОГО МОНОЗАБОЛЕВАНИЯ И В СОЧЕТАНИИ С ДРУГИМИ КОИНФЕКЦИЯМИ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ, У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.	167
6.1 Анализ клинико-иммунологических особенностей пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией.	167
6.2 Определение маркеров неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией.	191
ГЛАВА 7 МОДЕЛИ ПРОГНОЗА ИСХОДА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ.	195
7.1 Модель прогноза летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией старше 18 лет с бактериальной пневмонией.	195

7.2 Модель прогноза летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией старше 18 лет с изолированной пневмоцистной пневмонией и сочетанным поражением легочной ткани.	198
ГЛАВА 8 ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.	200
8.1 Способ прогнозирования летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией старше 18 лет с внебольничной бактериальной пневмонией.	200
8.2 Способ прогнозирования летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией старше 18 лет с пневмоцистной пневмонией.	206
ГЛАВА 9 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	211
ВЫВОДЫ.	253
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	257
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	259
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	307
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	310
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Модель № 1 прогноза исхода больного ВИЧ-инфекцией при развитии бактериальной пневмонии.	319
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Модель № 2 прогноза исхода больного ВИЧ-инфекцией при развитии бактериальной пневмонии.	320
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Модель № 3 прогноза исхода больного ВИЧ-инфекцией при развитии пневмоцистной пневмонии.	321
ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное) Модель № 4 прогноза исхода больного ВИЧ-инфекцией при развитии пневмоцистной пневмонии.	322

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Эпидемия ВИЧ-инфекции продолжает свое распространение во многих регионах России [17; 27; 46; 78; 79; 341]. Частыми и тяжелыми проявлениями ВИЧ-инфекции являются оппортунистические/вторичные заболевания, манифестация которых связана с прогрессирующей иммуносупрессией. Клиническая картина может быть различной: от бессимптомного носительства до манифестной инфекции с тяжелыми полиорганными поражениями и развитием отдаленных осложнений вплоть до летального исхода у трудоспособных лиц [32; 34; 78; 79; 89; 341].

Инфекции нижних дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных встречаются в 70 % случаев и являются основной причиной заболеваемости и смертности [13; 20; 28; 38; 39; 88; 236; 274]. У больных ВИЧ-инфекцией с пневмонией нередко отмечается нормальное количество лейкоцитов в крови, слабо выраженная симптоматика, рецидивы болезни после адекватной антибактериальной терапии, особенно у пациентов с наркологическим анамнезом [21; 22; 38; 54; 77; 102; 236; 271]. Частыми возбудителями внебольничной пневмонии является условно-патогенная микрофлора (*S. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, семейства *Enterobacter*), а также атипичные возбудители (*M. pneumonia*, *C. pneumoniae*) [57; 101; 127; 281].

Стрептококки группы *viridans* являются комменсалом слизистых оболочек полости рта, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, которые вызывают бактериемию у пациентов с нейтропенией и гематологическими злокачественными новообразованиями [51; 243; 343; 349; 361; 375]. Однако, роль *Str. viridans* у ВИЧ-инфицированных пациентов не изучена.

Пневмоцистная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией заканчивается летально в 60 % случаев [235; 242; 248; 357]. В литературе не описан пневмоцистоз в сочетании с бактериальными и вирусными поражениями ко-инфекцией нижних дыхательных путей.

Омская область является неблагополучным регионом по ВИЧ-инфекции [30; 32; 34; 153] с высокой летальностью больных по причине поражения легочной ткани различными микроорганизмами.

У больных ВИЧ-инфекцией встречаются коморбидные заболевания и состояния, которые необходимо оценивать индивидуально с учетом мультиморбидности [55; 66; 84; 205; 367].

В связи с высокой летальностью больных ВИЧ-инфекцией с пневмонией представляется целесообразным выделить основные этиологические агенты поражения легочной ткани и факторы риска развития неблагоприятного исхода с учетом коморбидных и мультиморбидных заболеваний.

Степень разработанности темы диссертации

В связи с высокой распространенностью пневмоний у больных ВИЧ-инфекцией ряд авторов в своих работах выделяют факторы, связанные с развитием неблагоприятного исхода. Одни указывают на истощение CD4+ лимфоцитов [24; 28; 39; 63; 230; 242], массивную колонизацию микробной и вирусной флорой бронхоальвеолярного дерева [258; 267; 351], отсутствие АРТ [24; 25; 33; 39; 66; 231; 259], наличие вредных привычек [22; 77]; другие – на сложность диагностики и отсутствие разработанных алгоритмов [38; 39]. Отмечено, что пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией, страдающих наркоманией, протекают тяжелее, чем у больных без наркологического анамнеза [21; 22; 38; 54; 77; 102; 236; 271], однако отсутствуют работы по сравнению микробного пейзажа у больных в указанных группах.

Респираторный микробиом у больных ВИЧ-инфекцией отличается в разных географических точках, что связано с окружающей средой, филогенетическим разнообразием микроорганизмов, социально-экономическими факторами, генетикой населения [267]. Роль комменсала *Streptococcus gr. viridans* в микробиоме больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией не известна.

Пневмоцистная пневмония описывается многими авторами как монозаболевание [235; 242; 248; 357], но на практике чаще встречается

сочетанное поражение легких у больных ВИЧ-инфекцией. В настоящее время по мере увеличения возраста старения больного ВИЧ-инфекцией растет его мультиморбидность [55; 66], что будет только утяжелять состояние пациента [84] и вызывать сложности в диагностике заболеваний в связи с наличием различной симптоматики [205; 367].

Несмотря на большое количество прогностических моделей, на широкое распространение пневмоцистоза и бактериальных пневмоний у больных ВИЧ-инфекцией, отсутствуют модели неблагоприятного исхода у данных пациентов, которые являются группой риска не только по частоте заболеваний органов дыхания, но и по риску развития летальности, что, несомненно, актуально для практической медицины.

Цель исследования. Разработка диагностической тактики ведения больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной и пневмоцистной пневмонией на основе выявления эпидемиологических, клинических, иммунологических, рентгенологических, лабораторных проявлений и предикторов неблагоприятного исхода заболевания в условиях ко- и мультиморбидности.

Задачи исследования

1. Изучить структуру причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от стадии, наличия антиретровирусной терапии с выделением основных этиологических факторов и долей ко-инфекций на территории Омской области.

2. Оценить этиологию и клинико-иммунологические особенности бактериальной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от наркологического анамнеза с выявлением предикторов неблагоприятного исхода.

3. Провести мониторинг микробного пейзажа дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией с выделением значимости *Streptococcus gr. viridans* в роли этиологического агента инфекции

нижних дыхательных путей, с определением его антибиотикорезистентности в Омской области.

4. Выявить клинико-иммунологические особенности пневмоцистной пневмонии в виде вторичного монозаболевания и в сочетании с другими вирусными и бактериальными поражениями легких у больных ВИЧ-инфекцией с анализом факторов риска неблагоприятного исхода.

5. Разработать и внедрить модели персонифицированного прогнозирования течения и исхода ВИЧ-инфекции у пациентов с бактериальной и пневмоцистной пневмонией с оценкой их эффективности в практическом здравоохранении.

Научная новизна

Получены и систематизированы данные о частоте основных причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией на территории Омской области с анализом социальных, клинико-иммунологических факторов и выделением доли каждой нозологии. Установлено, что заболевания органов дыхания являются основной причиной летального исхода у половины пациентов с ВИЧ-инфекцией, при этом пневмонии бактериальной и пневмоцистной этиологии находятся на втором месте после туберкулеза лёгких. У каждого третьего пациента этиология пневмонии остается неустановленной.

По результатам впервые проведенного прогнозирования (анализ временных рядов) до 2023 г., летальный исход от заболеваний органов дыхания может развиваться более чем у 80 % больных ВИЧ-инфекцией при отсутствии антиретровирусной терапии, туберкулез органов дыхания – у каждого второго, пневмония – у каждого четвертого, а пневмония неуточненной этиологии – у каждого десятого.

Проанализированы иммунологические особенности течения ВИЧ-инфекции у пациентов с бактериальным поражением легких, клинико-лабораторные и рентгенологические проявления пневмонии в зависимости от наркологического анамнеза. Установлено, что для пациентов с бактериальной пневмонией,

наркологическим анамнезом и количеством CD4+ лимфоцитов менее 100 клеток в мкл характерно отсутствие лихорадки и симптомов инфекции нижних дыхательных путей, наличие признаков, не связанных с поражением легких, более выраженные рентгенологические проявления, сохранение воспалительных изменений в крови на фоне антибактериальной терапии более 2-х недель.

Проведен комплексный анализ факторов развития неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией с учетом коморбидных и мультиморбидных заболеваний. У пациента с ВИЧ-инфекцией установлена связь неблагоприятного исхода с наличием токсического гепатита, цирроза печени, активной наркотической зависимости, полиэтиологического поражения (бактериального, грибкового, вирусного) при развившейся пневмонии.

Проведен мониторинг результатов бактериологического исследования мокроты у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией в сопоставлении с клиническими проявлениями инфекции нижних дыхательных путей, выделением значимости условно-патогенной микрофлоры. У каждого четвертого больного ВИЧ-инфекцией определялся рост *Str. viridans*, среди которых в половине случаев имелись клинико-рентгенологические признаки пневмонии без наличия роста другой микрофлоры в исследуемом материале.

Впервые выявлены и проанализированы факторы, влияющие на массивный рост комменсала *Str. viridans* у больных ВИЧ-инфекцией, к ним относились одновременное присутствие бактериальных пневмопатогенов, продвинутые стадии ВИЧ-инфекции, высокая вирусная нагрузка РНК ВИЧ и отсутствие антиретровирусной терапии. Показано, что у больных ВИЧ-инфекцией выявлялись штаммы *Str. viridans*, устойчивые к пенициллину (6,7 %) и эритромицину (10,0 %), с чувствительностью к цефотаксиму, цефтриаксону, цефепиму, фторхинолонам и ванкомицину.

Впервые описана клиника пневмоцистной пневмонии в сочетании с бактериальным и вирусным поражением, с оценкой используемых методов исследования при подозрении на пневмоцистоз у больных ВИЧ-инфекцией. Выявлены факторы, способствующие диагностическим ошибкам, которые могут

приводить к летальному исходу. Морфологически доказана возможность сочетанного поражения легких у больных ВИЧ-инфекцией: пневмоцистоза с бактериальной пневмонией, туберкулезом легких и цитомегаловирусной пневмонией.

Изучены закономерности формирования неблагоприятного исхода и разработаны модели регрессионной древовидной методологии (цифровые и графические) для персонифицированного прогнозирования характера течения и исхода ВИЧ-инфекции у пациентов с бактериальной и пневмоцистной пневмонией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведено ранжирование по причинам летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией в Омской области, позволившее установить, что основными причинами летальных исходов являлись инфекции нижних дыхательных путей. После туберкулеза легких, бактериальная и пневмоцистная пневмония является второй причиной летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией. У каждого третьего умершего больного – этиология пневмонии была не установлена.

Выявлены и описаны клинико-морфологические особенности сочетанной пневмоцистной пневмонии с бактериальной и вирусной флорой. Выделены наиболее значимые диагностические этапы для дифференцированного подхода к пациенту с инфекцией нижних дыхательных путей, что позволит углубить представления о коморбидных заболеваниях у больных ВИЧ-инфекцией.

Определены клинико-лабораторные особенности бактериальной и пневмоцистной пневмонии, что усилило научно-обоснованные рекомендации для врачей по ранней диагностике инфекционных заболеваний легких, наблюдению и диспансеризации больных ВИЧ-инфекцией.

Разработанные модели прогноза для больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией повысили эффективность лечения на 37,9 %, у больных пневмоцистной пневмонией – на 22,2 %. Это позволило

совершенствовать лечебно-диагностический процесс с персонализированным подходом тактики ведения больного.

Методология и методы диссертационного исследования

Данная диссертационная работа является прикладным научным исследованием для решения проблемы повышения эффективности лечения бактериальной и пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекций. Объектом исследования явились больные ВИЧ-инфекцией, в том числе с бактериальными, пневмоцистными и другими сочетанными поражениями легких. Предметом исследования явились эпидемиологические, социальные, клинические, патогенетические и организационные факторы, оказывающие негативное влияние на течение пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией. Гипотеза исследования: выявление и выделение факторов, влияющих на развитие летального исхода пневмонии у ВИЧ-инфицированных лиц, с созданием моделей прогноза неблагоприятного исхода в этой группе больных. Созданные модели позволят разработать алгоритм тактики ведения пациента, повысить эффективность его лечения, улучшить качество жизни благодаря совершенствованию существующих подходов к проведению лечебно-диагностических мероприятий.

Применялись общие методы эмпирического исследования в виде наблюдения, описания, измерения, сравнения; специальные методы исследования: эпидемиологические, клинические, иммунологические, лабораторные, рентгенологические, бактериологические, гистологические, гистохимические и математические методы (статистические). Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Microsoft Office, Excel стандартный 2010, 2016, Statistica 13.0 (англоязычная версия). Использовались методы описательной статистики, корреляционный анализ, непараметрические методы, анализ таблиц сопряженности. Создание моделей прогноза проводилось с использованием Random Forest, алгоритма CART с использованием пакета «caret». Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Основной причиной летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией являются заболевания органов дыхания (62,9 %), среди которых, уступая туберкулезу, превалируют пневмонии (31,2 %), в 49 % случаев вызванные бактериальной флорой, в 12,1% – грибковой (пневмоцистной), а в 30,6% – неизвестной этиологии.

2. Бактериальная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией при наличии наркологического анамнеза отличалась клиническими (отсутствием лихорадки и наличием жалоб, не связанных с инфекционным поражением легких, значением индекса коморбидности Charlson), иммунологическими (уровнем CD4+ лимфоцитов), лабораторными (наличием воспалительных показателей крови), рентгенологическими (наличием полостей распада в легких) проявлениями и микробиологическими результатами исследования (бактериальной условно-патогенной флорой и возбудителями оппортунистических заболеваний легких), что связано с мультиорганностью поражения. Сопутствующая патология и микробиом дыхательных путей определяли исход болезни ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией на период ближайшего (2 месяца) и отдаленного (2 года) катамнеза от момента выявления ко-инфекции легких.

3. Микробный пейзаж изученных биотопов у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией представлен микробными ассоциациями (23,8 %) со *St. aureus* (25,4 %) и *K. pneumoniae* (17,4 %), бактериально-грибковой ассоциацией (67,8 %) с частой верификацией *Streptococcus gr. viridans* в различных разведениях (чаще от 10^3 до 10^9) у $(31,2 \pm 1,8)$ % больных с наличием резистентности к пенициллину (6,7 %) и к эритромицину (10,0 %) и хорошей чувствительности к цефотаксиму, цефтриаксону, цефепиму, фторхинолонам и ванкомицину.

4. У больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией (ПЦП) изолированное монопоражение встречалось в 46,2 % случаев, в остальных случаях отмечалось сочетание бактериальных и вирусных ко-инфекций с пневмоцистозом, при этом на развитие летального исхода влияли сочетание

пневмоцистной пневмонии (ПЦП) с туберкулезом и цитомегаловирусной (ЦМВ) пневмонией, продолжительность возникновения жалоб на догоспитальном этапе, снижение количества CD4+ лимфоцитов, увеличение вирусной нагрузки РНК ВИЧ, снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ), анемия, эритропения, лейкопения и гипопроотеинемия, а также нормальное значение С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) у больных ВИЧ-инфекцией на момент госпитализации в стационар.

5. Созданы и внедрены в практическую деятельность модели оценки прогноза исхода у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной и пневмоцистной пневмонией, что позволило повысить эффективность лечения больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией на 37,9 %, а с пневмоцистной пневмонией на 22,2 %.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов подтверждается объемом проведенного исследования с оценкой иммунологических, клинико-лабораторных, рентгенологических, бактериологических исследований на различных этапах в различных группах ВИЧ-инфицированных лиц с анализом 1 256 клинических случаев развития ко-инфекций нижних дыхательных путей. Использовались современные технологии и методы доказательной медицины, актуальный статистический анализ, инструменты классификации биоинформационной системы.

Апробация работы

Основные результаты работы обсуждались и были одобрены на 6-м и 7-м Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням (Москва, 2016, 2017); на межрегиональной научно-практической конференции «Вирусы и вирус-ассоциированная патология» (Омск, 2017); на 5-м конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Новосибирск, 2018.); на междисциплинарной межрегиональной научно-практической конференции

«Инфекционные болезни взрослых и детей. Междисциплинарные аспекты» (Новокузнецк, 2018), на региональной научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи пациентам на поздних стадиях ВИЧ-инфекции» (Омск, 2018); на 30-м национальный конгресс по болезням органов дыхания с Международным участием (Москва, 2020); on the E-poster session: Translational science in respiratory infections. Pre-congress content Session 161 (Switzerland, 2020); на Российской научно-практической онлайн-конференции «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2021); на 7-ом внеочередном онлайн Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2021).

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

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Коморбидные заболевания при туберкулезе и ВИЧ-инфекции», номер государственной регистрации АААА-А19-119012190018-7, 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 исследования

Результаты исследования внедрены в практику бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Инфекционная клиническая больница № 1 имени Далматова Д. М.» (БУЗОО «ИКБ № 1»), бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2» (БУЗОО «ГКБСМП № 2»), бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4» (БУЗОО «КПТД № 4»). Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России и кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 36 научных работ, в том числе 1 свидетельство о регистрации базы данных и 31 статья в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 11 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Диссертация изложена на 322 страницах, иллюстрирована 59 таблицами, 30 рисунками.

Библиографический указатель включает 382 источника, в том числе 222 публикации в зарубежных источниках.

Личный вклад автора

Автором были сформулированы цель, задачи, обоснована методика исследования, определены объем, объект, методы и дизайн исследования. Осуществлен сбор первичной документации, с формированием баз данных и проведением статистических анализов. Автор отразил результаты в публикациях и диссертационной работе.

ГЛАВА 1 БАКТЕРИАЛЬНАЯ И ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ КАК КОМОРБИДНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации, Сибирском федеральном округе, Омской области

В течение последних 20 лет инфекционная заболеваемость среди населения России увеличилась, и если в 2005 г. было зарегистрировано 30 336 651, то в 2020 г. – 37 507 161 случаев инфекционных заболеваний [81]. Экономический ущерб от 35 инфекционных заболеваний в 2020 г. ориентировочно составил 695 млрд рублей. На четвертом месте среди наиболее значимых заболеваний в Российской Федерации (РФ) после ОРВИ, туберкулеза, ветряной оспы находится болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), затраты на которую составили в 2020 г. более 63 млрд рублей [81; 82].

В 1984 г., когда впервые французским ученым вирусологом Люком Монтенье был выделен ретровирус, никто не задумался о важности его открытия, и лишь спустя год данный вирус был отнесен к вирусу, вызывающему заболевания у гомосексуалистов в Америке, Франции и других странах.

В настоящее время, спустя 35 лет, ретровирус иммунодефицита человека (ВИЧ) поразил многие страны и континенты, что привело к массовым летальным исходам нескольких миллионов человек. По данным Программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС), в мире насчитывается 37,7 миллионов ВИЧ-инфицированных лиц. Общее количество умерших за время всей эпидемии составило 36,3 миллионов человек [46; 99].

Объединенной программой ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) запланирована задача для здравоохранения к 2020 г. достичь показателей 90-90-90. Это значит, что 90 % ВИЧ-инфицированных лиц должны непременно знать о своем статусе, 90 % из информированных лиц с ВИЧ должны принимать антиретровирусную терапию (АРТ) и, среди принимающих АРТ пациентов, 90 %

должны иметь неопределяемую вирусную нагрузку [1]. В декабре 2020 г. было подписано Распоряжение Правительства РФ № 3468-р «О Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 г.», в котором поставлены задачи о снижении годового прироста больных ВИЧ-инфекцией до 45 тыс. в год, об увеличении охвата АРТ ЛЖВ до 95 %, снижении вертикального пути передачи ВИЧ-инфекции до минимальных показателей [112].

Общее число россиян, инфицированных ВИЧ, зарегистрированных в РФ на 01.01.21 г., достигло 1 492 998 человек, показатель пораженности населения составил 752,8 на 100 тыс. населения. Около 1,4 % взрослого населения инфицировано ВИЧ в возрасте от 15 до 49 лет. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в РФ в 2020 г. составила 41,72 на 100 тыс. населения. Высокая пораженность ВИЧ-инфекцией (более 0,5 %) зарегистрирована в 35 наиболее крупных и экономически развитых районах, где проживает 59 % населения страны [78; 81]. Известно, что доля ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) снизилась до 31,1 %. Более половины контингента составили лица, заразившиеся при гетеросексуальных контактах (64,9 %) [83; 154].

Согласно основным нормативным документам [88; 90] увеличивается охват ВИЧ-инфицированных пациентов АРТ, и в 2020 г. доля таких лиц в РФ составила 53,2 % от лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ).

Проблеме ВИЧ-инфекции в мире и в РФ сегодня уделяется первостепенное значение ввиду ее высокой распространенности и темпов прироста первичной заболеваемости [16; 27; 30]. Однако не все регионы одинаково затронуты эпидемией [121]. Основной прирост заболеваемости ВИЧ-инфекцией в РФ осуществляется за счет Сибирского Федерального округа (СФО), где на 1 января 2021 года зарегистрировано 297 613 больных. Наибольшая пораженность ВИЧ-инфекцией населения зарегистрирована в Кемеровской (1 998,6 ЛЖВ на 100 тыс. населения), Иркутской (1 953,5), Новосибирской (1 323,3) областях. Омская область, которая недавно вступила в эпидемию ВИЧ-инфекции, по показателю пораженности занимает 7-ое место в СФО [32; 137; 153; 154]

Задачей настоящего времени является сдерживание эпидемии, последствия которой непредсказуемы и, в первую очередь, представляют реальную угрозу для социально-экономического развития страны. Это связано с пораженностью вирусом лиц молодого и среднего возраста, составляющих основной трудовой и репродуктивный потенциал страны [32]. Эпидемия ВИЧ-инфекции в России затрагивает не только группы высокого риска, но и широкие слои населения, так как заражаются не только потребители инъекционных наркотиков, но и лица с «незащищенными» половыми контактами [2; 78; 79; 99; 153; 154].

Среди впервые выявленных лиц с ВИЧ-инфекцией в СФО в 2020 г. (из 14 567 больных) [34] преобладали лица мужского пола – 53,4 %. Наибольшая доля впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией находилась в возрасте от 35 до 44 лет.

До 2017 г. доминировал парентеральный путь передачи ВИЧ-инфекции, на долю которого приходилось более половины всех случаев заражения. С 2017 г. по настоящее время путь передачи изменился на половой гетеросексуальный (67,3 % по СФО в 2020 г. и 64,9 % по РФ в 2020 г.). Превалирование полового пути передачи ВИЧ-инфекции наблюдается в последнее время и во многих зарубежных странах [291].

Летальность от ВИЧ-инфекции по-прежнему остается высокой. В РФ за 2020 г. умерло 32 308 больных, что на 4,1 % меньше, чем в 2019 г. Средний возраст умерших больных ВИЧ-инфекцией составил 41 год [15]. В СФО за 2020 г. умерло 376 больных. Общее количество летальных исходов ВИЧ-инфицированных лиц за период эпидемии составило 25 600 человек [32].

Омская область, как и многие другие регионы, охвачена эпидемией ВИЧ-инфекции. Еще в 2000 г. в Омской области не было ни одного больного ВИЧ-инфекцией, а за 9 месяцев 2013 г. данное заболевание было зарегистрировано у 1 411 человек. На 01.01.2021 г. на учете в БУЗОО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» суммарно состояло 21 873 больных. Пораженность ВИЧ-инфекцией по Омской области

составляла 1 125,0 на 100 тыс. населения, а заболеваемость 63,8 на 100 тыс. населения.

В 2020 г. половой путь передачи ВИЧ-инфекцией составил 72,0 %, а парентеральный – 26,9 %. Большая доля больных находилась в возрасте от 30 до 39 лет (41,2 %) и от 40 до 49 лет (28,9 %). Существуют районы области (Кормиловский, Калачинский, Называевский, Омский), в которых заболеваемость и пораженность остаются наиболее высокими в течение нескольких лет. Это связано с пролеганием по данной территории железной дороги, что привело к распространению наркотических средств и увеличению числа их потребителей. На севере области (Тарский, Тевризский, Знаменский, Усть-Ишимский районы), наоборот, отмечается низкая распространенность и заболеваемость ВИЧ-инфекцией в связи с удаленностью от крупных населенных пунктов и отсутствием асфальтированных автомобильных трасс.

В Омской области в 2020 г. отмечено снижение количества летальных исходов – 366 против 453 в 2019 г. Однако всего с 2002 г. в области умер 2 881 больной ВИЧ-инфекцией, средний возраст умерших составил 35 лет. Частой причиной смерти являлся туберкулез. Множественные бактериальные инфекции зарегистрированы у 13,5 %, онкологические заболевания – у 10 % больных ВИЧ-инфекцией. Выявлены следующие причины смерти: другие соматические заболевания – 9,8 %; цирроз печени – 7,2 %; внешние причины – 1,8 %; сердечно-легочная недостаточность – 9 %. СПИД явился причиной смерти у 15,6 % больных, и в 3,5 % случаев причина смерти была не установлена [153].

Таким образом, существующая в России система эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией дает свои положительные результаты, но в настоящее время нуждается в оптимизации и адаптации к изменяющейся ситуации, так как дальнейший прогноз развития эпидемии ВИЧ-инфекции неутешителен. Неравномерное территориальное распространение ВИЧ-инфекции в России обусловлено географическими и социально-экономическими факторами, но требует оценки для реализации качественных профилактических программ с целью сдерживания эпидемии среди населения.

В СФО сохраняется тенденция к росту заболеваемости ВИЧ-инфекцией, половой путь передачи превалирует над парентеральным. Среди ВИЧ-инфицированных лиц преобладают мужчины в возрастной группе от 35 до 44 лет. В дальнейшем в СФО прогнозируется тенденция к росту заболеваемости ВИЧ-инфекцией и, как следствие, увеличению числа умерших.

Основными проявлениями ВИЧ-инфекции на территории Омской области являются: выраженный рост эпидемии ВИЧ-инфекции; наличие внутреннего резервуара источника ВИЧ (количество случаев заражения на территории области равно 91,9 %); преимущественное вовлечение в эпидемический процесс населения в возрасте 30–49 лет (70,1 %). Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в крупном промышленном центре СФО – Омской области является «концентрированной», сохраняется распространение вируса среди ПИН и увеличивается заражение половым путем передачи, что ведет к заражению социально-сохранного молодого трудоспособного, фертильного населения региона. Ежегодный рост числа ВИЧ-инфицированных лиц сопровождается ростом смертности в данной группе населения, что связано с поздней постановкой на учет и, как следствие, развитием вторичных заболеваний, клинические проявления которых отличаются от ВИЧ-негативных пациентов.

Одним из приоритетных направлений в борьбе с эпидемией ВИЧ-инфекции является создание мощной информационно-образовательной стратегии, направленной на распространение среди населения и, в первую очередь, среди молодежи знаний о мерах профилактики ВИЧ-инфекции. Образовательные программы должны не только давать знания, но и формировать ответственное сексуальное поведение, способствовать разрушению имиджа привлекательности наркотиков.

1.2 Оппортунистические/вторичные заболевания при ВИЧ-инфекции

Оппортунистические инфекции продолжают оставаться одной из основных причин смертности у пациентов с ВИЧ-инфекцией [17; 99; 204].

ВИЧ-инфицированный пациент может заболеть оппортунистическими инфекциями (лат. *opportunus* – удобный, выгодный), которые находятся в латентном состоянии и начинают проявляться при определенных условиях. Наиболее часто в данной группе пациентов встречаются инфекции, вызванные *Pneumocystis jirovecii*, микобактериями, цитомегаловирусом, *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus*, а также злокачественные новообразования, связанные с вирусными поражениями, неходжкинская лимфома и саркома Капоши [209; 210; 235; 245; 260; 261; 333; 363].

Беляковым Н. А. с соавт. (2016) предложено оценивать больного ВИЧ-инфекцией с учетом его коморбидных и мультиморбидных заболеваний [55], которые могут быть как инфекционными, так и неинфекционными в [205; 367].

Поражения органов дыхания у ВИЧ-инфицированных пациентов занимают лидирующее место в структуре как заболеваемости, так и смертности. Частота данной патологии среди госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией составляет более 60 % [24; 36; 38]. Наиболее часто из вторичных (оппортунистических) инфекций органов дыхания встречается туберкулез (до 66,5 %), который может возникнуть на любой стадии ВИЧ-инфекции и при любом количестве CD4+ лимфоцитов. Пневмоцистная, цитомегаловирусная и пневмония другой этиологии встречаются значительно реже (до 7,1 %) [242; 365]. Каждая третья пневмония является неуточненной [39; 127; 145].

Этиологический спектр и тяжесть поражения нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией как правило зависит от количества CD4+ лимфоцитов в крови. При сохранении количества CD4+ лимфоцитов более 500 клеток/мкл наиболее часто встречаются бактериальный бронхит и пневмония. При содержании клеток CD4+ в крови от 500 до 200 в 1 мкл регистрируются случаи бактериальной пневмонии и туберкулеза легких, а при снижении количества CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл – цитомегаловирусная инфекция, пневмоцистоз, токсоплазмоз [58; 200; 206; 264].

По данным научных работ О. Б. Нечаевой, В. Н. Зиминой, Е. В. Кульчавени и А. М. Пантелеева, за последние 15 лет число больных активным туберкулезом,

сочетанным с ВИЧ-инфекцией, возросло в 50 раз [39; 63; 78; 90]. При этом у 58 % больных с сочетанной патологией ведущей причиной смерти явился туберкулез. Смертность от туберкулеза ВИЧ-инфицированных более чем в 10 раз превышает смертность от туберкулеза всего населения [62; 78; 90; 206].

Среди туберкулеза органов дыхания у пациентов с иммунодефицитом встречаются следующие клинические формы: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (68,1 %), диссеминированный (12,8 %), милиарный туберкулез (10,6 %), туберкулезный плеврит/эмпиема (4,3 %), инфильтративный туберкулез (3,2 %) [62; 75; 78; 79; 90; 144].

Частота бактериовыделения у больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез колеблется от 30 до 70 % [6; 8; 11; 28; 37; 90]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией нередко развивается лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам [6; 8; 11; 62]. Монорезистентность МБТ выявляется в 34,7 % случаев, а множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – у 8,1 % больных. Соотношение МЛУ среди впервые выявленных пациентов с иммунодефицитом и ранее лечившихся может составлять соответственно 3,7 % и 28,9 % [37; 288]. Существует мнение, что сама по себе ВИЧ-инфекция не влияет на развитие лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам, а способствует заражению устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза [380].

Форма специфического процесса (легочного и внелегочного) зависит от степени иммуносупрессии [33; 36; 90]. У больных на ранних стадиях ВИЧ-инфекции чаще возникает инфильтративный туберкулез, туберкулезный плеврит и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, клинические проявления которых сходны с таковыми у пациентов без ВИЧ-инфекции. Туберкулез в этом периоде представляет собой медленно развивающуюся, склонную к хронизации инфекцию. При хроническом течении заболевания преобладают деструктивные, фиброзные изменения в легочной ткани [7; 90].

Возникновение туберкулеза внутригрудных лимфоузлов обусловлено следующим механизмом. Известно, что микобактерии туберкулеза, имея

тропность к лимфоидной ткани, при первичном инфицировании в ней локализуются там, где отмечается и высокий уровень репликации ВИЧ. Следовательно, в лимфоидной ткани происходит первичное соприкосновение ВИЧ и микобактерий туберкулеза с последующим стартом ко-инфекции [75; 90].

Рентгенологическая картина туберкулеза при ВИЧ-инфекции часто представлена в виде очагово-инфильтративных изменений. При высоких показателях клеточного иммунитета у пациентов с ко-инфекцией на фоне адекватного лечения быстро возникает отграничение специфического процесса с формированием фиброза. При отсутствии лечения наблюдается нарастание деструктивных процессов в легочной ткани с формированием трехслойной каверны, что также типично для пациентов без ВИЧ-инфекции [351]. Исход ко-инфекции при отсутствии лечения аналогичен у пациентов с изолированными хроническими формами туберкулеза: асфиксия в результате легочного кровотечения, декомпенсация хронического легочного сердца, амилоидоз внутренних органов [3; 11; 39].

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции (4Б, 4В) туберкулез характеризуется остро прогрессирующим течением (диссеминированный, милиарный) и склонностью к генерализации [33; 139], нередко с множественным внеторакальным поражением, встречающимся у пациентов в 80 % случаев [369; 370]. Бронхолегочная симптоматика у таких больных зачастую не выражена, а рентгенологическая картина характеризуется атипичным для туберкулезного у взрослых синдромом: вовлечением корней легких, интерстициальной диссеминацией, отсутствием деструкции легочной ткани [89; 90; 139]. Кроме того, клиническую картину болезни может определять не только туберкулез, но и сочетание его с рядом других вторичных заболеваний. Данные особенности существенно затрудняют своевременную диагностику туберкулеза, что является причиной неадекватного лечения и часто приводит к летальному исходу [20; 136; 137].

У больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции клиника напоминает течение пневмонии. Так, интоксикационный синдром от умеренного до резко

выраженного появляется гораздо раньше, чем бронхолегочный, длится несколько недель и месяцев. Иногда данные проявления принимают за симптомы прогрессирования ВИЧ-инфекции. Респираторный синдром может отсутствовать при генерализованных формах туберкулеза. В своих работах Н. В. Кузьмина и Н. В. Нелидова (2018) утверждали, что при наличии четырех основных симптомов (кашель, лихорадка, ночная потливость, потеря массы тела) туберкулез был подтвержден в 40 % случаев [62].

Больные ВИЧ-инфекцией являются медицинской группой риска по туберкулезу, в связи с чем флюорографическое обследование и туберкулинодиагностику необходимо проводить 2 раза в год, так как в 50 % случаев возникают диагностические ошибки, обусловленные характерной для этой группы пациентов атипичной рентгенологической картиной [90; 288]. По мере снижения количества CD4+ лимфоцитов (при снижении менее 200 клеток/мкл) данный метод теряет свою значимость. Утрачиваются специфичные для туберкулеза изменения: преимущественная локализация изменений в верхних отделах легких, быстрое появление округлых полостей распада с возникновением бронхиальных отсеков, очагово-продуктивный характер воспалительной инфильтрации [13]. Манифестация и течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией отличаются от его начала и течения у лиц с сохранной иммунной системой [90]. Также пропорционально степени иммунодефицита снижается туберкулиновая чувствительность [33]. В настоящее время уделяется внимание применению более качественных современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза [138].

У больных ВИЧ-инфекцией изменения в легких могут вызываться как туберкулезной, так и нетуберкулезной микобактерией. Род *Mycobacterium* включает более 50 видов и подвидов микобактерий: патогенных, условно-патогенных и сапрофитов, широко распространенных в природе. Одни из них вызывают туберкулез, другие микобактериоз. Нетуберкулезные микобактерии кислотоустойчивы, вызывают туберкулезоподобные заболевания легких, лимфадениты, поражения кожи и подкожной клетчатки.

Дифференцировать микобактериоз и туберкулез легких бывает весьма сложно, поскольку клинически, рентгенологически и по патоморфологическим изменениям заболевания мало различимы. Главным диагностическим критерием нетуберкулезного микобактериоза является выделение и идентификация микобактерий, которая осуществляется в учреждениях фтизиатрического профиля и вызывает трудности диагностики в других лечебных учреждениях [29; 108].

При микобактериозе легких возбудителем заболевания являются ассоциация *M. avium-intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*, *M. fortuitum* и, реже, другие [240]. Клиническая картина и течение микобактериоза во многом определяются видом возбудителя. Начало заболевания может быть острым, подострым и хроническим, малосимптомным, т. е. таким же, как и при туберкулезе. Острые формы манифестируют высокой лихорадкой, выраженными симптомами интоксикации, болями в груди, сухим кашлем, кровохарканьем. Хронические формы протекают под маской хронического бронхита с незначительными симптомами интоксикации. Однако при микобактериозах часто поражается желудочно-кишечный тракт с явлениями диареи, болями в животе. Характерно поражение лимфатических узлов с формированием абсцессов, требующее дифференциации от аденопатии туберкулезной этиологии. У больных микобактериозом при остром и подостром течении рентгенологически обнаруживаются инфильтраты с распадом, гематогенная диссеминация или кавернозный и фиброзно-кавернозный процессы. При бессимптомном течении характерно формирование туберкулем, пневмофиброза [240; 253]. Иногда развивается генерализованный микобактериоз в виде милиарного процесса по типу милиарного туберкулеза легких, туберкулезного менингита, что приводит к летальному исходу. Одним из наиболее частых возбудителей поражения легких у больных СПИДом являются *Mycobacterium avium-intracellulare*, которые приобретают выраженную патогенность при глубоком иммунодефиците (CD4+ лимфоцитов менее 50 в 1 мкл). Заболевание характеризуется прогрессирующим течением и нередко заканчивается летальным исходом [58]. При лекарственно устойчивом микобактериозе, вызванном *M. avium*, у больных на стадии СПИДа

тяжесть иммунодефицита и отсутствие антибактериальной и противовирусной терапии способствовали стремительному прогрессированию, ранней лимфогематогенной генерализации и летальному исходу спустя 16 месяцев от начала заболевания. Особенности микобактериоза в данном случае являются массивность бактериального обсеменения, отсутствие специфических гранулематозных изменений в паренхиматозных органах, массивное поражение лимфоузлов, некротизированных на большем протяжении и наличие параспецифических изменений. Это подчеркивает сходство патогенезов микобактериоза и первичного туберкулеза легких [29; 253].

Истинная частота микобактериоза в РФ неизвестна вследствие неспецифичного течения данного заболевания и недостаточно полного бактериологического обследования больных [58].

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция распространена достаточно широко. Часто заболевания (пневмония, энцефаловентрикулит, ретинит и хореоретинит), вызванные этим вирусом, встречаются у лиц с иммунодефицитом. Поскольку почти все ВИЧ-положительные лица ко-инфицированы ЦМВ, трудно различить воздействие вируса ВИЧ, ЦМВ и их комбинацию на воспаление и прогрессирование заболевания ВИЧ-инфекции [17; 298]. С начала эпидемии ВИЧ была выявлена связь между ВИЧ и ЦМВ, и исследования показали, что ЦМВ ускоряет развитие ВИЧ-зависимых иммунологических аномалий [163; 344; 376]. На фоне ВИЧ у носителей ЦМВ в половых путях определялось «пробуждение» вируса, его размножение с повышенной активацией и пролиферацией Т-клеток в периферической крови. Интересно, что эта ЦМВ-ассоциированная иммунная активация происходит даже тогда, когда репродукция ВИЧ подавляется с помощью АРТ [225; 232; 259].

У больных с ЦМВ-пневмонией отмечают лихорадка выше 38–39 °С, быстрая утомляемость, потеря аппетита, существенное снижение веса, ночная потливость, артралгии и миалгии. Основным клиническим симптомом ЦМВ-пневмонии является приступообразный сухой или малопродуктивный коклюшеподобный кашель, присутствующий, практически, у 90 % больных. Ранним

и наиболее постоянным признаком заболевания служит одышка, которая носит инспираторный или смешанный характер и появляется вначале только при физической нагрузке, а затем и в покое. Одышка постоянная, умеренная (в отличие от пневмоцистной пневмонии), но значительно возрастающая при минимальной нагрузке [135; 231]. Аускультация легких, несмотря на тяжесть состояния, «нев्यразительна»: выслушиваются везикулярное или жесткое дыхание с ослаблением в нижних отделах и рассеянные крепитирующие или влажные мелкопузырчатые хрипы в средних и нижних отделах легких. ЦМВ-пневмония сопровождается гепатолиенальным синдромом, генерализованной лимфаденопатией, макулопапулезной сыпью, хориоретинитом, развитием судорог при поражении центральной нервной системы [10; 17; 135; 232].

Рентгенологические признаки цитомегаловирусной патологии легких переменны и неспецифичны. В разгар болезни на обзорных рентгенограммах грудной клетки на фоне деформированного усиленного легочного рисунка определяются двусторонние полиморфные мелкоочаговые и инфильтративные тени, расположенные преимущественно в средних и нижних отделах легких. Изменения возникают в периферических отделах нижних долей и распространяются по направлению к корням. Рентгенологическая картина ЦМВ-поражения легких сходна с изменениями при пневмоцистной пневмонии, диссеминированном туберкулезе легких. При компьютерной томографии признаки ЦМВ-поражения включают в себя изменения легочной ткани по типу «матового стекла», ее уплотнение, утолщение стенок бронхиол или бронхоэктазы, интерстициальную сетчатость без эмфиземы, наличие очаговых и мелкофокусных изменений [98; 229; 231; 365].

Согласно клиническим рекомендациям, по цитомегаловирусной болезни у взрослых диагностика ЦМВ-пневмонии основывается на результатах выявления ДНК ЦМВ в бронхоальвеолярном лаваже [143]. Однако, в рекомендациях по лечению ВИЧ-инфекции указано на количественное определение ДНК ЦМВ в бронхоальвеолярном лаваже в концентрации более 10 000 копий/мл [109; 110].

Таким образом, необходимо помнить, что более чем у 1/3 больных ВИЧ-инфекцией наблюдается сочетанное поражение оппортунистическими и/или вторичными заболеваниями, что и определяет их исход. Однако в настоящее время ВИЧ-инфекция превратилась из смертельной в управляемое хроническое заболевание с ожидаемой продолжительностью жизни до 70–80 лет [205].

Лечение ВИЧ-инфекции длится всю жизнь, и оно направлено только на подавление репликации ретровируса ВИЧ, лечебного воздействия на другие инфекции оно не оказывает [229; 294]. Прекращение АРТ приводит к резкому подъему вирусной нагрузки в крови пациента, прогрессивному снижению количества CD4+ лимфоцитов и клиническим проявлениям различных оппортунистических/вторичных заболеваний. Применение АРТ позволяет не только продлить жизнь, но и создать и сохранить полноценную семью, не заразить полового партнёра и родить здорового ребенка.

1.3 Бактериальная пневмония у ВИЧ-инфицированных пациентов

Заболевания органов дыхания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире, среди них пневмония занимает лидирующее место. В последнее время она привлекает к себе еще большее внимание, в связи с широким распространением гриппа и приобретенных иммунодефицитных состояний, которые способствуют росту удельного веса пневмонии в общей заболеваемости населения.

Доминирующее значение в диагностике пневмонии занимают рентгенологические методы исследования. Ставится вопрос о необходимости улучшения лучевой диагностики как в организационном плане – обеспечение доступности КТ и МСКТ, так и в научном – разработка алгоритмов рентгенологической дифференциальной диагностики пневмонии, различных в этиологическом и в патогенетическом отношении.

Особую важность приобретают вопросы бактериологической диагностики пневмонии. Можно согласиться с мнением ряда исследователей о том, что

разделение этиологического и патогенетического фактора при пневмонии не всегда просто и подчас условно. Однако этиологическая роль эндогенных микробов не должна оспариваться. Точное установление возбудителя приводит к рациональному выбору лекарственного препарата (антибактериального, антимикотического, противовирусного и др.) и к выздоровлению пациента.

Согласно классификации А. Г. Чучалина (2018) пневмония подразделяется на внебольничную, нозокомиальную (госпитальную, приобретенную в лечебном учреждении при длительном нахождении в нем) и связанную с оказанием медицинской помощи [146; 147].

Этиологическими агентами пневмонии могут быть вирусы, грибы, бактерии, простейшие, гельминты. Некоторых возбудителей можно отнести к облигатным пневмотропам (*Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, и т. д.). Другие микроорганизмы, находящиеся в полости рта, верхних дыхательных путях, являются условно патогенными (стафилококки, стрептококки и т. д.) и вызывают заболевание при определённых условиях, приводящих к снижению резистентности организма [24; 146; 147]. Они нарушают стерильную среду в альвеолах и бронхиолах, ибо эпителиотропны и приводят к воспалительному процессу.

Одной из ведущих патологий в группе заболеваний органов дыхания является внебольничная пневмония. Согласно предложенной классификации, выделяют типичную внебольничную пневмонию, аспирационную и пневмонию у пациентов с нарушениями иммунной системы [146; 147].

Заболеваемость внебольничной пневмонией на территории Российской Федерации в 2011 г. составляла 316,0, а в 2019 г. – 518,9 на 100 тыс. населения, темп прироста составил 64,2 %. В 2020 г. по причине пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 количество внебольничных пневмоний увеличилось в 3,5 раза (1 856,2 на 100 тыс. населения) [81]. Известно, что данные официальной статистики не отражают истинной картины заболеваемости пневмонией. Ежегодно количество заболевших превышает 1,5 млн человек [130; 145].

В проблеме пневмонии первостепенного внимания заслуживает изучение вопросов реактивности организма, которая обуславливает, по существу, не только ее возникновение («пневмонией не заражаются, ею заболевают»), но и всю динамику заболевания [130]. Этиологический спектр пневмонии связан с территориальными, географическими, экономическими, социальными факторами [213; 251].

В связи с массовым применением антибактериальных препаратов возникла серьезная проблема изменения поведения и пейзажа возбудителей. Поэтому при изучении этиологической структуры пневмонии в настоящее время следует непременно учитывать следующие факторы:

- 1) подавление *en masse* пневмококковой флоры, уменьшение активности и снижение выработки токсинов;
- 2) изменчивость возбудителей, что сказывается на возникновении резистентности штаммов пневмококков и стрептококков;
- 3) значительное увеличение в связи с лекарственным дисбактериозом удельного веса патогенных стафилококков и, отчасти, стрептококков в этиологии пневмонии, особенно детского возраста;
- 4) широкое применение антибиотиков широкого спектра действия, приводящее к развитию микотических пневмоний;
- 5) увеличение регистрации атипичной и вирусной пневмонии в ослабленных организмах [131; 145].

Бактериальная пневмония является основной причиной заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных лиц, при этом вероятность ее развития в 25 раз выше, чем среди обычного населения [24; 36; 266]. Известно, что бактериальная и пневмоцистная пневмония были главной причиной летального исхода среди зараженного ВИЧ контингента в США в течение 1990–1999 гг. [348]. Согласно многонациональному исследованию с 2008 по 2009 год, у 35–67 % пациентов с внебольничной пневмонией не было микробиологического диагноза, что привело к высокой доле эмпирической антибактериальной терапии [281].

Первоначальная защита дыхательных путей осуществляется механическим барьером путем фильтрации микроорганизмов из воздушного потока через носовые волоски и разветвленные дыхательные пути, которые служат для предотвращения проникновения ВИЧ-ассоциированных патогенов в респираторный тракт [351]. Исходными механическими барьерами, с которыми сталкиваются микроорганизмы, являются реснитчатые эпителиальные клетки и секрет дыхательных путей, обеспечивающих защиту от инфекционных агентов. Реснитчатые эпителиальные клетки, выстилая дыхательные пути, осуществляют мукоцилиарный клиренс, удаляя инородные объекты и инфекционные агенты из верхних дыхательных путей для проглатывания или отхаркивания. Снижение мукоцилиарного клиренса объясняет высокий уровень синусита у ВИЧ-инфицированных пациентов [310]. Бронхиальный секрет содержит лизоцим, лактоферрин, дефенсины, коллектины и иммуноглобулин А (IgA), которые также защищают дыхательные пути от инфекций.

Основным резервуаром ВИЧ в легких являются макрофаги. Все макрофаги происходят из клеток-предшественников в кроветворных органах и проникают к дыхательным путям через кровь и лимфу. Альвеолярные макрофаги представляют 95 % клеток бронхоальвеолярного секрета [269] и осуществляют захват различных частиц. Особенно выраженный воспалительный ответ наблюдается при захвате опсонизированных частиц. При захвате неопсонизированных частиц реакция менее выражена, захват происходит через интегрированные рецепторы. Макрофаг поглощает и переваривает чужеродные частицы, микроорганизмы и др. Некоторые бактерии в процессе эволюции паразитизма приобрели способность выживать. Имея полисахаридную оболочку, пневмококк и клебсиелла не взаимодействуют с рецепторами макрофага. Количество альвеолярных макрофагов у ВИЧ-инфицированных пациентов чаще снижено, что объясняет возникновение инфекционных заболеваний дыхательных путей у этой группы пациентов [21; 269].

ВИЧ-1 поражает несколько типов иммунных клеток, при этом макрофаги и CD4⁺ Т-клетки являются основными мишенями вируса [372]. В отличие

от Т-клеток, макрофаги менее подвержены цитопатическому действию ВИЧ [21; 212]. Как только ВИЧ проникает в макрофаг, вирусный комплекс РНК выходит в цитоплазму и начинает синтезироваться вирусная ДНК [164]. Скорость обратной транскрипции в макрофагах медленнее, т. к. они являются неделимыми клетками, и в них содержатся факторы–ингибиторы, препятствующие вирусному поражению [360]. Например, клеточный домен Sam HD альвеолярного макрофага, содержащий белок 1, влияет на неэффективность обратной транскрипции генома РНК ВИЧ-1. Однако некоторые белки (Nef, Tat и Vpr) способны предотвратить данный феномен [178; 199; 303].

Когда клетки подвергаются апоптозу, макрофаги и фагоциты поглощают апоптотическую клетку (эффероцитоз). Эффероцитоз имеет решающее значение для функции макрофагов и необходим для контроля некоторых инфекций. Аттенуированные штаммы *Mycobacterium tuberculosis* стимулируют апоптоз, вызывающий эффероцитоз, путем связывания фагосомы с лизосомой, вызывающей гибель микобактерии *in vitro* и *in vivo* [21; 245]. Макрофаги у ВИЧ-инфицированных лиц обладают пониженной способностью к фагоцитозу, например к *Candida albicans*, и наблюдается значительное снижение окислительных процессов. Нарушение макрофагального фагоцитоза апоптотических тел нейтрофилов может способствовать персистенции воспалительного субстрата у ВИЧ-инфицированных лиц [360].

ВИЧ-1 изменяет функцию альвеолярных макрофагов. ВИЧ-инфицированные макрофаги высвобождают различные провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкины IL-1, IL-6, интерферон α (IFN- α) и хемокины. Многие из секретируемых цитокинов и хемокинов индуцируют пролиферацию Т-клеток и репликацию вирусов. Макрофаг, активируя интерферон- γ , увеличивает их способность обнаружить и повлиять на *P. jirovecii* [304]. ВИЧ-инфекция истощает иммунные эффекторные клетки и, следовательно, уменьшает основной источник цитокинов, которые активируют макрофаги, пытаясь защитить макроорганизм. У макрофага снижается реакция на патогенные микроорганизмы [199]. Альвеолярные

макрофаги у ВИЧ-инфицированных пациентов с МБТ имеют повышенную экспрессию TNF α и IL-6, что позволяет предположить сохранение способности опосредовать воспалительные реакции. Выявлено нарушение маннозных рецепторов, обнаруженных на поверхности альвеолярных макрофагов, что ухудшает клиренс патогенов (например *P. jirovecii*) [172; 216; 245].

Нейтрофилы играют важную роль в защите от бактериальных и грибковых инфекций. Они проникают в очаг воспаления и с помощью окислительного (кислородного, дыхательного) взрыва убивают микроорганизм, после чего погибают через апоптоз. Сам вирус ВИЧ-1 напрямую нейтрофил не инфицирует. Вирус вызывает нарушение фагоцитоза, окислительного взрыва и предотвращает уничтожение патогена, при этом известно, что нейтрофилы не погибают, вызывая тем самым хроническое воспаление с высвобождением медиаторов воспаления [178; 304; 308].

У больных ВИЧ-инфекцией, являющихся потребителями инъекционных наркотиков (ПИН), запрещенные вещества могут воздействовать на все анатомические отделы легких, вызывая различные иммунологические и морфологические изменения. Повреждение легких может быть вызвано как системным, так и ингаляционным воздействием различных наркотических средств. Аспирационная пневмония представляет собой наиболее распространенное легочное осложнение в связи с нарушением сознания. Некоторые легочные последствия могут быть специфическими при употреблении определенных наркотических веществ. Длительное курение марихуаны может привести к респираторным симптомам, наводящим на мысль об обструктивной болезни легких. Некардиогенный отек легких возникает при употреблении героина, что заключается в неадекватной попытке вдоха при закрытой голосовой щели. Происходит гипоксическое повреждение альвеолярной целостности, нейрогенная вазоактивная реакция на стресс и опиатную анафилактоидную реакцию. При вдыхании кокаина возникает острый респираторный синдром, называемый «крэк-легкие», с лихорадкой, кровохарканьем, одышкой и легочной инфильтрацией на рентгенограммах грудной клетки в течение 48 часов после

вдыхания кокаина, с признаками отека легких, интерстициальной пневмонии, диффузного альвеолярного кровоизлияния и эозинофильной инфильтрации. При введении различных смесей наркотических веществ возникает инфаркт-пневмония. У ПИН встречается гранулематозная пневмония с многоузловыми изменениями, что связано с загрязнением легких тальком [236].

С появлением АРТ отмечено снижение регистрации оппортунистических инфекций, связанных со СПИДом [315]. Тем не менее в период эры приема АРТ заболеваемость бактериальной пневмонией не уменьшается [204]. В Италии показатель заболеваемости бактериальной пневмонией в период высокого охвата АРТ (около 65,0 %) составил 7 700 и 9 100 случаев на 100 тысяч ВИЧ-инфицированных [245; 277]. В Европе у пациентов в стадии СПИДа развитие рецидивирующей бактериальной пневмонии увеличилось в 3 раза (от 1,5 % до 4,5 %) после начала АРТ [10].

Рецидивирующая бактериальная пневмония в стадии СПИДа в Европе чаще регистрировалась у женщин, употребляющих наркотические препараты (инъекционным и аэрогенным путем), с количеством CD4+ лимфоцитов от 201 до 500 кл/мкл, и принимающих АРТ менее 12 месяцев [193; 359].

Частыми возбудителями внебольничной пневмонии являются бактерии, среди которых *Streptococcus pneumoniae* занимает лидирующее место. Другими микроорганизмами, вызывающими инфекции респираторной системы у ВИЧ-инфицированных больных, являются *St. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, семейства *Enterobacter*, а также атипичные возбудители, такие как *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*, регистрация которых у пациентов с ВИЧ-инфекцией значительно реже, чем у ВИЧ-отрицательных [189].

Str. pneumoniae – это факультативно-анаэробные грамположительные диплококки, для которых определены более 90 серотипов [337]. Этот возбудитель колонизирует носоглотку, из которой он может распространяться через дыхательные пути в легочную ткань и вызывать пневмонию. Известно, что *Str. pneumoniae* также способен вызывать синусит, отит, ларингит, бактериальный

менингит и т. д. [310]. В местах большого скопления людей возбудитель может попасть в легочную ткань воздушно-капельным или контактным путем.

Геном *Str. pneumoniae* обладает высокой вариативностью. Микроорганизм приобретает гены множественной лекарственной устойчивости [167].

Клеточная стенка *Str. pneumoniae* представлена пептидогликаном со встроенными углеводами, тейхоевой кислотой, липопротеинами и поверхностными белками. Полисахаридная капсула микроорганизма является мощным защитным механизмом, который препятствует опсонизации и последующему фагоцитозу. В зависимости от антигенных свойств и особенностей строения капсулы выделяют 97–98 различных серотипов *Str. pneumoniae*. Вирулентность этих серотипов различна. Одни серотипы, такие как 3, 6A, 6B, 9N и 19F, увеличивают риск развития летального исхода в периоде бактериемии. Другие – 1, 7F, 8 серотипы, наоборот, связаны с низким риском смерти [233]. Пневмококки с иными серотипами (1, 2, 3, 5, 7, 14, 16, 25, 28, 36, 43, 46 и 47) обладают более высокой вирулентностью, выделяются преимущественно при инвазивных инфекциях. Серотипы 6, 18, 19 и 23 выявляются и локализуются преимущественно у бактерионосителей [9]. Колонизирующие штаммы у лиц с сопутствующей патологией ведут себя как микробы-оппортунисты, однако заражение вирулентными серотипами у пациентов в группах риска приводит к возникновению бактериальной пневмонии.

Возникновению любого аутоинфекционного процесса, в том числе пневмонии, должны предшествовать следующие изменения. В первую группу входят изменения организма, способствующие попаданию возбудителя в дыхательные пути и задержке их в легочной ткани (снижение мукоцилиарного клиренса, присутствие других микроорганизмов и вирусов в носоглотке и т. д.). Вторую группу составляют особенности макроорганизма, снижение его реактивности, изменение иммунобиологических реакций, обменных процессов, воспалительной реакции и т. д. Известно, что у пациентов после спленэктомии, при наличии серповидно-клеточной анемии, дефиците Т- и В-клеточного иммунитета часто развивается пневмококковая инфекция [9]. Вследствие этого

микроорганизмы, попавшие и задержавшиеся в легочной ткани, не уничтожаются, а, наоборот, получают возможность размножаться в степени, необходимой для развития воспалительного процесса. Пневмококки заносятся в дистальные отделы респираторной системы, прикрепляются к стенке альвеолы и начинают распространяться не только бронхогенно, но и через поры Кона, от альвеолы к альвеоле [9].

Пневмококковая пневмония протекает по типу крупозной плевропневмонии либо очаговой бронхопневмонии. Воспалительный процесс имеет тенденцию к распространению по легочной ткани наподобие масляного пятна вследствие растекания отечной жидкости, содержащей размножающихся возбудителей через поры в межалвеолярных перегородках. На периферии очага образуются наиболее свежие изменения в виде микробного отека, в центре лейкоцитарный или лейкоцитарно-фибринозный экссудат, в котором часто не содержатся микробы. На участках пограничных с отеком обнаруживаются фагоцитированные кокки. При крупозной плевропневмонии микробный отек выражен сильнее, чем при других бактериальных поражениях, и процесс захватывает большую часть доли легкого. Некроза ткани не происходит. Лишь в редких случаях при обширных поражениях могут наблюдаться некробиотические изменения в результате нарушения кровообращения [196; 219].

Для пневмококковой пневмонии характерно быстрое, нередко внезапное начало болезни, постоянная фебрильная лихорадка выше 38 °С и явления выраженной интоксикации. Пациентов беспокоит одышка при физической нагрузке (70,0 %), кашель (85,0 %), лихорадка (88,0 %), тахикардия (92–104 %) [252]. При аускультации больных часто выслушивались хрипы как влажные (54,3 %), так и сухие (32,3 %). Рентгенологически отмечали наличие инфильтрации средней интенсивности в 40,8 % случаях с двусторонним поражением, в 43,6 % – с поражением двух сегментов одного легкого. У каждого пятого в патологический процесс вовлекалась плевра с развитием сухого (фибринозного) плеврита, который хорошо поддавался лечению антибактериальными препаратами [54; 168]. Летальность при пневмококковой

пневмонии составляла от 8,8 до 34,3 %, что зависело от возраста (старше 65 лет), сопутствующей патологии, особенно ВИЧ-инфекции, распространенности поражения в легочной ткани, уровня креатинина и С-реактивного белка [186]. При отсутствии адекватного лечения больные ВИЧ-инфекцией погибали от генерализации процесса (гнойный менингит, менингоэнцефалит пневмококковой этиологии), развития респираторного дистресс-синдрома, острой почечной недостаточности в течение 15 дней [54; 330].

На эффективность лечения влияла выявленная лекарственная резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину – 11 %, эритромицину – 7 %, к тетрациклинам – 25 %, к ко-тримоксазолу – 39 % [188, 279]. Полирезистентностью (устойчивостью к 3 и более классам антимикробных препаратов) обладает 14,5 % штаммов пневмококка [213; 295].

При анализе 148 штаммов пневмококка, взятых от пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей четырех центров России, резистентность к кларитромицину и азитромицину выявлена у 43,2 % больных [280]. *Str. pneumonia* выявлялся от 10,9 % до 24,5 % больных ВИЧ-инфекцией при снижении CD4+ лимфоцитов менее 300 кл/мкл [186; 188; 301; 339; 340].

У ВИЧ-инфицированных лиц, даже в условиях назначения АРТ, из-за медленного, неполного восстановления иммунитета отмечается предрасположенность к развитию тяжелых пневмококковых заболеваний. Этот риск повышается за счет особенностей образа жизни, а именно курения табака и вдыхания других психоактивных веществ, которые усиливают иммуносупрессию, подавляя альвеолярные макрофаги, и оказывают повреждающее, токсическое действие на респираторную систему. Инъекционное употребление наркотических веществ повышало риск развития бактериальной пневмонии в 7 раз, по сравнению с ВИЧ-инфицированными, заболевшими при половом пути передачи [189].

Диагностика *Str. pneumonia* сложна в связи с повышенной чувствительностью микроорганизма и требовательностью к условиям культивирования и способностью к быстрому аутолизу. Используют

микробиологическую диагностику мокроты или БАЛ (наличие ланцетовидных грамположительных диплококков), экспресс-тесты на пневмококковую антигенурию [65; 107]. Выявление в мазке биоматериала ланцетовидного грамположительного диплококка служит ориентиром для выбора эмпирической терапии [31; 64]. Экспресс-тесты на пневмококковую антигенурию остаются положительными в течение двух недель и имеют диагностическую ценность при наличии клинических проявлений пневмонии. Кроме того, тесты могут быть ложноположительными при носительстве *Str. pneumoniae* у лиц с хронической обструктивной болезнью легких [23].

Для поздних стадий ВИЧ-инфекции особенно характерно развитие пневмонии, вызванной грамотрицательной флорой (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) [49]. Клебсиеллезная пневмония встречается во многих странах мира: в США, в Китае, в Италии, в Польше, в Греции, в Израиле, в Казахстане и т. д. [104; 358]. Смертность от данной инфекции высока, что связано с устойчивостью возбудителя к антибиотикам. *Klebsiella pneumoniae* может вызвать ряд инфекционных заболеваний, таких как пневмония, инфекции крови [50], у пациентов на фоне алкоголизма, сахарного диабета, пожилого возраста, находящихся в отделениях реанимации [292]. По мнению ряда авторов, устойчивость *K. pneumoniae* встречается к нескольким важным классам антибиотиков: фторхинолонам и аминогликозидам, полимиксину В, колистину (полимиксин Е), при этом устойчивость ко всем β -лактамным антибиотикам встречается гораздо чаще других [151; 165; 354; 358; 366]. При исследовании, выполненном в Казахстане, чувствительность клебсиеллы сохранялась на 42 % к амикацину, на 33 % к гентамицину и на 18 % к цефтазидиму [104].

Клиническая картина клебсиеллезной пневмонии мало чем отличается от пневмонии другой этиологии: острое начало, признаки интоксикации с высокой температурой, кашель, в начале заболевания чаще сухой, умеренная одышка. Однако наиболее характерно развитие тяжелых форм с формированием деструкции, абсцедированием, поражением плевральных полостей [151].

Рентгенологически проявления клебсиеллезной пневмонии могут визуализироваться в виде очаговой (лобулярной) и долевой инфильтрации, с вовлечением в воспалительный процесс обширных участков легочной ткани с развитием множественных полостей распада и плеврального выпота [49]. На компьютерной томограмме органов грудной клетки отмечается снижение пневматизации легочной ткани в виде однородного понижения прозрачности и слабо контурированных участков низкой плотности с множественными мелкими полостями и частым плевральным выпотом [151; 159]. Таким образом, рентгенологическая картина клебсиеллезной пневмонии многообразна и зависит от стадии процесса, наличия или отсутствия осложнений. Характер рентгенологических изменений имеет большое сходство с туберкулезом (формирование полостей распада), в связи с чем больные данной нозологией, несмотря на отсутствие микобактерий в мокроте и отрицательные данные туберкулиновых проб, часто длительное время получают лечение в специализированных противотуберкулезных стационарах [49].

При отсутствии адекватного лечения клебсиеллезная пневмония приобретает затяжное, хроническое течение, летальный исход ее связан с развитием легочно-сердечной недостаточности. Обратное развитие воспалительной инфильтрации при клебсиеллезной пневмонии длительное, сопровождается плевропневмосклерозом, развитием бронхоэктазов и воздушных кист, представляющих собой околорубцовую долевую буллезную эмфизему [130; 159].

Гемофильная палочка является причиной развития 10–15 % случаев бактериальной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией [284; 340], чаще в возрасте от 20 до 49 лет и встречаются в 100 раз чаще, чем у ВИЧ негативных пациентов [286]. Острое начало клинических проявлений встречалось в 70 % случаев, в остальных 30 % – подострое, продолжительностью 15–20 дней. Основными признаками пневмонии являются лихорадка (100 %), кашель (96,2 %), в том числе с гнойной мокротой (57,7 %), одышка (53,8 %), боль в груди (38,5 %), кровохарканье (7,7 %). Средний срок определения указанных симптомов составлял 6 дней, без развития септического шока [237; 270; 324].

Рентгенологически на МСКТ ОГК определяются инфильтраты с поражением одной доли у 34,6 %, двух долей у 7,7 % пациентов, двустороннее поражение в 57,7 % случаев. У пациентов с односторонним поражением, которые часто являлись курильщиками табака, в 3,8 % случаях выявлялся плеврит на стороне поражения. При двусторонних инфильтративных изменениях в легких у больных ВИЧ-инфекцией наблюдались осложнения в бактериальной инфекции ротоглотки [323].

Авторы зарубежных публикаций все чаще описывают диагностику бактериальной пневмонии исследованием бронхо-альвеолярного лаважа методом ПЦР в реальном времени [237; 278; 342].

St. aureus – третья по частоте причина бактериальной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией [54; 271], при этом определяющим фактором является употребление инъекционных наркотических веществ [373]. У наркоманов на фоне указанного поражения часто развивается бактериальный эндокардит *St. aureus*, нередко с поражением трикуспидального клапана и возникновением эмболов, которые могут мигрировать в сосудах больного [339]. Пневмонии, вызванные *St. aureus*, начинались остро, с выраженного синдрома интоксикации, лихорадки выше 38 °С у 87,3 % пациентов, наличия кашля с первых дней заболевания. При проведении рентгенологического исследования поражение двух сегментов одного легкого выявлялось у 71,7 %, двусторонние поражения – у 43,7 % больных. По клиническим признакам сложно отличить пневмонию, вызванную *Str. pneumoniae*, но многие авторы отмечали нестабильность гемодинамики у пациентов со стафилококковым поражением, более высокий процент развития септического шока, развитие вторичных гнойных поражений и высокой летальности у каждого третьего пациента [54; 271; 339].

Метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA), вызывающий вспышки пневмонии у гомосексуалистов, регистрировался от 14 % [273] до 54 % [355] случаев, преимущественно с уровнем CD4+ лимфоцитов менее 15 кл/мкл. Выделенные штаммы MRSA обладали высокой устойчивостью к ципрофлоксацину (88,9 %), гентамицину (77,8 %), эритромицину (72,2 %)

и Ко-тримоксазолу (72,2 %). В некоторых случаях стафилококковая пневмония регистрировалась у пациентов после использования центральных венозных катетеров, при выраженной нейтропении [305; 332; 356].

Pseudomonas aeruginosa, безвредная для здоровых людей, все же является грозным возбудителем пневмонии у больных с муковисцидозом, хронической обструктивной болезнью легких, больных ВИЧ-инфекцией [166; 256]. В эпоху отсутствия АРТ этот возбудитель был частой причиной внебольничных пневмоний, особенно при уровне CD4+ лимфоцитов менее 50 кл/мкл. [319].

У грамотрицательных бактерий имеется несколько патогенных факторов. Экзополисахариды влияют на структурные и агрегативные свойства матрицы биопленки и способствуют устойчивости ее к антибиотикам [158], препятствуют прикреплению комплемента, опсонофагоцитозу нейтрофилов и окислительному уничтожению [256]. При хроническом воспалении изменяется структура липополисахарида, модифицируется липид А и теряется антиген О, что приводит к «ускользанию» от иммунных клеток, действию антимикробных пептидов, антибактериальных препаратов [215; 317]. *Pseudomonas aeruginosa* может утратить подвижность своих жгутиков, что приведет к усилению бактериальной колонизации в легочной ткани. Снижение экспрессии флагелина и системы секреции III типа приведет к транслокации бактериальных эффекторов в цитоплазму клеток-хозяев, что вызовет цитотоксичность и резкое снижение иммунного ответа макроорганизма [256].

Протеазы *Pseudomonas aeruginosa* являются факторами вирулентности, способными вызывать прямое повреждение тканей. Металлопротеаза разрушает эластин, нарушает плотные соединения эпителия и снижает целостность эндотелиального барьера. Протеазы *Pseudomonas aeruginosa* снижают секрецию цитокинов (например, инф-γ, ИЛ-6), хемокинов (например, ИЛ-8 в/CXCL1, MCP-1, CXCL-5), выработку иммуноглобулинов [182; 256; 338; 364].

Эти факторы *P. aeruginosa* приводят к повышению проницаемости в легочной ткани, массивной колонизации и бактериемии в условиях высокой резистентности к антибактериальным препаратам [182; 364].

У больных ВИЧ-инфекцией регистрируется несколько возбудителей пневмонии, например пневмоцистоз в сочетании с бактериальной инфекцией или бактериальная в сочетании с вирусной или грибковой, что изменяет клиническое течение, рентгенологические показатели, прогноз. Нередко регистрируется туберкулез в сочетании с бактериальной и микотической пневмонией, что увеличивает долю летального исхода у больных. Снижения заболеваемости пневмонией у больных ВИЧ-инфекцией можно добиться в результате дальнейшего накопления знаний об этиологии, патогенезе и профилактике инфекций нижних дыхательных путей у данной когорты пациентов. Для лечения пневмонии у ВИЧ-инфицированных необходимо использовать определенный спектр антибактериальных препаратов с учетом резистентности и чувствительности этиологического агента, согласно территориальным особенностям.

1.4 Роль *Streptococcus gr. viridans* в развитии бактериальных инфекционных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией

С момента открытия микроорганизмов рода *Streptococcus* и разделения его на энтерококки, лактококки и стрептококки в 1984 г. произошли изменения как в номенклатуре и таксономии, так и в изучении бактерий в этиологическом факторе различных заболеваний человека [347].

В 1997 г. Брукнер с коллегами описали 15 различных видов стрептококков, которые были включены в состав стрептококков *viridans* [207]. В настоящее время эта группа состоит из 26 представителей стрептококков, которые имеют фенотипические характеристики типичных стрептококков *viridans*. Есть виды, которые регистрируются у животных и до настоящего времени еще не идентифицированы у человека (*Str. iniae*, *Str. porcinus* и *Str. suis*). Термин «*viridans streptococci*» может быть не лучшим для описания этой группы организмов, поскольку многие виды не выражают гемолизоподобной реакции

(описанной как альфа-гемолиз) на пластинах кровяного агар. Однако других мнений пока не существует.

Диагностика *Str. viridans* затруднена, так как таксономическая классификация и видовые особенности могут со временем измениться. *Str. viridans* классифицируются на 5 групп (*Sanguinis*, *Mitis*, *Mutans*, *Salivarius*, *Anginosus*) в соответствии с биохимическими реакциями и секвенированием 16S рРНК. *Streptococcus pneumoniae* входит в группу *Str. mitis*. Генетический обмен между *Str. mitis*, *Str. oralis* и *Str. pneumoniae* посредством механизмов трансформации и лизиса происходит непрерывно, поскольку они имеют одну и ту же локализацию в макроорганизме. Эти механизмы играют роль в обмене капсулярными генами и генами устойчивости к антибиотикам между этими видами [250]. При использовании обычных тестов типировать между собой представителей *Str. viridans* затруднительно. Наиболее успешным молекулярным методом идентификации видов *Str. viridans* является метод изучения последовательности гена, кодирующего марганец-зависимую супероксиддисмутазу [329] и метод масс-спектрометрии, позволяющий дифференцировать *Str. pneumoniae* с другими *Streptococcus gr. viridans* [239].

Streptococcus gr. viridans являются частью нормальной флоры полости рта (10^4 КОЕ), дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, урогенитального тракта, кожи и относятся к комменсалам. На сегодняшний день считается, что существует два основных пути, по которым бактериальные инфекционные заболевания полости рта влияют на системные заболевания. Бактериemia как прямой путь, когда бактерии, обитающие в полости рта, проникают в кровеносные сосуды в пульпе зубов и тканях пародонта, а затем достигают не только сердца, но и крупных кровеносных сосудов и различных органов, вызывая системные заболевания. Другой прямой путь связан с аспирацией, когда бактерии полости рта попадают в органы дыхания и вызывают аспирационные пневмонии, например у пожилых людей [361].

Бактериemia, вызванная *Str. viridans*, встречалась у пациентов после стоматологических вмешательств [371], у онкобольных с нейтропенией, получающих химиотерапию [243; 331; 349].

При изучении встречаемости *Str. viridans* у пациентов с нейтропенией установлено, что *S. viridans* вырастал на питательных средах в течение 7 дней у 54,0 % больных. Наиболее часто типировались *Str. mitis* – 75,8 %, *Str. salivarius* – у 16,7 %, *Str. oralis* – у 6,1 % и *Str. gordonii* – у 1,5 %. Изоляты в группе контроля (здоровых) регистрировались у 58,5 % лиц *Str. mitis*, у 19,5 % – *Str. salivarius*, у 7,3 % – *Str. anginosus*, у 4,9 % – *Str. bovis* и 2,4 % для каждой из следующих групп: *Str. constellatus*, *Str. gallolyticus*, *Str. intermedius* и *Str. lutetiensi* [343]. У пациентов наблюдалась клиника микробного поражения в виде лихорадки, в некоторых случаях септического шока. Смертность у пациентов с нейтропенией составила 26,3 % против 13,2 % в группе сравнения ($p = 0,04$), а в респираторной поддержке кислородом 29,7 % и 23,7 % ($p = 0,37$) соответственно [343].

В другом исследовании, проводимом в отделениях гематологии и онкологии у взрослых и детей в 1999 г. среди микроорганизмов, *Str. viridans* был выделен из гемокультуры у 13,2 % больных. *Str. viridans* были идентифицированы как *Str. mitis* ($n = 37$), *Str. orali* ($n = 19$) и *Str. salivarius* ($n = 1$) [312].

Str. viridans стали важными нозокомиальными возбудителями у пациентов с нейтропенией и гематологическими злокачественными новообразованиями. Они явились причиной бактериемии у 9–30 % скомпрометированных пациентов и могли влиять на заболеваемость и смертность [174]. Общая заболеваемость инфекциями, вызванными *Str. viridans*, составила 13,7 на 1 000 госпитализаций. *Str. mitis* выявлялся в 65 % изолятов, *Str. oralis* – в 33 %. *Str. mitis* наиболее чаще высевался у пациентов с бактериальным эндокардитом, сепсисом и гнойным менингитом [352; 360]. Имеются сведения о выявлении пневмонии у 3,8 % больных, у которых в мокроте регистрировался *Str. viridans* [221]. Иногда *Str. viridans* определялся в аутопсийном материале легких, мозга и репродуктивной системы [321]. У части пациентов наблюдались различные

абсцессы. Доказано, что заражение *Str. viridans* являлось во всех случаях эндогенным [312].

У пациентов с хроническим перитонитом в медицинском центре Тайваня более половины случаев (52,3 %) заболевания было вызвано действием *Str. viridans* [375]. В продольном исследовании в Испании проанализирована этиология перитонитов в период с 1990 по декабрь 2019 года у 1 061 больного. Стрептококковая этиология была выявлена у 22,1 % (n = 235) больных, среди которых *Str. viridans* – у 94,9 % (n = 223), и представлена только 12 видами, не относящимися к *Str. viridans*. Среди *Str. viridans* чаще регистрировался *Str. mitis* (включая *oralis*, *sanguis* и *gordonii*) (n = 92) и *Str. salivarius* (включая *vestibularis*) (n = 85). Частота регистрации *Str. viridans* превышали 60 % у больных перитонитом, наблюдавшихся после 2000 г. (p = 0,016) [299].

Проводилось искусственное создание модели эндофтальмита *Str. viridans* 10⁶ КОЕ на кроликах, что не только привело к развитию бактериального заболевания, но и позволило оценить резистентность возбудителя к препаратам фторхинолонов [316].

Повышенная резистентность *Str. viridans* отмечена к пенициллину и другим β-лактамам антибиотикам [320]. Отмечалась резистентность к эритромицину (32 %), тетрациклину (39 %) и ципрофлоксацину (23 %). Устойчивость к ко-тримоксазолу составляла 68 %. Высокая чувствительность отмечена для гликопептидов ванкомицина и тейкопланина [175; 243; 257].

В целом за последние десятилетия отмечено увеличение причинно-следственной связи этиологической значимости *Str. viridans* и развитие бактериальных инфекций. Возникновение инфекционной патологии комменсалами *Str. viridans* не может быть случайным и связано с множеством биотических и абиотических факторов. Понимание патогенности и инфекционности стрептококков вероятно должно быть менее механистичным и основываться не только на выявлении новых факторов вирулентности. Наблюдаемое разнообразие рода, включая диапазон механизмов вирулентности и патогенности скорее всего является результатом межвидовых взаимодействий, массивного

горизонтального переноса генов между стрептококками в ротовой полости, рекомбинации, отбора специализированных клонов и модификации регуляторных цепей. Избирательное давление со стороны хозяина и бактериальных сообществ является движущей силой для отбора признаков вирулентности и формирования генома стрептококка.

Роль комменсала *Str. viridans* в развитии бактериальных заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией не описана. *Str. viridans* из-за высокой степени колонизации ротовой полости обладает потенциальной возможностью как гематогенного распространения, так и прямого инфицирования (при аспирации) легочной ткани. При этом больные ВИЧ-инфекцией часто не соблюдают регулярные процедуры гигиены полости рта [322], также отмечается рост микрофлоры на фоне иммунодефицита и развитие хронических периодонтитов [343].

Не изучена связь *Str. viridans* с другими бактериальными сообществами, включая патогенные микроорганизмы. Оценка чувствительности к антибактериальным препаратам *Str. viridans* в регионе с высокой заболеваемостью ВИЧ-инфекцией является актуальной.

1.5 Пневмоцистная пневмония у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Развитие вторичных инфекционных заболеваний является основной причиной смерти больных ВИЧ-инфекцией и определяет продолжительность жизни больного СПИДом. Пневмония является причиной смерти примерно у 40 % больных, однако в большинстве случаев этиология пневмонии остается неустановленной. У 98 % больных отмечено наличие нескольких конкурирующих заболеваний, среди которых регистрируются пневмония, туберкулез легких и вирусный гепатит С [38; 40]. По данным Г. В. Волкова и Е. Б. Ястребова, пневмоцистная пневмония занимает третье место среди причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных [25].

Несмотря на внедрение в практику лечения больных ВИЧ-инфекцией АРТ, показатель смертности среди данного контингента увеличивается, что

объясняется отсутствием приверженности к лечению. Многие пациенты не состоят на учете, не посещают СПИД-центры и обращаются за медицинской помощью уже в разгар заболевания, когда оказание адекватной помощи не удастся. Как правило, смертельные исходы от ВИЧ-инфекции регистрируются у пациентов, не получавших АРТ или не соблюдавших режим лечения [200], при этом наиболее частой причиной является прогрессирование туберкулеза [17]. Второй по значимости причиной смерти является наличие пневмоцистной пневмонии (ПЦП) более чем у четверти больных. На долю ПЦП среди пациентов с ВИЧ-инфекцией приходится 20 % [287; 326].

При внедрении в клиническую практику антипневмоцистной профилактики в Европе наблюдалось снижение частоты развития ПЦП у взрослых лиц с ВИЧ-инфекцией с 53 % до 42 % к 1992 г. Применение АРТ также способствовало снижению частоты возникновения ПЦП с 4,9 случаев в 1995 г. до 0,3 случаев на 100 ВИЧ-инфицированных лиц в год [200; 248].

Кроме пациентов с ВИЧ-инфекцией, ПЦП может встречаться у следующих лиц: недоношенных новорожденных детей (68,1 % всех заболевших ПЦП); у пациентов с лейкозами (12,3 %); при других злокачественных опухолях (7,3 %); при трансплантации органов (3,6 %); первичной иммунной недостаточности (2,0 %); коллагенозах (0,6 %); нарушениях питания (0,3 %); множественной миеломе (0,2 %), а также при невыясненных причинах (4,5 %) [218; 235; 287; 311].

Уровень инфицированности *P. jirovecii* у медицинских работников в Москве составляет до 75 %. Носительство встречается у 10 % здоровых, из них более 90 % имеют антитела к данному возбудителю [36]. Зараженность *P. jirovecii* среди ВИЧ-инфицированных больных и медицинских работников отделений СПИДа и пульмонологий колеблется от 28 % до 84 %. Это может способствовать развитию внутрибольничной пневмонии с воздушно-капельным механизмом передачи [56]. Известно о развитии лекарственной устойчивости у больных с ПЦП при длительном нахождении пациентов в стационаре в связи с передачей *P. jirovecii* от больных друг другу [325].

Пневмоцистоз – антропонозная респираторная инфекция, проявляющаяся преимущественно интерстициальной пневмонией [171]. Пневмоцисты широко распространены среди многих видов диких и домашних животных. Благодаря иммунологическим, цитохимическим и генетическим методам исследования выявлено, что хромосомы пневмоцист от человека, мышей, хорьков сходны по размерам, но имеют индивидуальный кариотип. Это свидетельствует о строгой видовой специфичности *P. jirovecii* [262].

При моделировании ПЦП животных (крыс, мышей, хорьков), выявлено наличие в легочной ткани вместе с пневмоцистами и вирусных частиц, структура которых соответствовала строению коронавируса – от 80 до 130 нм, что натолкнуло авторов на тезис об усилении пневмоцистной инфекции в присутствии эндогенного кофактора - вирусов или бактерий [217].

P. jirovecii является внеклеточным паразитом, принадлежащим к аскомицетам [171; 318], весь жизненный цикл которого происходит в альвеоле и включает четыре стадии: трофозоит, прециста, циста, спорозоит. Размножение возбудителя сопровождается появлением большого числа трофозоитов – вегетативной формы величиной 1–5 мкм, одноядерных, с двухслойной клеточной тонкой мембраной. Затем трофозоит округляется, формирует утолщенную клеточную стенку и превращается в раннюю прецисту, которая имеет овальную форму, размер 5 мкм, характеризуется наличием одного крупного ядра и тонкой пелликулой. Далее развивается зрелая толстостенная трехслойная циста размером 7–8 мкм, наружный слой которой выявляется только при электронной микроскопии. Внутри нее находится четное число (чаще всего 8) внутрицистных телец – спорозоитов величиной 1–3 мкм. Толстая стенка пневмоцисты содержит ряд гликопротеинов, из которых «p120» связывается с фибронектином, формируя мостик, соединяющий *P. jirovecii* с альвеолярным эпителием хозяина и макрофагами. Довольно часто цисты располагаются внутриклеточно (в макрофагах) [217; 226].

ПЦП развивается при снижении гуморального и клеточного иммунитета. В макрофагах имеется лимфоцитозависимый дефект, что мешает им распознавать

размножающихся пневмоцист [246]. Клетками-мишенями для пневмоцист являются альвеолоциты 1-го типа, поражение которых проявляется деструкцией клеток, нарушением целостности альвеолярной выстилки и развитием экссудативных явлений. Альвеолоциты 2-го типа активируются возбудителем при интенсивном размножении его в альвеолах с использованием специфических белков сурфактанта в процессе жизнедеятельности. При этом активность макрофагов направлена не на поглощение возбудителя, а на защиту альвеол от избыточного заполнения материалом сурфактанта. При высокой поглотительной способности макрофагов протеолитические функции истощаются быстрее секреторных возможностей альвеолоцитов 2-го типа, что ведет к гиперпродукции сурфактанта, и это позволяет ряду авторов относить пневмоцистоз легких к функциональному альвеолярному липопроотеинозу [246].

На аутопсии при макроскопическом исследовании легкие плотноэластической, «резиноподобной» плотности, серовато-красноватые или серовато-фиолетовые, безвоздушные, с гладкой блестящей, т.н. «стекловидной» гомогенной поверхностью разреза [12; 72]. При надавливании с поверхности разреза обильно стекают слизистые массы пенистого вида с геморрагическим оттенком. При обратном развитии ПЦП интерстиций довольно хорошо различим в виде серовато-белесоватых несколько утолщенных прослоек, определяются участки карнификации. При развитии ПЦП в течение 7–10 дней (отечная стадия заболевания) морфологическая картина будет типичной в виде гомогенного пенистого эозинофильного экссудата, содержащего цисты с дочерними формами [73; 74]. Если ПЦП развивается в течение 1–4 недель («ателектатическая стадия»), морфологическая диагностика осложняется вследствие присоединения воспалительной инфильтрации интерстиции с возможным последующим разрушением альвеолярных перегородок. В процессе организации белковых масс в стенках полостей могут формироваться мелкие кальцинаты, что микроскопически может быть ошибочно принято за организующиеся казеозно-некротические очаги при туберкулезе [74].

Наибольшие трудности в морфологической верификации ПЦП могут возникнуть при обратном развитии процесса («эмфизематозной стадии»), продолжительность которой может быть различной. Морфологически определяется наличие фиброзно-кистозных изменений, напоминающих фиброзирующий альвеолит, облитерацией бронхиол, чередованием ателектатических участков с эмфизематозно-расширенными альвеолами [74].

При морфологическом исследовании наличие пневмоцистоза выявлено как в одном, так и в обоих легких, а при гистобактериоскопии определяли несколько возбудителей в одном поле зрения. При этом активность сочетанных инфекций имела различный характер, с активным прогрессированием одного заболевания и подострым проявлением другого [74; 246].

ПЦП встречается у новорожденных с низкой массой тела при рождении (недоношенных и детей с задержкой внутриутробного развития). Данный факт объясняется иммунологической незрелостью и дефицитом материнских антител [222]. Наиболее вероятным способом передачи *P. jirovecii* от матери к новорожденному ребенку является внутриутробный путь передачи [142]. Известны случаи заболевания ПЦП у детей с врожденной ВИЧ-инфекцией, которые часто заканчиваются летальным исходом [311]. При этом необходимо понимать, что развитие различных оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей первого года жизни будет оставаться еще много лет актуальной проблемой в виду роста числа ВИЧ-инфицированных матерей.

Клиническая картина ПЦП не имеет характерных признаков [47], однако некоторые авторы указывают, что классическая клиническая картина при ПЦП характеризуется выраженной одышкой, скудными физикальными данными, рентгенологически-симметричными интерстициальными изменениями в виде «завуалированных», «ватных» легких (54 % больных) [36].

Нередки случаи сочетания ПЦП с туберкулезом легких, что усложняет диагностику и, соответственно, лечение больного [128]. Пациенту с бактериовыделением назначается специфическая терапия в стандартных режимах, не приводящая к положительной клинико-рентгенологической

динамике. Смерть больных наступает от нарастания легочно-сердечной недостаточности, что является причиной летального исхода при распространенном туберкулезе легких. При патологоанатомическом исследовании помимо микобактерий туберкулеза обнаруживаются еще и пневмоцисты.

Иногда отмечается сходство клинической симптоматики при туберкулезе и ПЦП у больных с поздними стадиями ВИЧ. При ПЦП, как было уже указано выше, ранним признаком является одышка, появляющаяся при умеренной нагрузке, а впоследствии и в покое до 30–50 дыханий в минуту. В последующем возникает возвратная, неясной этиологии лихорадка до фебрильных цифр, которая может сохраняться даже при эффективном лечении. Кашель, как правило, сухой или с незначительным количеством мокроты. При прогрессировании заболевания кашель становится постоянным, особенно в ночное время. Отмечаются снижение аппетита, бледность, тахикардия, потеря веса, ночная потливость, а также нередко осложнения в виде спонтанного пневмоторакса, пневмомедиастинума, подкожной эмфиземы. Однако заподозрить ПЦП можно, опираясь на клинико-анамнестические данные: длительное начало (от 1 до 6 месяцев) с нарастающей одышкой, высокая лихорадка и сухой кашель, в разгаре заболевания выраженная дыхательная недостаточность. У пациентов отмечаются высокие показатели СОЭ (в среднем $(41,3 \pm 3,2)$ мм/ч), суммарная активность ЛДГ ($737 \pm 194,5$) МЕ/л, снижение pO_2 в крови ($29,8 \pm 2,7$) мм рт. ст. [47; 377].

Качественная диагностика пневмоцистной пневмонии предполагает проведение компьютерной томограммы легких, бронхоскопию, биопсию периферических лимфоузлов, магнитно-резонансную томографию головного и спинного мозга, использование молекулярных методов диагностики [13; 17; 72; 289; 377].

Бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем в сочетании с трансбронхиальной биопсией позволяет обнаружить пневмоцист с частотой от 72 % до 100 % и является наиболее эффективным методом диагностики ПЦП [10; 13; 17; 72; 289; 377]. Однако необходимо помнить о возможных осложнениях при

проведении данного исследования в виде кровотечения и пневмоторакса, что существенно ограничивает использование этого метода.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки могут выявляться изменения, которые носят неспецифический характер с наличием двусторонних и обычно симметричных инфильтратов в легких [76; 87]. В отечную стадию, продолжительностью в среднем 7–10 дней, у трети пациентов в начале заболевания может быть рентгенологически нормальная картина легких, реже выявляются прикорневое снижение пневматизации легочной ткани и усиление интерстициального рисунка [76; 87]. При КТ-исследовании в легких отмечается появление двусторонних участков инфильтрации по интерстициальному типу («матовое стекло») в центральных и в субплевральных зонах, часто несимметричных. Инфильтраты имеют нечеткие контуры, однородную структуру, иногда с наличием небольшого количества мелких очагов [76; 87]. При ателектатической стадии, продолжительностью до 4 недель, рентгенологически у каждого второго пациента визуализируются билатеральные облаковидные инфильтраты (симптом «бабочки»), а в разгаре заболевания – обильные очаговые тени («ватное» легкое). Размеры инфильтратов увеличиваются, сливаются между собой с повышением их интенсивности, приобретают распространенный альвеолярный характер [326]. Наличие плеврального выпота для ПЦП не характерно, поэтому при его обнаружении необходимо исключить другие заболевания: туберкулез, бактериальную пневмонию, саркому Капоши с поражением легких [289]. При выполнении компьютерной томограммы органов грудной клетки выявляют двусторонние интерстициальные поражения легочной ткани, зоны затемнений по типу «матового стекла» или участки консолидации, чередование участков нормальной легочной ткани и участков инфильтрации [60]. Необходимо обратить внимание, что оценивать симптом «матового стекла» необходимо только по тонким томографическим срезам, выполненным на высоте глубокого и задержанного вдоха. На толстых срезах эффект полупрозрачности лёгочной ткани может возникать за счёт частичного объёмного эффекта, что не является отражением

морфологических изменений вовлечённой ткани. При исследовании на выдохе зоны, аналогичные матовому затемнению, возникают за счёт физиологического уменьшения воздушности лёгочной ткани (физиологическая гиповентиляция) и не являются признаком патологии. Для правильной интерпретации изменений необходимо использовать широкое электронное окно (не менее 1 500 HU), так как излишняя контрастность изображения при выборе более узкого электронного окна может приводить к ошибкам интерпретации [142; 289].

Эмфизематозная, последняя стадия характеризуется формированием многочисленных воздушных полостей, пневматоцеле, которые являются причиной спонтанного пневмоторакса, что легко выявляется с помощью КТ-исследования [76].

Ряд авторов указывают, что обнаружить мелкие скопления пневмоцист в организуемом экссудате позволяет иммуногистохимическая реакция с применением моноклональных антител Monoclonal Mouse Anti/Pneumocystis Jiroveci [74; 134].

В настоящее время только две фирмы в Европе выпускают тест-системы для диагностики пневмоцистоза: «Медак диагностика» (Германия) и «Биорад» (Франция) – тест-системы РИФ для выявления пневмоцист в мазках из мокроты и бронхоальвеолярных смывов. В России в НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН разработаны и выпускаются два вида диагностикумов пневмоцистоза («МЕДГАМАЛ»). Первый – «ПневмоцистоФлюоАГдиагностика» – набор реагентов, предназначенный для проведения непрямой реакции флюоресценции для выявления всех форм пневмоцист в мазках, приготовленных из мокроты, бронхоальвеолярного лаважа. Второй – «ПневмоцистоСтрип» – набор реагентов основан на непрямом иммуноферментном анализе, предназначенный для выявления антител к *P. jirovecii* в сыворотках крови больных с подозрением на пневмоцистоз и у здоровых при проведении эпидемиологических исследований [47].

Эффективным молекулярно-биологическим методом является метод амплификации фрагментов генов пневмоцист с помощью ПЦР, которая выявляет участки ДНК возбудителя в любых биологических материалах. Для диагностики

пневмоцистоза необходима разработка количественных критериев оценки выявления цист в субстратах от больных [10; 12; 377].

Возможно применение метода, основанного на прямом морфологическом выявлении пневмоцист в биологическом материале (легочной ткани, бронхоальвеолярном лаваже, индуцированной мокроте) [47].

Без специфического лечения от ПЦП летальный исход зарегистрирован у 50 % детей раннего возраста, 40 % старших детей, 70 % больных ВИЧ-инфекцией [47], а иногда и 90–100 % [12; 127]. В периоде разгара заболевания летальность достигает 20–27 % [47]. Ранняя эффективность лечения ПЦП у больных с ВИЧ-инфекцией достигает 75–80 %. Только у 43 % пациентов через 5 месяцев исчезают патологические изменения на рентгенограммах. У 10–40 % возникают рецидивы, иногда 5–7 раз в течение жизни [183].

Боровицкий В. С. описывает следующие прогностические критерии. Существуют три независимых показателя, связанные со смертностью при ПЦП: систолическое кровяное давление ≤ 110 мм рт. ст., $PaO_2 \leq 60$ мм рт. ст. и лимфоциты в крови ≤ 10 %. Таким образом, при наличии комбинации этих предикторов смертность будет увеличиваться от 14 % до 75 % [12].

Таким образом, в настоящее время с увеличением больных ВИЧ-инфекцией нарастает частота заболеваемости ПЦП, с которой могут встретиться врачи различных специальностей (педиатры, пульмонологи, терапевты, фтизиатры и т. д.), что обязывает иметь знания по данной нозологической форме. Опираясь в диагностике только на клиническую картину заболевания затруднительно, т. к. симптомы неспецифичны и мало информативны. Диагностика ПЦП сложна не столько в связи с наличием значительного числа рекомендуемых лабораторно-инструментальных методов исследования, сколько с их отсутствием в большинстве ЛПУ, что приводит к поздней диагностике и, как следствие, высокой смертности от этого заболевания.

1.6 Прогнозирование исходов ВИЧ-инфекции у лиц с бактериальной и пневмоцистной пневмонией

Информационно-коммуникационные технологии привели к возникновению новых интегрированных операций и методов во всех сферах жизни. Здравоохранение также внедрило новые технологии для улучшения системы и предоставления более качественной помощи населению. Прогностические модели в медицине подвержены влиянию новых технологий для анализа и оценки различных исходов заболевания [163; 170]. Особенно важны прогностические модели, построенные с учетом данных территориально-популяционного нозологического регистра [105].

Известно, что пневмонию можно диагностировать с помощью клинико-рентгенологического, ультразвукового исследования легких [23; 127]. На течение внебольничной пневмонии могут оказывать влияние разные факторы, как эндогенные (уровень иммунной системы, наличие хронических заболеваний и т. д.) [19; 22; 194], так и экзогенные (вдыхание табачного дыма, загрязненного атмосферного воздуха, воздействие климата и т. д.) [152; 153]. Однако превалирующее значение для диагностики, определения степени тяжести, течения и исхода внебольничной пневмонии имеет оценка биомаркеров [61; 353].

Описан способ прогнозирования развития осложнений у больных внебольничной пневмонией, основанный на оценке показателей прокальцитонина, фактора некроза опухолей- α и С-реактивного белка в сыворотке крови [94]. По результатам проспективного многоцентрового исследования (январь 2017 г.–декабрь 2018 г.; $n = 366$), 30-дневная смертность составила 5,46 %. Регрессионный анализ Кокса показал, что уровень сывороточного альбумина и частота дыхания являлись независимыми прогностическими переменными для 30-дневной выживаемости у пациентов с внебольничной пневмонией [362]. Описан способ прогнозирования развития пневмонии у детей с предварительным определением коэффициента клеточно-фагоцитарной защиты, степени гипотрофии и длительности лихорадки [93]. Способ дифференциальной диагностики туберкулеза легких, внебольничной

пневмонии, саркоидоза органов дыхания, злокачественных новообразований авторами Лаушкиной Ж. А. и Красновым В. А. основан на расчете предикторов указанных заболеваний у взрослых пациентов при ВИЧ отрицательном статусе [95].

Ретроспективное когортное исследование в Шанхае (с 01.01.2018 по 01.01.2020) у больных внебольничной пневмонией в возрасте старше 65 лет ($n = 1\,044$) позволило определить уровень D-димера, альбумина, количество лейкоцитов и нейтрофилов, частоту дыхания и показатели артериального давления как биомаркер прогнозирования летального исхода на стационарном этапе лечения [223].

Все разработанные способы совершенно неприемлемы к использованию для больных ВИЧ-инфекцией, где имеются значительные сдвиги в работе иммунной системы, изменения уровней прокальцитонина, С-реактивного белка, и расчет показателей фагоцитарной защиты не будет достоверным [73; 75].

Опубликованы работы по прогнозированию течения ВИЧ-инфекции у больных. Известен способ анализа течения ВИЧ-инфекции. Способ заключался в исследовании периферической крови больного, при котором выделяли лимфоцитарную фракцию, проводили в ней тотальное выделение ДНК, методом ДНК-зонда выделяли вирусные агенты из группы *Herpesviridae* и при наличии двух и более агентов прогнозировали неблагоприятное течение заболевания [92].

Способ прогнозирования исхода заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в стадиях генерализованной лимфаденопатии или пре-СПИДа основан на заборе венозной крови и определении в ней количественного содержания CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов [96].

Известен способ прогнозирования развития СПИДа у ВИЧ-инфицированных пациентов с учетом наличия или отсутствия следующих предикторов: кашля, повышения температуры тела, увеличения лимфатических узлов; туберкулезного процесса, увеличения размеров печени по методике М. Г. Курлова, размеров селезенки, определенных методом ультразвукового исследования, количества копий РНК вируса на миллилитр плазмы крови.

По указанным показателям вычислялся прогностический индекс по выведенной формуле [94].

Однако в литературных источниках нет прогностических моделей по оценке течения ВИЧ-инфекции на фоне развития бактериальной и пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-положительных пациентов [163].

Резюме

В настоящее время не существует единства мнений по вопросам диагностики и дифференциального подхода к инфекционным заболеваниям легких у больных ВИЧ-инфекцией. Возможности диагностического тестирования у пациентов с подозрением на пневмонию определяются, в основном, типом медицинского учреждения (стационарное, амбулаторное, отделение интенсивной терапии), тяжестью заболевания, доступом к медицинской помощи и наличием клинически полезных тестов.

В Омской области отсутствуют данные по причинам летальных исходов и анализу доли каждой нозологии. У больных ВИЧ-инфекцией заболевания респираторного тракта отличаются не только разнообразием возбудителей (бактериями, вирусами, грибами) и их сочетанием (микст-инфекцией), а также наличием ко- и мультиморбидных заболеваний, что затрудняет диагностику пневмонии.

В доступной литературе не освещены результаты по особенностям течения бактериальной и пневмоцистной пневмонии с учетом коморбидных заболеваний, не разработаны модели прогнозирования исхода заболевания у больных ВИЧ-инфекцией с пневмонией, поэтому и было предпринято данное исследование.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

В основу исследования положены многолетние наблюдения за эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции на территории крупного региона СФО – Омской области, где в течение последних лет отмечается рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди молодого трудоспособного населения. Общее число зарегистрированных ВИЧ-инфицированных на территории области на 01.01.2021 г. составило 21 873 человека. Диагностику, диспансерное наблюдение и лечение ВИЧ-инфицированных лиц на территории Омской области осуществляет региональный центр БУЗОО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (БУЗОО «ЦПБСИЗ»). В центре оказывается амбулаторное консультирование и лечение. Стационарная помощь больным ВИЧ-инфекцией оказывается на базе Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Инфекционная клиническая больница № 1 имени Далматова Д. М.» (БУЗОО «ИКБ № 1 имени Далматова Д. М.»). При регистрации у больных заболеваний органов дыхания диагностика и лечение проводятся в профильных стационарах общей лечебной сети пульмонологических отделений в Бюджетном учреждении здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2» (БУЗОО «ГКБСМП № 2») и Бюджетном учреждении здравоохранения Омской области «Городская больница № 11» (БУЗОО «ГБ № 11»). При подозрении на туберкулез легких больные ВИЧ-инфекцией госпитализировались в БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4» (БУЗОО «КПТД № 4»). Патологоанатомическая процедура проводилась в патологоанатомическом отделении на базе БУЗОО «Клиническая медико-санитарная часть № 9» (БУЗОО «КМСЧ № 9»).

Работа выполнялась на кафедре фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России) на базах БУЗОО «ИКБ № 1 имени Далматова Д. М.», БУЗОО «КПТД № 4», БУЗОО «ГКБСМП № 2» и БУЗОО «ГБ № 11».

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России по теме: «Коморбидные заболевания при туберкулезе и ВИЧ-инфекции», номер государственной регистрации АААА-А19-119012190018-7 от 21.01.2019 г.

Исследование осуществлялось согласно основным положениям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последней редакции (Сеул, Корея, октябрь 2008 г.) и пояснительных записок к параграфам 29 (Вашингтон, 2002 г.) и 30 (Токио, 2004 г.). План исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 107 от 02.10.2018).

Научная работа проводилась в 5 этапов.

Для оценки репрезентативности выборки данного исследования использовался электронный калькулятор «EpiTools epidemiological calculators» [249]. Размер выборки проводился с учетом показателей чувствительности с доверительным интервалом 95 %, общего количества ВИЧ-инфицированных (генеральная совокупность представлена количеством ВИЧ-инфицированных, зарегистрированных на территории Омской области, 18 915 с пересчетом на генеральную совокупность на 01.01.2019 г.).

При расчете на указанном калькуляторе при доверительном интервале 99 % получены следующие данные. При генеральной совокупности ВИЧ-инфицированных 18 915 человек (общее количество больных ВИЧ-инфекцией на 01.01.2018 г.) размер выборки должен составлять не менее 458 лиц.

Для изучения причин смертельного исхода ВИЧ-инфицированных больных проанализировано 1 599 летальных случаев. Для изучения клинико-лабораторных особенностей бактериальной инфекции нижних дыхательных путей

проанализирована группа больных ВИЧ-инфекцией с пневмонией в количестве 224 человека. Для анализа микробного пейзажа мокроты изучались 684 результата микробиологического исследования у 684 больных ВИЧ-инфекцией с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии. Оценивались клинико-лабораторные данные у 286 больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП. Следовательно, общее количество клинических случаев заболеваний органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией составило 2 793.

На первом этапе исследования (1-я задача) с целью обобщения данных о причинах летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией, зарегистрированных на территории Омской области, использовалась информация из документа «Оперативное донесение о смерти больного ВИЧ/СПИД» за 6 лет, предоставленная СПИД-центром по СФО. Данные были внесены в базу Excel, сгруппированы по годам с расчетом всех указанных параметров (в донесении) вся текстовая информация была зашифрована. В используемом документе имела следующая информация:

1. Шифр территории: Омская область
2. Ф.И.О. пациента
3. Пол: мужской, женский
4. Дата рождения: _____ г.
5. Дата смерти: _____ г.
6. Дата установления диагноза (ИБ+): № _____ от: _____ г.
7. Адрес регистрации пациента: _____.
8. Социальный статус: работает (_____), не работает, пенсионер, студент, осужденный, декретный отпуск, лицо без определенного места жительства (БОМЖ), инвалид, ребенок до 18 лет.
9. АРТ: показана, не показана, не назначалась из-за отсутствия приверженности и др.
10. Стадия ВИЧ-инфекции на момент смерти:
11. Диагноз клинический на момент смерти:
12. Патологоанатомическое заключение. Причина смерти: _____.

«Оперативное донесение о смерти больного ВИЧ/СПИД» составлялось и подписывалось врачом-инфекционистом БУЗОО «ЦПБСИЗ», заведующим противоэпидемическим отделом, главным врачом БУЗОО «СПБСИЗ».

Также для сбора данных были использованы данные форм федерального государственного статистического наблюдения: форма № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ»; данные программы «АСОДОС» (списки выявленных ВИЧ-инфицированных); форма № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» [117], предоставленные БУЗОО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (БУЗОО «ЦПБСИЗ») за период с 2012 по 2017 год.

Эти материалы формировались из локальных отчетов подразделений без анализа или аудита амбулаторных карт. Они характеризовали лишь общие закономерности в сравнении по годам, не отражая ряда важных деталей. В некоторых случаях данный документ присылался в БУЗОО «ЦПБСИЗ» из других регионов России без указания четкой причины смерти. Информация, зарегистрированная в «Оперативном донесении о смерти больного ВИЧ/СПИД», дополнена данными иммунного статуса (по возможности) из электронных баз данных БУЗОО «ЦПБСИЗ» при взаимодействии с сотрудниками центра.

Благодаря первому этапу исследования выявлено количество ВИЧ-больных, умерших в целом от заболеваний органов дыхания, от пневмонии различной этиологии, а также от других соматических и прочих причин. Всего было проанализировано 1 599 летальных исходов ВИЧ-инфицированных пациентов в период с 2012 по 2017 год.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

На втором этапе исследования (2-я задача) проводилось изучение клинико-лабораторных особенностей бактериального поражения легких у ВИЧ-инфицированных, ретроспективно проанализированы 224 случая. Данные предоставлены БУЗОО «ИКБ № 1 имени Далматова Д. М.», БУЗОО «ГКБСМП № 2», БУЗОО «ЦПБСИЗ».

Критерии включения: возраст старше 18 лет; наличие ВИЧ-инфекции; наличие бактериальной пневмонии, доказанной культуральным методом при исследовании мокроты; данные наркологического анамнеза (потребители

инъекционных наркотиков по данным анамнеза), наличие признаков бактериального эндокардита, результаты объективного осмотра (следов инъекций, инъекционного «колодца» в паховой области); анализ эпидемиолога СПИД-центра о регистрации пути передачи ВИЧ-инфекции (половой или парентеральный).

Все ВИЧ-инфицированные пациенты с бактериальной пневмонией подразделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия потребления инъекционных наркотиков. Факт потребления наркотических препаратов подтверждался при сборе анамнеза, при осмотре больного на наличие следов инъекций, пахового «колодца», по данным ЭХОКГ о наличии признаков бактериального эндокардита. Данные о пути заражения согласовывались с врачом-эпидемиологом регионального СПИД-центра.

1-я группа – больные ВИЧ-инфекцией, являющиеся ПИН с пневмонией бактериальной этиологии ($n = 86$);

2-я группа – больные ВИЧ-инфекцией, не являющиеся ПИН с пневмонией бактериальной этиологии ($n = 138$).

Оценивались результаты иммунограмм и уровня вирусной нагрузки РНК ВИЧ, которые делались БУЗОО «ЦПБСИЗ» для всех пациентов.

По характеристике полового и возрастного состава сравниваемых групп установлено, что количество мужчин было 55,8 % и 63,0 %, соответственно ($\chi^2 = 1,156$; $p = 0,283$), возраст по Ме в 1-й группе составил 34,5 лет, во 2-й – 36 лет ($U = 4\,949,0$; $p = 0,03$).

При оценке социального статуса выявлено, что ВИЧ-инфицированные ПИН в 65,1 % случаях имели среднее профессиональное образование, а в группе сравнения – только 47,1 % ($p = 0,009$) (Таблица 1). Общее образование чаще регистрировалось у пациентов, не являющихся ПИН – 48,6 % ($p = 0,03$). Доля лиц, имеющих официальное место работы, была больше во 2-й группе 49,3 %, против 16,3 % в 1-й группе обследования, что является вполне объяснимым. ПИН чаще лишены организованности, ответственности и чувства обязательства перед близкими, семьями, родителями.

Пациенты 2-й группы чаще были представлены мужчинами, работающими вахтовым методом в Северных округах России, с половым путем передачи

ВИЧ-инфекции. При этом в 46,4 % этих пациентов имели гражданский либо зарегистрированный брак, что наблюдалось в 1-й группе только у 23,3 % случаев ($p < 0,01$). Интересен факт наличия у пациентов беспорядочных половых связей с непостоянным партнером в 1-й группе у 36,0 % (31), во 2-й – у 70,3 % (97) пациентов в группах обследования ($\chi^2 = 25,369$; $p < 0,001$). Пребывание в местах лишения свободы отмечено в обеих группах: 19,8 % и 24,6 %, соответственно. Более половины пациентов являлись курильщиками табака (72,1 % – 62 и 66,7 % – 92; $\chi^2 = 0,726$; $p = 0,395$) и потребителями алкоголя (54,7 % – 47 и 56,5 % – 78; $\chi^2 = 0,075$; $p = 0,784$). По пристрастию к употреблению инъекционных наркотиков проведена сортировка больных на начальном этапе исследования.

Таблица 1 – Социальная характеристика пациентов в группах обследования, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 86)	2-я группа (n = 138)	χ^2*	p
Образование				
Общее	29 (33,7 %)	67 (48,6 %)	4,758	0,03
Среднее профессиональное	56 (65,1 %)	65 (47,1 %)	6,923	0,009
Неоконченное высшее профессиональное	1 (1,2 %)	3 (2,2 %)	0,309	0,57**
Высшее профессиональное	0 (0,0 %)	3 (2,2 %)	1,895	0,169
Трудоустройство официальное (с оформлением листа нетрудоспособности)				
Не работает	72 (83,7 %)	70 (50,7 %)	24,857	< 0,001
Работает	14 (16,3 %)	68 (49,3 %)		
Семейное положение				
Не в браке	60 (69,8 %)	66 (47,8 %)	12,205	< 0,01
В браке	20 (23,3 %)	64 (46,4 %)		
В разводе	6 (7,0 %)	8 (5,8 %)		
Пребывание в местах лишения свободы				
Пребывание в ИТУ	17 (19,8 %)	34 (24,6 %)	0,715	0,398
Примечание: * – χ^2 Пирсона, из расчетов исключены нулевые частоты; ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 .				

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

На третьем этапе исследования (3-я задача) с целью мониторинга бактериального пейзажа ВИЧ-инфицированных пациентов проведен анализ культурального исследования мокроты пациентов с заболеваниями органов дыхания. Использовались результаты бактериологического метода обследования больных 5-го инфекционного отделения (ВИЧ-инфекции и СПИД-маркерных заболеваний) и отделения клинико-лабораторной диагностики БУЗОО «ИКБ № 1 имени Далматова Д. М.» в период с 01.01.2012 по 01.01.2019. Забор мокроты описан ниже.

Изначально проанализирована структура ЛЖВ с инфекционной патологией нижних дыхательных путей ($n = 879$), проходивших лечение в БУЗОО «ИКБ № 1 имени Далматова Д. М.». При анализе летальных исходов группа исследования составила 516 человек без пациентов с выявленным туберкулезом органов дыхания ($n = 363$). Проведено сопоставление микробиологических результатов мокроты, бронхо-альвеолярного лаважа, плеврального экссудата у пациентов в группе обследования ($n = 684$) с клинико-рентгенологической картиной пневмонии. Также использовались данные исследований мазка из зева на грибы рода *Candida* ($n = 684$).

Критерии включения: ВИЧ-инфекция, наличие рентгенологических изменений органов дыхания или подозрение на инфекцию нижних дыхательных путей, возраст старше 18 лет.

Выявлено, что частым представителем микрофлоры у ВИЧ-инфицированных пациентов встречался коменсал *Str. viridans*.

При проведении бактериологического исследования *Str. viridans* выявлен в 193 образцах мокроты ВИЧ-инфицированных пациентов. Ретроспективно проведено сравнение и сопоставление клинических данных, данных иммунного статуса для изучения роли *Str. viridans* в развитии пневмонии у ЛЖВ. Проведено сравнение наличия роста грибов рода *Candida* в мокроте и грибов рода *Candida* микроскопически в мазке из зева у обследованных пациентов. Критерии включения: ВИЧ-инфекция, наличие клинико-рентгенологических признаков

пневмонии, возраст более 18 лет, отсутствие пневмоцистной пневмонии. Проведена сортировка ВИЧ-инфицированных пациентов по наличию следующих признаков на 4 группы: 1-я группа ЛЖВ с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии и с наличием в мокроте *Str. viridans* в сочетании с другой бактериальной флорой ($n = 25$) (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*); 2-я группа больных с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии и наличием в мокроте *Str. viridans* без другой бактериальной флоры (основная) ($n = 114$); 3-я группа пациентов с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии и наличием в мокроте *Str. viridans* в сочетании с микобактерией туберкулеза (МБТ) (методом микроскопии, бактериологическим, методом ПЦР мокроты или БАЛ) ($n = 19$); 4-я группа больных без наличия клинико-рентгенологических признаков пневмонии и обнаружением в мокроте *Str. viridans* ($n = 35$).

Для наглядности данные сгруппированы и «зашифрованы» в таблицу Excel. Степень колонизации *Str. viridans* была определена как 1 – до 10^4 КОЕ/мл, 2 – до 10^6 КОЕ/мл, 3 – более 10^6 КОЕ/мл; степень колонизации грибов рода *Candida*: 1 – до 10^2 КОЕ/мл, 2 – до 10^4 КОЕ/мл, 3 – более 10^4 КОЕ/мл.

Проводилась оценка чувствительности к антибактериальным препаратам у *Str. viridans*, что более подробно описано в методах исследования.

Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

На четвертом этапе исследования (4-я задача) проводилась оценка клинико-иммунологических особенностей пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией. Материалом послужили данные историй болезни пациентов с диагностированной и подтвержденной пневмоцистной пневмонией, находившихся на лечении в БУЗОО «ИКБ № 1 имени Далматова Д. М.», КУЗОО «КПТД № 4», БУЗОО «ГКБСМП № 2», БУЗОО «ГКБ № 11» в период с 2012 по 2017 год. Всего проанализировано 286 клинических случаев. Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие ВИЧ-инфекции, наличие доказанной пневмоцистной пневмонии (ПЦП) (методом ПЦР, клинико-рентгенологическим).

Первоначально была сформирована группа больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП. Диагноз ПЦП выставлялся на основании клинической картины (длительный период нарастания одышки, снижение SpO_2 , лихорадка), рентгенологических изменений (наличие интерстициальных изменений с обеих сторон), лабораторных критериев (увеличение СОЭ, увеличение ЛДГ, положительный результат ПЦР диагностики на ДНК *Pneumocystis jirovecii*, БАЛ, аспиратов из ротоглотки и трахеи, смывов и мазков из ротоглотки).

Больным с ВИЧ-инфекцией с подозрением на пневмонию в первые сутки поступления в стационар проводились микробиологическое исследование мокроты, трахеального аспирата или БАЛ, экспресс-тесты для выявления пневмококковой и легионеллезной антигенурии [23; 64; 120], ПЦР-диагностика на возбудителей атипичной пневмонии.

Из 286 больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП у 76 (26,6 %) была выявлена бактериальная флора в титрах от 10^3 – 10^8 КОЕ/мл. Возбудители атипичной пневмонии не выявлены.

Всем пациентам ($n = 286$) проводилось исследование мокроты на туберкулез. У 69 больных был выявлен туберкулез легких: методом ПЦР мокроты – у 64 (92,8 %), люминесцентным методом – у 43 (62,3 %), микроскопией мокроты – у 11 (15,9%) пациентов, бактериологическим методом на системе Вастес – у 19 (27,5%), бактериологическим методом на плотных питательных средах Левенштейна – Иенсена – у 14 (20,3 %) больных ВИЧ-инфекцией с подтвержденной ПЦП. Эти больные в дальнейшем были осмотрены фтизиатром и переведены в специализированное противотуберкулезное отделение.

Диагноз туберкулеза устанавливался согласно Клинической классификации туберкулеза центральной врачебной комиссией области [115]. В диагнозе указывалась нозологическая форма туберкулеза, локализация, фаза (инфильтрации, обсеменения, распада) процесса, наличие бактериовыделения, лекарственной устойчивости и осложнения.

Обследование на ЦМВ-пневмонию проводилось у 68 больных ВИЧ-инфекцией качественным методом ПЦР БАЛ. При положительном

результате проводился количественный метод ПЦР БАЛ. У больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП ДНК цитомегаловируса обнаружена в 9 (13,2 %) изолятах в интервале от 820 до 2 750 копий/мл.

В зависимости от выявленной сопутствующей патологии в легких (туберкулеза, бактериальной пневмонии, ЦМВ-пневмонии) больных ВИЧ-инфекцией на фоне уже имеющейся ПЦП были сформированы группы: 1-я группа – изолированная ПЦП ($n = 132$), 2-я группа – сочетанная ПЦП с бактериальной пневмонией ($n = 76$), 3-я группа – сочетанная ПЦП с туберкулезом легких ($n = 69$), 4-я группа – сочетанная ПЦП с ЦМВ-пневмонией ($n = 9$).

При анализе социальной характеристики пациентов в группах обследования выявлено следующее: в 1-й группе возраст больных по Ме составил 35,1 лет, во 2-й группе – 30,2 лет, в 3-й группе – 33,8 лет, в 4-й группе – 30,1 лет ($N = 4,682$; $p = 0,197$).

В группе с ПЦП доля женщин составила 39,4 % (52), доля мужчин – 60,6 % (80). В группе больных с ПЦП в сочетании с бактериальной пневмонией (БП) наблюдалось 40 женщин (52,6 %) и 36 мужчин (47,4 %). В обследованной группе пациентов с ПЦП и туберкулезом легких (ТБ) женщины составили 35 (50,7 %), мужчины – 34 (49,3 %). В группе больных с ПЦП в сочетании с ЦМВ-пневмонией 4 (44,4 %) женщины и 5 (55,6 %) мужчин ($\chi^2 = 0,926$; $p = 0,819$).

Общее образование чаще встречалось в группе больных ПЦП + БП – 47,4 % и ПЦП + ТБ – 59,4 % ($\chi^2 = 28,148$; $p = 0,000$). Среднее профессиональное (59,1 %; $\chi^2 = 17,256$; $p = 0,001$) и неоконченное высшее (7,6 %; $\chi^2 = 12,089$; $p = 0,008$) – у пациентов с изолированной ПЦП. Высшее профессиональное образование у больных с ПЦП + БП встречалось в 7,9 % случаев ($\chi^2 = 7,719$; $p = 0,053$). Преимущественно все пациенты официально не работали. Оформляли лист нетрудоспособности 58,0 % пациентов в 3-й группе, 31,8 % – в 1-й группе и 25,0% – во 2-й группе исследования ($\chi^2 = 24,268$; $p = 0,000$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Социальная характеристика пациентов в обследованных группах, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 132)	2-я группа (n = 76)	3-я группа (n = 69)	4-я группа (n = 9)	χ^2 / p
Образование					
Общее	42(31,8 %)	36 (47,4 %)	41 (59,4 %)	9 (100,0 %)	28,148 / 0,000
Среднее профессиональное	78 (59,1 %)	34 (44,7 %)	27 (39,1 %)	0 (0,0 %)	17,256 / 0,001
Неоконченное выс. профессиональное	10 (7,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	12,089 / 0,008
Высшее профессиональное	2 (1,5 %)	6 (7,9 %)	1 (1,4 %)	0 (0,0 %)	7,719 / 0,053
Трудоустройство официальное (с оформлением листа нетрудоспособности)					
Не работают	89 (59,1 %)	57 (75,0 %)	29 (42,0 %)	9 (100,0 %)	24,268 / 0,000
Работают	43 (31,8 %)	19 (25,0 %)	40 (58,0 %)	0 (0,0%)	
Семейное положение					
Не в браке	52 (39,4 %)	12 (15,8%)	37 (53,6 %)	8 (88,9 %)	33,024 / 0,000
В браке	61 (47,0 %)	48 (63,2 %)	21 (30,4 %)	1 (11,1 %)	20,158 / 0,000
В разводе	19 (13,6 %)	16 (21,1 %)	11 (15,9 %)	0 (0,0 %)	3,396 / 0,335
Наличие собственных детей					
Имелись	54 (40,9 %)	54 (71,1 %)	33 (47,8 %)	2 (22,2 %)	20,746 / 0,000
Пребывание в местах лишения свободы					
Имелось	28 (21,2 %)	20 (26,3 %)	32 (46,4 %)	5 (55,6 %)	14,557 / 0,003
Материально-бытовые условия проживания					
Удовлетворительные	106 (80,3 %)	60 (78,9 %)	47 (68,1 %)	9 (100,0 %)	6,807 / 0,079
Наличие вредных привычек					
Курение	66 (50,0 %)	34 (44,7 %)	65 (94,2 %)	8 (88,9 %)	52,149 / 0,000
Алкоголь	24 (18,2 %)	16 (21,1 %)	8 (11,6 %)	2 (22,2 %)	2,515 / 0,473
Наркотики	38 (28,8 %)	34 (44,7 %)	23 (33,3 %)	2 (22,2 %)	6,079 / 0,108

Находились в браке чаще больные из 2-й группы (63,2 %), из 1-й группы

(47,05 %) и 3-й группы (30,4 %) ($\chi^2 = 20,158$; $p = 0,000$). Указывали на наличие детей больше во 2-й группе – 71,1 % ($\chi^2 = 20,746$; $p = 0,000$).

В группе больных с изолированной ПЦП находились в местах лишения свободы (МЛС) – 28 (21,2 %), среди пациентов с ПЦП и БП таких лиц было 20 (26,3 %). В группе с ПЦП и туберкулезом легких имели судимость 32 (46,4 %), а в группе с ЦМВ-пневмонией и ПЦП – 5 (55,6%) больных ВИЧ-инфекцией ($\chi^2 = 14,557$; $p = 0,003$).

Материально-бытовые условия расценены как удовлетворительные в большинстве случаев. Преимущественно все пациенты имели собственное жилье или съемное и только в 3-й группе лиц БОМЖ было 14,5 % ($\chi^2 = 32,589$; $p = 0,000$).

Не имели вредных привычек в 1-й группе – 13 (9,8 %) пациентов, во 2-й группе – 7 (9,2 %), в 3-й группе – 4 (5,8 %) больных ($\chi^2 = 1,859$; $p = 0,603$). Большая численность больных в группах сравнения имела пристрастия к курению, алкоголю и наркотикам (см. таблицу 2).

Наличие беспорядочных половых связей отмечали 130 (98,5 %) больных в 1-й группе, 64 (84,2 %) – во 2-й группе, 48 (69,6 %) и 6 (66,7 %) – в 3-й и 4-й группах сравнения соответственно ($\chi^2 = 37,039$; $p = 0,000$). О наличии ВИЧ-инфицированного супруга сообщено в 42,4 %, в 50,0 %, 31,9 % и 20,0% случаев в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах соответственно ($\chi^2 = 5,178$; $p = 0,16$).

Оценивались клинические проявления дыхательной недостаточности. Для ДН I степени соответствует наличие одышки при обычной физической нагрузке, однако в покое одышка отсутствует. Отмечается непостоянный пероральный цианоз, который усиливается при беспокойстве, тревоге. АД соответствует нормальным (привычным) для пациента параметрам. Соотношение пульса к дыханию 3,5–2,5 : 1. PO_2 60–79 мм рт. ст. SPO_2 от 90 до 94 %.

Для II степени ДН характерна одышка в покое, а иногда, с участием вспомогательной мускулатуры, наличием постоянного акроцианоза. Отмечается повышение АД, пульса, присутствуют вялость, сонливость, адинамия, апатия. Соотношение пульса к дыханию 2–1,5 : 1. PO_2 40–59 мм рт. ст. SPO_2 76–89 %.

При III степени ДН отмечается выраженная одышка, брадипноэ и диспноэ в сочетании с генерализованным цианозом, бледностью и мраморностью кожного покрова, снижение АД с развитием судорог и комы. PO_2 менее 40 мм рт. ст.;

SPO₂ 75 % и менее [26].

При сравнении изучаемых признаков по исходу ВИЧ-инфекции использовалось сравнение в двух группах: 1-я группа – пациенты с положительным исходом (n = 145), 2-я группа – пациенты с летальным исходом (n = 141). Патологоанатомическое исследование умерших (n = 141) проводилось в патологоанатомическом отделении на базе БУЗОО «Клиническая медико-санитарная часть № 9». Дизайн исследования представлен на рисунке 4.

На пятом этапе исследования (5-я задача) для оценки разработанных моделей и алгоритмов диагностики и персонифицированного прогнозирования характера течения и исхода ВИЧ-инфекции у пациентов с бактериальной и пневмоцистной пневмонией было проведено открытое проспективное сравнительное исследование. Дизайн исследования представлен на рисунках 5 и 6.

В работе использовалась Международная клиническая классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [69], Российская классификация ВИЧ-инфекции В. И. Покровского (2001) [100]. Лечение внебольничной пневмонии проводилось согласно клиническим рекомендациям Российского респираторного общества [23]. Лечение ВИЧ-инфекции и лечение пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией по федеральным клиническим рекомендациям [110].

Оценка эффективности использования изобретения «Способ прогнозирования летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией старше 18 лет с внебольничной бактериальной пневмонией» для машинного (ЭВМ) и визуального использования (схемы) проводилось у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией на базе пульмонологического отделения БУЗОО «ГКБСМ № 2» (n = 58). Группа сравнения составила 58 больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией. Период наблюдения длился 6 месяцев.

Оценка эффективности использования изобретения «Способ прогнозирования летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией старше 18 лет при развитии пневмоцистной пневмонии» для машинного (ЭВМ) и визуального использования (схемы) проводилась у больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП на базе БУЗОО «ИКБ № 1 имени Далматова Д. М.» в 5 инфекционном отделении (n = 36). Группа сравнения составила аналогичное количество больных с периодом наблюдения 9 месяцев.

Дизайн исследования представлен на рисунках 5 и 6.

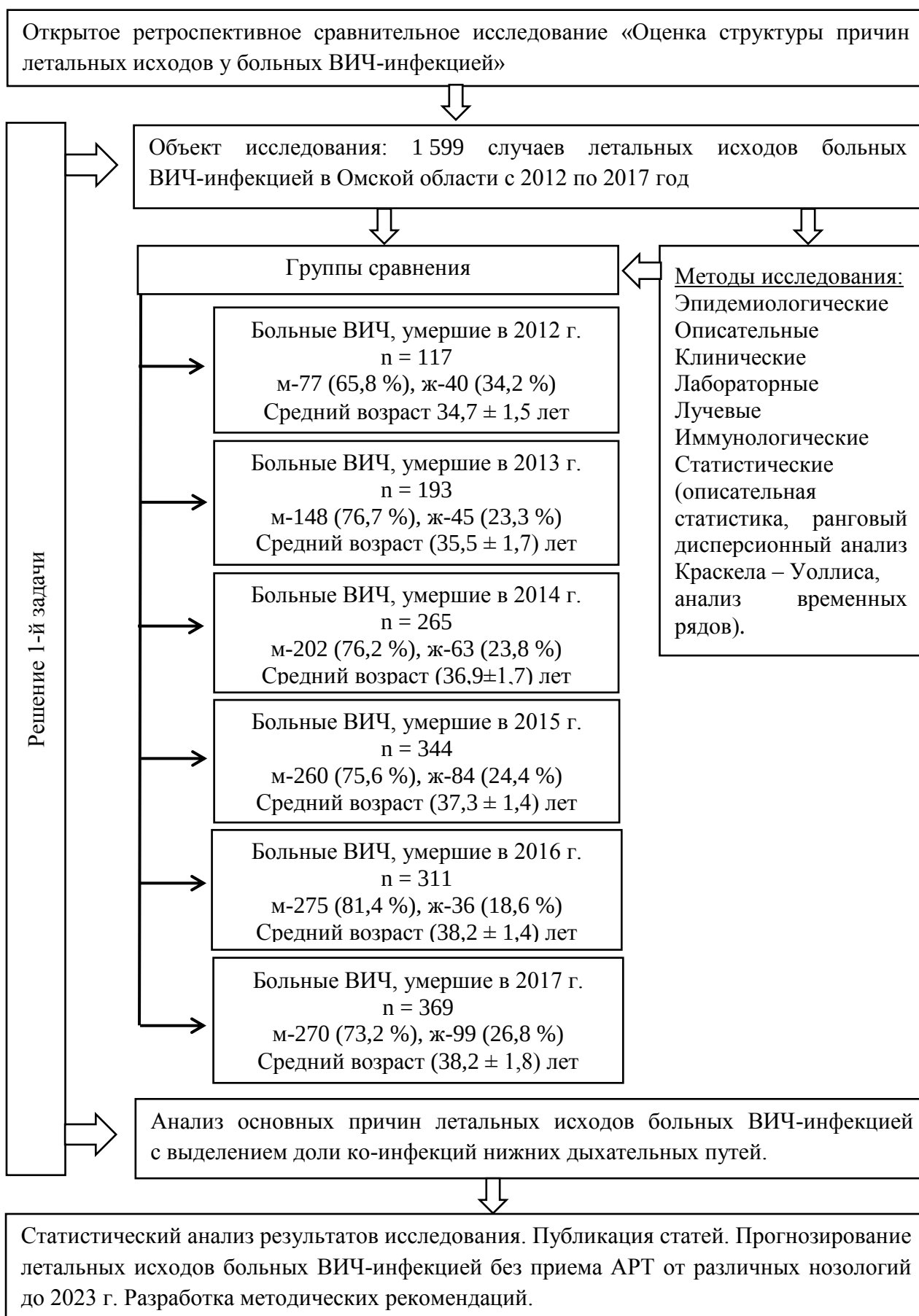


Рисунок 1 – Дизайн исследования, 1-я часть

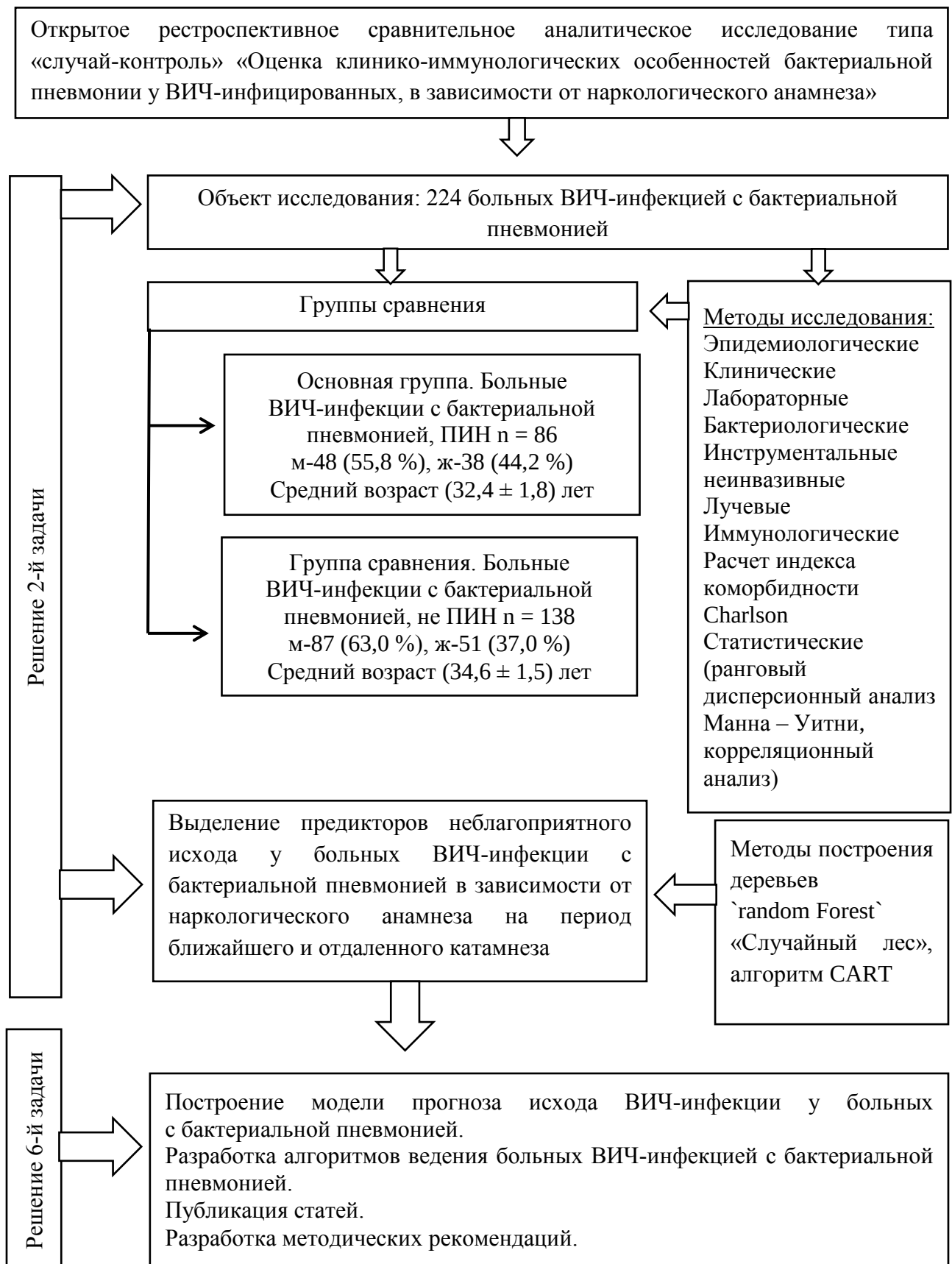


Рисунок 2 – Дизайн исследования, 2-я часть

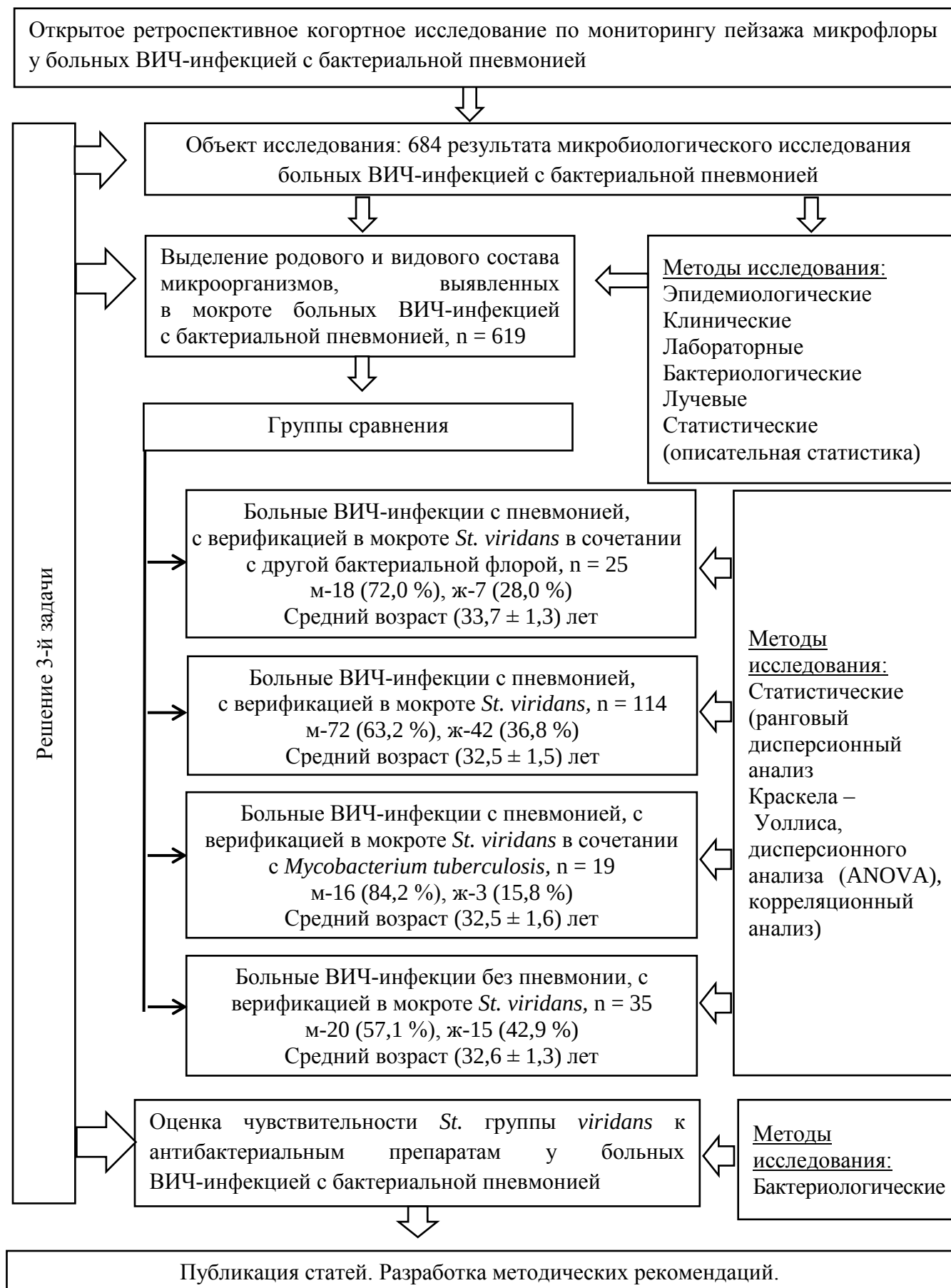


Рисунок 3 – Дизайн исследования, 3-я часть



Рисунок 4 – Дизайн исследования, 4-я часть

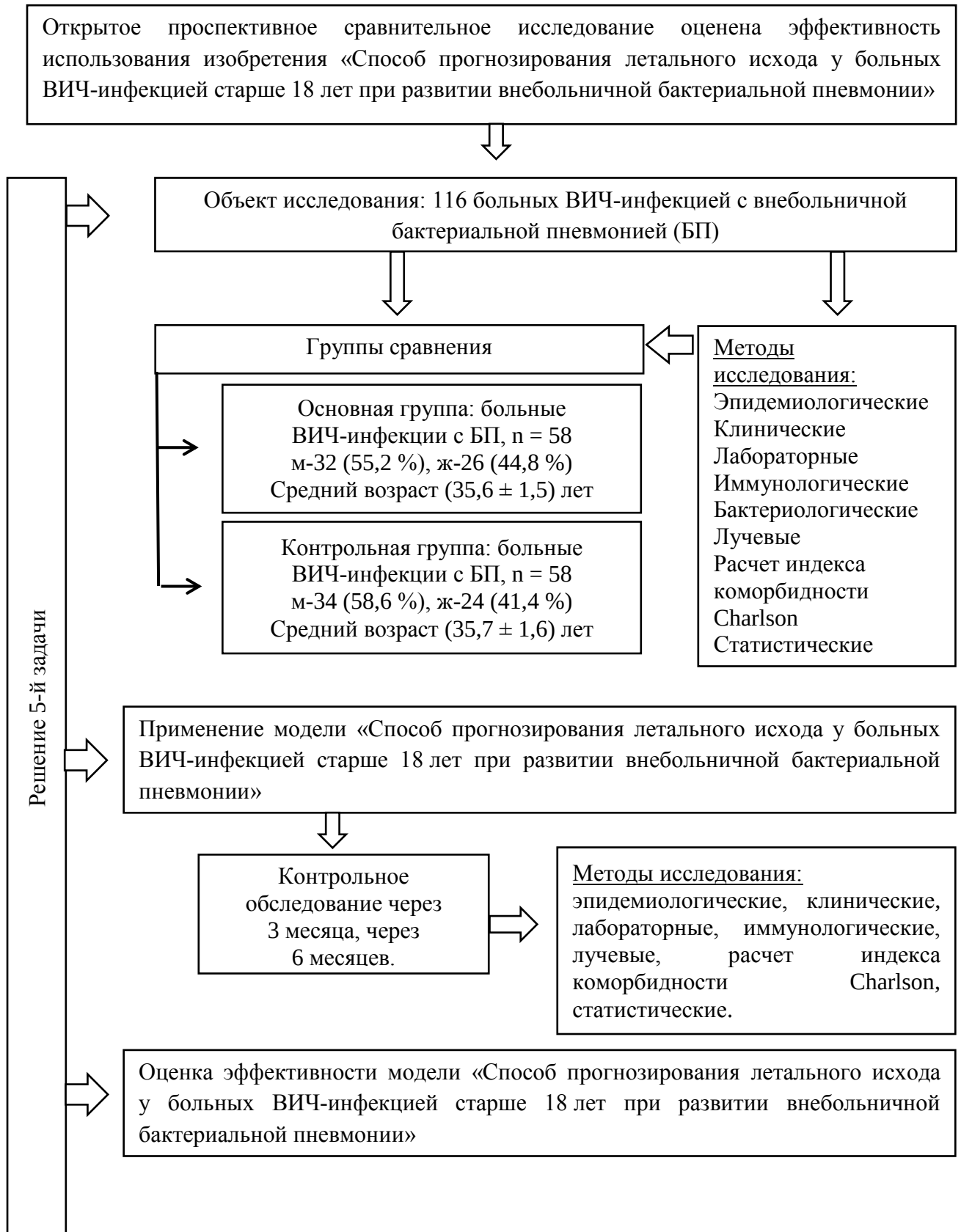


Рисунок 5 – Дизайн исследования, 5-я часть

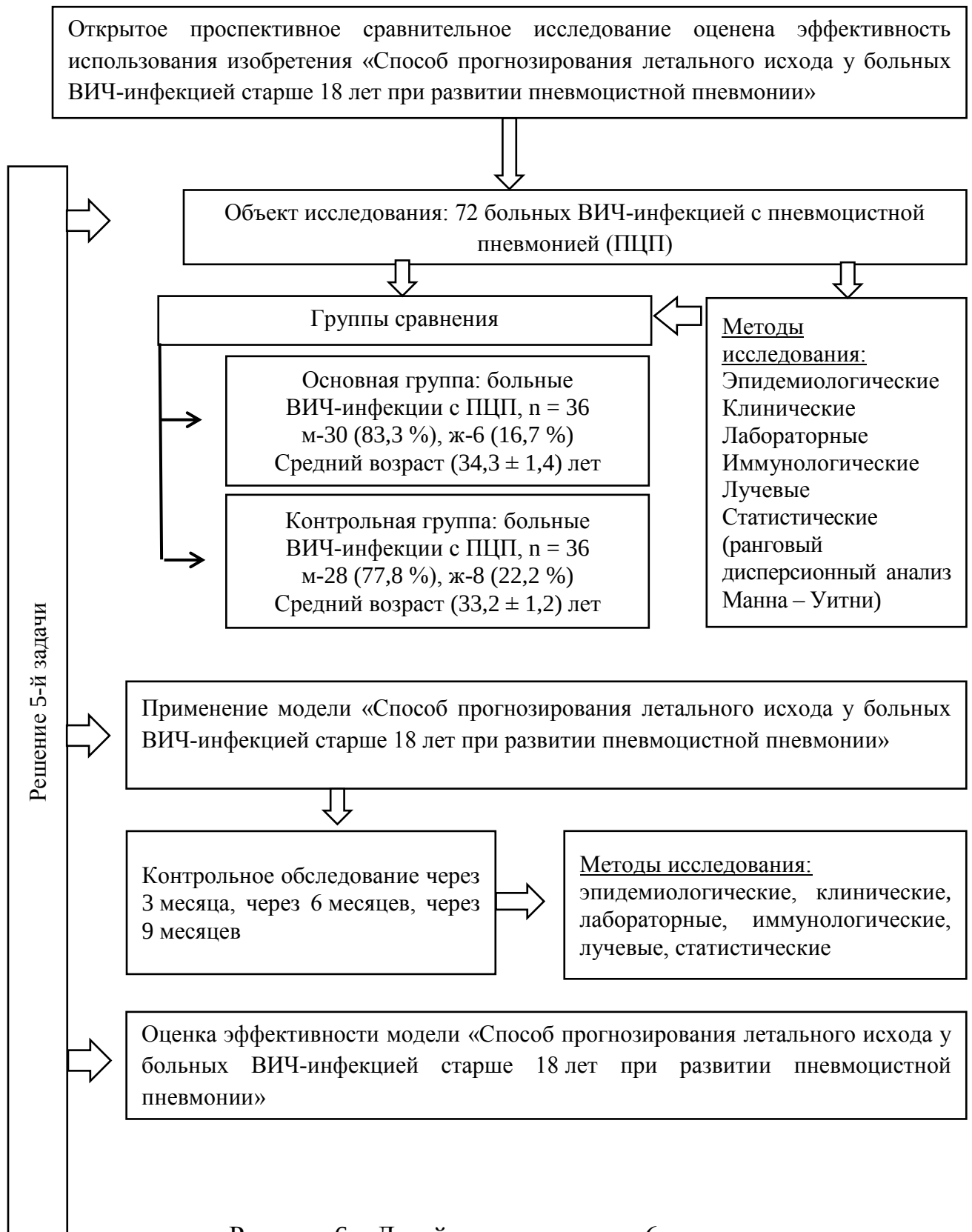


Рисунок 6 – Дизайн исследования, 6-я часть

2.2 Методы исследования

1. На первом этапе исследования использовался описательный метод исследования, полученные данные служили основой для выработки гипотез и планирования аналитических эпидемиологических исследований.

2. Эпидемиологический метод.

Для решения первой задачи ретроспективно оценивали летальные исходы больных ВИЧ-инфекцией (с 2012 по 2017 год) на примере Омской области с последующим ранжированием основных причин смерти.

Для решения второй задачи применяли открытый ретроспективный эпидемиологический метод у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальным поражением легочной ткани. В последующем проводилось аналитическое исследование типа «случай-контроль» при формировании 2 групп больных ВИЧ-инфекцией с пневмонией в зависимости от наличия наркологического анамнеза.

Для решения третьей задачи применялись методы открытого ретроспективного когортного исследования, а четвертой задачи – методы ретроспективного аналитического исследования типа «случай-контроль».

Для решения пятой задачи применялось проспективное продолжительное (продольное) прямое исследование у больных ВИЧ-инфекцией с наличием ПЦП. При формировании общей группы было решено разделить общую группу на подгруппы в сочетании с другими заболеваниями легких (туберкулеза, ЦМВ-пневмонии, бактериальной пневмонии) в период с 2012 по 2017 год.

Для решения шестой задачи проводилось открытое проспективное сравнительное исследование.

3. Клинические методы обследования состояли из основных и дополнительных. К основным методам относились опрос, осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация больного. К дополнительным – лабораторные, функциональные, рентгенологические, эндоскопические, ультразвуковые и другие методы.

В данном исследовании использовались все основные клинические методы обследования больного для решения второй и пятой задач. Уточнялись данные по эпидемиологическому анамнезу (ВИЧ-партнер, наличие беспорядочных и незащищенных половых контактов), давность ВИЧ-инфекции, посещение и наблюдения в БУЗОО «ЦПБСИЗ», наличие АРТ. Уточнялись и конкретизировались вредные привычки, пристрастия и стаж зависимости от табака, алкоголя, героина, «соли», других синтетических ПАВ. Детализировались жалобы, срок их возникновения, анализировалось течение и характер заболевания, очередность появления симптомов, конкретизация наличия других заболеваний органов и систем.

Ведущим критерием включения больного в исследование являлось наличие ВИЧ-инфекции в возрасте старше 18 лет, лабораторная верификация которой проводилась в лаборатории клинической иммунологии регионального БУЗОО «ЦПБСИЗ» согласно Постановлению Главного государственного санитарного врача РФ «Об утверждении СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции» и приказу Минздрава России от 20 октября 2020 г. № 1129н [126]. Оснащение клинической лаборатории БУЗОО «ЦПБСИЗ» соответствовало приложению 6 п. 7 приказа Минздрава России от 08.11.2012 № 689н (ред. от 21.02.2020) [118].

Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции состоит из двух этапов. Первый этап основан на выявлении антител к ВИЧ и вирусных антигенов с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) (полуавтоматический иммуноферментный анализатор Multiskan FC со встроенным шейкером, планшетом на 96 лунок, спектральным диапазоном 340–850 нм. («Thermo Scientific», США) плюс антигена р24. При получении положительного результата исследование повторялось с той же сывороткой или плазмой двукратно. Наличие хотя бы еще одного положительного результата исследуемого материала (т. е. дважды положительный результат ИФА) требовало проведения тестирования иммуноблота (2 этап). Второй этап проводился на системе «ErbaBLOT» (система для автоматизации различных вариантов иммуноблота и вестерн-блота,

определения авидности с максимальным одновременным охватом 48 стрипов («Erba Lachema», Чехия).

Определение вирусной нагрузки РНК ВИЧ в плазме крови осуществлялось на амплификаторе для проведения количественной ПЦР CFX Opus 96 (Bio-Rad, США) тест системами «АмплиСенс ВИЧ Монитор» и Real-Time ПЦР («АмплиСенс ВИЧ-Монитор-FRT»).

С целью выявления сопутствующей патологии проводились дополнительные исследования и консультации специалистов (эндокринолога, терапевта, офтальмолога, фтизиатра, акушера-гинеколога, психиатра, невролога).

Проводился расчет индекса коморбидности по методике М. Е. Charlson (1987) [162], которая предложена для оценки прогноза жизни у длительно болеющих пациентов. Методика представлена балльной системой оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний (Таблица 3).

На каждое сопутствующее заболевание суммируются баллы, а также на каждые 10 лет жизни от сорокалетнего возраста суммируется один балл (то есть 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т. д.). При расчете величины индекса необходимо вычислить общую сумму баллов для каждого пациента в зависимости от наличия того или иного заболевания, перечисленного в таблице 5 [162].

Таблица 3 – Балльная оценка наличия сопутствующих заболеваний при расчете индекса коморбидности Charlson

Сопутствующее заболевание	Балл
Инфаркт миокарда	1
Застойная сердечная недостаточность	1
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
Цереброваскулярное заболевание	1
Деменция	1
Хроническое заболевание легких	1
Болезнь соединительной ткани	1

Продолжение таблицы 3

Сопутствующее заболевание	Балл
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Сахарный диабет без конечно-органных поражений	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией	2
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 3 мг, %	2
Сахарный диабет с конечно-органными поражениями	2
Злокачественные опухоли без метастазов	2
Лейкемии	2
Лимфомы	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	6
Синдром приобретенного иммунодефицита	6

В зависимости от полученной суммы баллов предложен прогноз 10-летней выживаемости пациентов. При 0 баллов выживаемость составит 99 %, 1 балл – 96 %, 2 балла – 90 %. В последующем выживаемость значительно снижалась: при сумме баллов 3 – 77 %, при 4 – 53 %, при 5 баллах – выживаемость на следующие 10 лет составляла 21 % [162].

Лабораторные общеклинические методы исследования. Проводилась сравнительная оценка результатов клинических методов исследования: показателей общего анализа крови (анализатор гематологический ABACUS junior 18, анализатор гематологический Swelab Alfa – в БУЗОО «ИКБ № 1» и анализатор гематологический автоматический Hemolux 19, анализатор гематологический Mindray BC-5150 – в БУЗОО «ЦПБСИЗ»); показателей общего анализа мочи (анализатор мочи Dirui H 100, анализатор Urometer 720 – в БУЗОО «ИКБ № 1», и CLINITEK Status+ (Siemens Healthcare Diagnostics, США) и Микролаб-600 (Фотометр биохимический специализированный ФБС-01-1) – в БУЗОО «ЦПБСИЗ»). Для проведения биохимического анализа крови использовались: автоматический анализатор серии KONELAB PRIME 30

(«Thermo Fisher Scientific Oy», Финляндия), полуавтоматический биохимический анализатор HumaLyzer 3 000 с проточной кюветой и внешним термостатом (Human GmbH, Германия), анализатор электролитов Eazylyte plus (Medica, США), анализатор глюкозы и лактата Eco Twenty (Care Diagnostics, Германия), коагулометр HUMACLOT DUO («Human GmbH», Германия). Определялся уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ – цинксодержащий внутриклеточный фермент). Норма ЛДГ для мужчин 120–214 ед./л, для женщин – 135–240 ед./л [53].

Иммунологические методы исследования. Оценка иммунологического статуса больных ВИЧ-инфекцией проводилась на базе БУЗОО «ЦПБСИЗ» согласно п. 7 приложения 6 к приказу Минздрава России от 08.11.2012 № 689н (ред. от 21.02.2020) и другим нормативным документам [118; 119; 126]. Для проведения иммунологического исследования использовались проточный цитометр производства Beckman Coulter (США) и проточный цитофлуориметр Navios производства Beckman Coulter Life Sciences (США). Согласно стандарту оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией оценка гуморального иммунитета у взрослых по данным иммунограммы проводилась по показаниям [120].

В иммунограмме представлены показатели клеточного иммунитета: лейкоцитарная формула, уровень Т-клетки и иммунорегуляторный индекс (ИРИ). ИРИ – это соотношение суммы Т-хелперов (CD4+) к Т-супрессорам (CD8+). При снижении CD4+ лимфоцитов происходит увеличение CD8+, что отражается на показателе ИРИ [156]. Это часто встречалось у пациентов с нарушением клеточного иммунитета, в том числе при ВИЧ-инфекции. При увеличении уровня CD4+ необходимо задуматься об аутоиммунных заболеваниях в сочетании с другими показателями, являющимися маркерами аутоиммунности [47; 53; 59].

В таблице 4 представлены параметры иммунограммы у взрослых в норме.

Таблица 4 – Показатели клеточного и гуморального иммунитета у взрослого

Определяемый показатель	Норма взрослого
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	3,4–8,9
Базофилы, %	0–1
Эозинофилы, %	0–7

Продолжение таблицы 4

Определяемый показатель	Норма взрослого
Миелоциты, %	0,0
Юные, %	0,0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0–5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	25–60
Лимфоциты, %	26–60
Моноциты, %	2–10
Абс. число лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,6–2,81
CD3, %	58–85
CD3, абс	800–1 700
CD4, %	36–55
CD4, абс	400–1 100
CD8, %	19–37
CD8, абс	380–640
ИРИ	1,0–2,5
IGG, г/л	м 5,4–18,22; ж 5,52–16,31
IGA, г/л	м 0,63–4,84; ж 0,65–4,21
IGM, г/л	м 0,22–2,4; ж 0,33–2,93
ЦИК по Хашковой	до 120

Диагностика вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций. Оптический реакционный модуль CFX 96 для системы ПЦР в реальном времени (компании Bio-Rad, США) использовался для диагностики *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida. albicans*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Herpes Simplex I-II*, *Chlamydia trachomatis*, *Pneumocystis jiroveci*, *Epstein-Barr virus*, *Cytomegalovirus* на базе БУЗОО «ЦПБСИЗ».

Маркеры вирусных гепатитов (HAVAB-IgG, HAVAB-IgM, HBsAg, HBsAg Qualitative II, Anti-HBs, Anti-HBs II, HBc IgM, Anti-Hbe, HBeAg, Anti-HCV, HCV Ag), внутриутробных (CMV IgG, CMV IgG Avidity, CMV IgM, Rubella IgG, Rubella IgM, Toxo IgG, Toxo IgG Avidity, Toxo IgM) и других инфекций (EBV VCA IgG, EBV VCA IgM, EBV EBNA-1 IgG, Syphilis и др). определялись

с помощью автоматического иммунохимического анализатора ARCHITECT i2000SR (Abbot Laboratories, США) [124; 125].

Для решения четвертой задачи проводили оценку молекулярно-биологического метода диагностики ПЦП на базе БУЗОО «ЦПБСИЗ» оптическим реакционным модулем CFX96 для системы ПЦР в реальном времени (компания Bio-Rad, США). Выявление ДНК *Pneumocystis jirovecii* проводилось в образцах БАЛ, мокроты, аспиратов из ротоглотки и трахеи, биоптатов легких, смывов и мазков из ротоглотки [43]. Определение ДНК *Pneumocystis jirovecii* (carinii) указанным методом проводилось в три этапа: выделение ДНК из клинического материала больного, амплификация (увеличение) ДНК *Pneumocystis jirovecii* (carinii) и гибридизационно-флуоресцентная детекция (обнаружение, выявление). Тест-система «АмплиСенс *Pneumocystis jirovecii* (carinii)-FL».

У всех больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на пневмонию производили забор материала на следующий день после госпитализации. ДНК *Pneumocystis jirovecii* обнаружены у больных ВИЧ-инфекцией с диагнозом «пневмония неясной этиологии» при исследовании БАЛ в 219 (76,5 %) случаях, аспирата из ротоглотки и трахеи – в 12 (4,2 %), смывов и мазков из ротоглотки только в 14 (4,9 %) случаях. У 41 (14,3 %) больного ВИЧ-инфекцией с наличием клинико-рентгенологической картины пневмонии ДНК *Pneumocystis jirovecii* (carinii) выявлены не были, что послужило причиной неправильной тактики лечения. Исследование БАЛ и аспирата из ротоглотки и трахеи на ДНК *Pneumocystis jirovecii* (carinii) методом ПЦР было самым достоверным.

Для диагностики ЦМВ-пневмонии проводили исследование смывов и мазков из ротоглотки методом ПЦР-диагностики набором реагентов «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» [44]. У 68 больных ВИЧ-инфекцией ДНК ЦМВ выявлена в 29 (42,0 %) случаях. Последующее количественное подтверждение ДНК цитомегаловируса наблюдалось в 9 (13,2 %) изолятах в интервале от 820 до 2 750 копий/мл при наличии клинико-рентгенологических признаков пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных проявлений 4В.

Для диагностики пневмококковой пневмонии использовали иммунохроматографический тест с определением антигена *Str. pneumonia* в моче и спинномозговой жидкости (экспресс-тест пневмококк – Binaх NOW Streptococcus pneumoniae (Alere Scarborough, Inc., США), а в крови, сыворотке и ликворе – набор для проведения латексной агглютинации (Wellcogen R30859602, и Wellcogen R30859001 (Великобритания) [23; 64]. С учетом стандарта оказания медицинской помощи больным с пневмонией проводили экспресс-тест на определение антигена *L. pneumonia* в моче иммунохроматографическим методом (экспресс-тест Легионеллэз – Binaх NOW Legionella) [121]. Для выявления ДНК *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae* в биологическом материале (мокрота и БАЛ) проводилась ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией реагентами «АмплиСенс® Mycoplasma pneumoniae/Chlamydomphila pneumoniae-FL» [42].

Бактериологический метод исследования. Посев крови является «золотым стандартом» при диагностике сепсиса. Исследование проводили у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией до назначения антибактериальной терапии с использованием бактериологических анализаторов культур крови BACT/ALERT® 3D. Результат оценивался через 24 часа.

Забор мокроты проводили у всех ВИЧ-инфицированных пациентов, поступивших в приемное отделение по СМП до назначения лечебных процедур. Предварительно пациент чистил зубы, полоскал ротовую полость кипяченой водой и откашливал мокроту в стерильную банку с плотно закрывающейся крышкой. Материал отправлялся в микробиологическую лабораторию. Рост микробных клеток в 1 мл диагностического материала в количестве до 10^4 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц) называется скудным, до 10^5 КОЕ/мл – умеренным, до 10^7 КОЕ/мл – массивным, до 10^8 и более КОЕ/мл – обильным [70]. При переводе больных ВИЧ-инфекцией из других стационаров этиология пневмонии уже была подтверждена и дополнительного микробиологического исследования мокроты не требовалось [48 ; 53].

Поиск микобактериальной культуры первоначально проводился у всех больных ВИЧ-инфекцией в БУЗОО «ИКБ № 1 имени Далматова Д. М.» при исследовании мокроты простой микроскопией с окраской по Цилю-Нильсену. Также материал направлялся на базу БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер» для проведения молекулярно-генетической диагностики (метод ПЦР для обнаружения ДНК МБТ), люминесцентной микроскопии и посева на МБТ на систему Bactec. При положительном результате осуществлялась консультация врача фтизиатра и перевод в специализированное медицинское учреждение.

Бактериологическое исследование материала проводилось для выделения чистой культуры возбудителей классическими методами, их идентификации и количественного анализа. Исследование начиналось с первичной микроскопии, что давало ориентировочные представления о наличии в клиническом материале различных морфологических форм микроорганизмов (кроме мазка из зева). Затем проводился первичный посев на следующие питательные среды: кровяной агар (для выделения стафилококков и стрептококков), сывороточный агар (для роста стрептококков, пневмококков и др.), среда Эндо (для бактерий семейства *Enterobacteriaceae*), среда Сабуро (для выделения грибов), шоколадный агар (для выделения *Neisseria* и *Haemophilus influenzae*). В последующем проводилось накопление чистой культуры, изучение комплекса биологических свойств полученного материала и окончательная идентификация возбудителя согласно общепринятым алгоритмам микробиологических исследований [35].

Производственный контроль в медицинской организации БУЗОО «ИКБ № 1 имени Далматова Д. М.» (визуальный, лабораторный и инструментальный) в бактериологической лаборатории проводился ежегодно и осуществлялся специалистами санитарно-эпидемиологических служб (согласно МУК 4.2.2942-11 «Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях»). Проводились исследования на общую обсемененность воздушной среды (в 1 м³ воздуха (КОЕ/м³); бактериальную обсемененность внешней среды (смывы) на *Enterobacteriaceae*, род бактерий семейства *Staphylococcaceae*, грибы рода

Candida и микроорганизмов, а также контроль на стерильность питательных сред. Результаты производственного контроля бактериологической лаборатории БУЗОО «ИКБ № 1 имени Далматова Д. М.» в 2019 г. соответствовали санитарно-эпидемиологическим нормам [71].

Учитывая частый рост *Str. viridans* у ВИЧ-инфицированных пациентов, решено оценить их устойчивость к антибактериальным средствам (n = 78). Оценка чувствительности к антибактериальным препаратам проводилась согласно клиническим рекомендациям от 2018 г. [85; 86]. С одной стороны данное исследование необходимо для оценки прогнозирования лечения у пациентов, с другой – это своего рода мониторинг распространения резистентности микроорганизмов в процессе изучения эффективности современных antimicrobных препаратов (АМП) [85; 86].

Данное исследование проводилось в клинической лаборатории БУЗОО «ИКБ № 1 имени Далматова Д. М.» в период с сентября 2018 г. по март 2019 г. Первоначально оценена антибиотикорезистентность по диско-диффузному методу (ДДМ), который является рутинным, но наиболее распространенным в клинической лаборатории. После забора материала у пациента выполнялся посев на чашку Петри с кровяным мясо-пептонным агаром (МПА) и пробирки с сахарным МПБ. На следующий день проводилась оценка результатов, а именно наличие L гемолиза на кровяном агаре, придонно-пристеночный рост с сохранением прозрачности на сывороточном бульоне. Наличие стрептококков в виде цепочек определяли методом микроскопии с окраской по Граму.

Затем готовили инокулят методом простого суспендирования в стерильном изотоническом растворе согласно клиническим рекомендациям. Стерильной бактериологической петлей собирали колонии и переносили в стерильный материал. Бактериальную суспензию доводили до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда. Затем суспензию калибровали по стандартам мутности МакФарланда согласно инструкции производителя.

Полученную суспензию наносили на питательную среду агар Мюллера – Хинтона + 5%-ую дефибринированную лошадиную кровь и 20 мг/л β-НАД (никотинамидадениндинуклеотид) (МХ-П (Мюллера – Хинтон

Привередливый). На питательную среду наносили диски с помощью автоматического диспенсера, в который загружались индикаторные диски в картриджах компании BIO-RAD SUSCEPTIBILITY DISKS (США) по 50 штук [241]. Диски были пропитаны антибиотиками согласно клиническим рекомендациям по определению антибитико-чувствительности, версия от марта 2018 г. Удобства использования стандартных дисков заключались в упрощении работы и оценки, полученного результата по стандартным табличным данным. Чашки с дисками инкубировали в термостате при температуре 35 °С в течение 20–24 часов. Оценка результата проводилась по зонам задержки роста согласно данным учётных таблиц с помощью линейки (Таблицы 5 и 6). Результаты зарегистрированы в журнале микробиологических исследований биологических материалов (Ф 253/у, 254/у, Приказ Минздрава СССР № 1030 от 04.10.1980 г. «Медицинская документация») [122].

Таблица 5 – Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мкг/мл) и диаметр зон подавления роста (мм) для стрептококков группы А, В, С, G (b-гемолитические)

Антибиотик	Содержание в диске, мкг/мл	А, В, С, G (b-гемоли- тические)		Примечание
		S >	R <	
Бензилпенициллин скрининг - пенициллины - цефалоспорины - карбапенемы	1 ЕД	18	18	Ампициллин/сульбактам Цефоперазон/сульбактам Цефуроксим Цефтриаксон Цефепим Меропенем Эртапенем
Эритромицин скрининг - азитромицин - кларитромицин	15	21	18	—
Клиндамицин антагонизм с эритромицином	2	17	17	—

Продолжение таблицы 5

Антибиотик	Содержание в диске, мкг/мл	А, В, С, G (b-гемоли- тические)		Примечание
		S >	S >	
Цефотаксим при устойчивости к бензилпенициллину	5	23	23	—
Норфлоксацин скрининг - левофлоксацин - моксифлоксацин	10	12	12	При резистентности к норфлоксацину ставится чувствительность к каждому препарату отдельно
Линезолид	10	19	16	—
Ванкомицин скрининг - долбавицин - ортавицин	5	13	13	—
Моксифлоксацин	5	19	19	—
Левофлоксацин	5	17	17	—

Таблица 6 – Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК мкг/мл и диаметр зон подавления роста (мм) для стрептококков группы *viridans*

Антибиотик	Содержание в диске, мкг/мл	Группа <i>viridans</i>	
		S >	R <
Бензилпенициллин скрининг ¹ -пенициллины -цефалоспорины -карбапенемы	1 ЕД	18	12
Ампициллин при устойчивости к бензилпенициллину скрининг -ампициллин -ампициллин / сульбактам, -амоксициллин -амоксициллин/клавулонат, -пиперациллин -пиперациллин-тазобактам	2	21	15

Продолжение таблицы 6

Антибиотик	Содержание в диске, мкг/мл	Группа <i>viridans</i>	
		S >	S >
Цефепим при устойчивости к бензилпенициллину	30	25	25
Цефотаксим при устойчивости к бензилпенициллину	5	23	23
Цефтриаксон при устойчивости к бензилпенициллину	30	27	27
Цефутоксим в/в при устойчивости к бензилпенициллину	30	26	26
Ванкомицин скрининг -долбавицин -ортавицин	5	15	15
Клиндамицин антагонизм с эритромицином	2	19	19
Примечание. ¹ – изоляты, чувствительные к бензилпенициллину, должны расцениваться как чувствительные к бета-лактамам, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания). Для нечувствительных изолятов необходимо определять чувствительность к конкретному препарату.			

Использовалась оценка минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибактериального средства (это наименьшая концентрация исследуемого препарата, антибиотика, который полностью подавляет рост микроба в пробирке) с помощью прибора AutoScan 4 Microscan (анализатор бактериологический полуавтоматический Beckman Coulter, США) для идентификации и определения антибактериальной чувствительности. Данные выдавались прибором в текстовом формате на русском языке и в последующем занесены в базу и интерпретированы. МПК₅₀ – это минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 50 % исследованных штаммов. МПК₉₀ – это минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90 % исследованных штаммов. Измеряется в мкг/мл или мг/л.

Функциональные (инструментальные неинвазивные) методы исследования. Больным проводились: электрокардиограмма (ЭКГ) (шестиканальный электрокардиограф ar1200view bt package Cardioline, Италия), эхокардиография (ЭхоКГ) и ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, плевральных полостей и др. (аппарат УЗИ Edan U2 (стандартный), «EDAN Instruments Inc.», КНР). С помощью многофункционального монитора пациента

Mindray iPM 10 оценивались следующие показатели: неинвазивное измерение артериального давления, SPO₂, ЭКГ (3/5 отведений, оценка аритмии и интервала ST, ЧСС, ЧДД (БУЗОО «ГКБСМП № 2», БУЗОО «ИКБ № 1»).

Лучевые (инструментальные, неинвазивные) методы исследования. Рентгенографию органов грудной клетки (РГ ОГК) проводили на цифровой рентгенологической системе «Унискан» (Белорусь) в БУЗОО «ПТД № 4», БУЗОО «ИКБ № 1» и рентгеновском диагностическом комплексе «ДИАКОМ» (Россия) в БУЗОО «ГКБСМП № 2»), компьютерную томографию (КТ ОГК) на компьютерном томографе Brilliance CT Big Bore, компании Royal Philips, (Нидерланды) в БУЗОО «ГК БСМП № 2»). Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК) проводилась на аппарате МСКТ Siemens Somatom Definition Flash (Siemens, Германия) в БУЗОО «ГКБСМП № 2».

Для решения пятой задачи проводили сравнение результатов патологоанатомического исследования с окончательным клиническим диагнозом у больных ВИЧ-инфекцией с монозаболеванием ПЦП и в сочетании с бактериальной пневмонией, туберкулезом легких, ЦМВ-пневмонией. Патологоанатомическое вскрытие проводилось согласно действующему приказу Минздрава России от 06.06.2013 № 354н [113] на базе БУЗОО «КМСЧ № 9» в патологоанатомическом отделении. В течение первых суток после констатации биологической смерти проводилось обследование тела умершего больного с соблюдением противозидемического режима согласно СП 1.3.1285-03 «Безопасность работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности)» [123]. После наружного осмотра тела, вскрытия и исследования полостей тела и извлечения органокомплекса проводился забор биологического материала для гистологического и других дополнительных исследований. Взятие материала осуществлялось в наиболее макроскопически измененных участках (с обязательным захватом здоровой ткани) следующих органов: головного мозга с оболочками, миокарда с эндокардом, легочной ткани с висцеральной плеврой, селезенки, печени, почки, тонкого и толстого кишечника, лимфоидной ткани.

Гистологические методы. Фрагменты ткани фиксировали в течение 24 часов в 10 %-ом нейтральном забуференном (pH = 7,2–7,4) формалине, объем которого был в 15–20 раз больше объема материала. В последующем проводили проводку аутопсийного материала, дегидратизацию, заливку в парафин, формирование парафиновых блоков и приготовление парафиновых срезов микротомом толщиной от 5–7 мкм по общепринятой методике. С одного парафинового блока приготавливалось 15 стёкол с серийными срезами [67].

Гистохимические методы. Все гистологические препараты подвергали стандартной окраске гематоксилином и эозином, а при необходимости докрашивали альциановым синим pH 2,5 в сочетании с ШИК реакцией для выявления сиаломуцинов и нейтральных муцинов, а также для дифференциальной диагностики пневмоцистной пневмонии с туберкулезным казеозом. Для выявления участков соединительной ткани использовали реакцию пикрофуксином по ван Гизону. Для верификации туберкулеза проводили окраску по Цилю – Нильсену.

Диагноз «пневмоцистоз» устанавливали по характерной эозинофильной пене (окраска гематоксилином и эозином), внутри которой лежат цисты. Диагноз «цитомегаловирусной пневмонии» основывался на наличии цитомегалоклеток в аутопсийном материале легкого.

Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли на микроскопе Axioskop 40 с использованием цифровой фотокамеры AxioCam MRc5 и программного обеспечения AxioVision Rel. 4.7.2 (Carl Zeiss, Германия).

2.3 Статистические методы исследования

При выборе методов статистического анализа полученных данных и при оформлении результатов использованы рекомендации авторов методических публикаций в области статистики и результаты исследований в нашей стране и зарубежом, электронная справка Microsoft Excel (лицензия: 89388-708-8070677-65667) [80; 140].

Настоящее исследование проведено посредством основных этапов.

На первом этапе проводили сбор данных, которые вносили в электронные таблицы, проводилась их проверка и сортировка, формирование матрицы, импорт в программы статистической обработки.

На втором этапе проводился разведочный анализ: вычисление основных статистик, визуализация данных (построение графиков и графический анализ).

На третьем этапе проводились анализы для оценки переменных, зависимость этих переменных и их влияние на изучаемый критерий корреляционным анализом, дисперсионными анализами (ANOVA).

На четвертом этапе происходило создание моделей прогноза с применением Random Forest, алгоритма CART с использованием пакета «caret» [203].

Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Microsoft Office, Excel стандартный 2010, 2016, Statistica 13.0 (англоязычная версия).

На первом этапе при анализе данных о причинах смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов в Омской области в периоде с 2012 по 2017 год использовались методы описательной статистики. Полученные данные обработаны с помощью программного средства Statistica 13.3. В связи с наличием распределения отличного от нормального были применены методы описательной статистики с вычислением непараметрического критерия (H). Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 11,07; при $p < 0,01$ – 15,088; при $p < 0,001$ – 20,515. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Для прогнозирования летальных исходов у ВИЧ-инфицированных от определенных нозологий на следующие 5 лет использовался анализ временных рядов, и в программе Microsoft Excel 2016 г. в группе «Прогноз», «Лист прогноза» создавался лист прогноза с выбором графического изображения. В результате производилось визуальное представление прогноза в заданный период времени с построением линии прогноза, нижней и верхней доверительных границ в доверительном интервале (ДИ). Доверительный интервал (ДИ) – это диапазон

(при нормальном распределении), в который попадают 95 % изучаемых случаев. Чем меньше ДИ, тем выше достоверность прогноза. Для оценки абсолютного прироста изучаемых величин (количества больных) в динамическом ряду применялся расчет темпа прироста по формуле: $T_p = ((Пип - Пбп) / Пбп) \times 100 \%$, где T_p – темп прироста, $Пип$ – показатель исследуемого (отчетного) периода, $Пбп$ – показатель базового периода [133].

На втором этапе исследования при проведении сортировки больных ВИЧ-инфекцией с бактериальным поражением легочной ткани полученные данные обработаны с помощью программного средства Statistica 13.3. В связи с наличием распределения, отличного от нормального, применялись методы описательной статистики с вычислением непараметрического критерия ранговый дисперсионный анализ Манна-Уитни (U-критерий) при сравнении двух независимых групп. Рассчитывался χ^2 Пирсона, критическое значение которого при уровне значимости $p = 0,01$ составляло 11,345. При наличии наблюдаемых случаев ≤ 10 χ^2 рассчитывался с поправкой Йетсена, а при наличии случаев < 5 использовался точный тест Фишера (ТТФ) при вычислении таблиц сопряженности 2×2 . Корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена использовался для нахождения связи между двумя или несколькими изучаемыми признаками в модуле пакета программ Statistica 13.3. Сила корреляционной связи оценивалась следующим образом: при r от 0 до $-0,25$ и до $0,25$ – как слабую; при r от $0,26$ до $0,5$ ($-0,26$ до $-0,5$) – как умеренную; при r от $0,51$ до $0,75$ ($-0,51$ до $-0,75$) – как среднюю; при r от $0,76$ до $1,0$ ($-0,76$ до $-1,0$) – как сильную.

Проводился факторный дисперсионный анализ ANOVA с оценкой критерия (F). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным $< 0,05$ [140].

При анализе данных, полученных при изучении микрофлоры больных ВИЧ-инфекцией, особенно при сравнении *Str. viridans*, использовали электронные таблицы Excel. Степень колонизации *Str. viridans* была определена как: 1 – до 10^4 КОЕ/мл, 2 – до 10^6 КОЕ/мл, 3 – более 10^6 КОЕ/мл; Степень колонизации

грибов рода *Candida*: 1 – до 10^2 КОЕ/мл, 2 – до 10^4 КОЕ/мл, 3 – более 10^4 КОЕ/мл. Полученные данные обработаны с помощью программного средства Statistica 13.3. В связи с наличием распределения, отличного от нормального, применяли методы описательной статистики с вычислением непараметрического критерия – ранговый дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса (H-критерий). Рассчитывался χ^2 , критическое значение которого при уровне значимости $p = 0,01$ составляло 11,345. Для оценки влияния изучаемых переменных на заданный параметр использовался дискриминантный анализ (F-критерий). Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости $p < 0,05$ [80; 140]. При оценке антибиотикорезистентности у *Str. viridans* применялись методы описательной статистики с расчетом средней и стандартного отклонения, данные записывались как $M \pm \sigma$.

При изучении клинико-лабораторных переменных при пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов использовался непараметрический критерий Краскела – Уоллиса (H-критерий).

При сравнении изучаемых признаков по исходу ВИЧ-инфекции использовалось сравнение в двух группах по методу U-критерий Манна – Уитни – непараметрический статистический критерий, используемый для сравнения двух независимых выборок. Чем меньше значение критерия (U), тем вероятнее, что различия между значениями параметра в выборках достоверны. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости $p < 0,05$. Также проводился корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Для построения моделей прогноза использовались методы построения деревьев, реализованные в пакетах «random Forest» («Случайный лес»), которые были разработаны и предложены Лео Брейманом и Адель Катлер [202; 203] в системе R [203]. Оба метода используют алгоритм CART (Classification and Regression Tree) для построения бинарного дерева.

Построение «случайного леса» стало популярным инструментом классификации в биоинформатике и смежных областях и показало отличную

производительность в сложных настройках данных. В этом алгоритме можно строить отдельно деревья для качественных и количественных переменных.

Изначально строится тренировочное «дерево», по которому затем проверяются все необходимые переменные. Построение случайных деревьев происходит с помощью рандомизации.

1) При построении каждого из деревьев леса используется случайная подвыборка, тренировочная выборка. Т. е. разные деревья строятся с помощью разных множеств объектов.

2) При построении каждого дерева используется не фиксированное множество признаков, которые есть в наличии, а случайное подмножество случайных признаков, что дает дополнительную рандомизацию.

Из всего множества методов классификации выбран непараметрический метод построения решений CART (Classification and Regression Tree). Он предназначен для решения задач с помощью классификации и регрессии. Строится бинарное дерево, состоящее из узлов с дихотомическим делением. Количество узлов может быть разным, но ветвей, отходящих от узла, – только две. Эта программа позволяет одновременно оценивать и количественные и качественные параметры, что невозможно сделать в алгоритме RF одновременно. Еще одним преимуществом работы с данным алгоритмом является определённая гарантия выявления искомой детерминанты. Также CART не замыкается на одном дереве, а пытается предложить несколько вариантов, наиболее подходящих [211; 293].

Построение модели выполнялось в среде R – язык программирования, используемого для статистической обработки данных. Для построения модели классификации в R наиболее популярными являются пакеты «rpart» и «Random Forest». Пакет «rpart» находит одно наиболее оптимальное дерево, «Random Forest» для прогноза использует «ансамбль деревьев» (по умолчанию используется 500 деревьев). Несмотря на то что метод rpart уступает по качеству классификации методу «Random Forest», он был оставлен из соображений интерпретируемости (модель random Forst, состоящую из 500 деревьев, трудно

интерпретировать). Оба метода имеют собственный алгоритм оценки важности предикторов для классификации.

Модель «rpart» имеет единственный параметр – Complexity Parameter (cp), который регулирует сложность модели (глубину дерева). Количество различных значений этого параметра для поиска оптимального равно 50, и он изменялся от 0,001 до 0,05. Так как выборка не сбалансирована по классам (класс «умер» значительно меньше, чем класс «живой»), то пакетом caret генерировались дополнительные случаи к выборке наименьшего класса (параметр *sampling = up*) и для оценки качества моделей использовалась метрика «ROC» вместо *assurasy*. Этот же пакет использовался для перекрестной проверки модели, которая оценивает качество модели – *assurasy* – процент правильно предсказанных исходов.

Так как caret использует алгоритм создания повторных случайных выборок (*resampling*), то финальные деревья могут значительно отличаться при повторных запусках построения модели. В этом проявляется нестабильность модели как дерева решений. Для перекрестной проверки вся обучающая выборка случайно разбивалась на 10 частей, 9 из которых использовались для обучения модели, а 10-я часть – для проверки. Количество повторов этих проверок равно 100.

Метод «rpart» имеет собственный алгоритм оценки важности предикторов для классификации [149; 150]. При построении модели прогноза для ВИЧ-инфицированных пациентов с бактериальными инфекциями НДП программа выдала пять моделей.

Проведена дополнительная обработка данных, шифровка возбудителей для лучшего понимания автоматического вычисления информативности предикторов. Были добавлены 3 предиктора: *vozb1* (возбудитель 1), *vozb2* (возбудитель 2), *vozb3* (возбудитель 3). В классификации указаны случаи «благоприятный исход»/«неблагоприятный исход» (в течение 24 месяцев). Результаты значимости предикторов представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Результат автоматического вычисления информативности предикторов неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией

Название предиктора	Значимость предиктора
CD4+ лимфоциты, кл/мкл	35,603421
Возбудитель 1 (vozb1)	12,915885
Возраст, лет	11,830607
Возбудитель 2 (vozb2)	10,928826
Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$.	10,198366
Возбудитель 3 (vozb3)	9,509498
Протромбиновый индекс, %	9,436647
Глюкоза крови, ммоль/л	9,143290
Стадия ВИЧ-инфекции	8,022884
Вирусная нагрузка, копий/мл	7,754086
Лимфоциты крови, %	7,485107
CD8+ лимфоциты, кл/мкл	7,237147
Возбудитель 4 (vozb4)	6,944132
Возбудитель 7 (vozb7)	6,630255
Возбудитель 5 (vozb5)	6,231247
ИРИ крови	6,001625
Гемоглобин при поступлении, г/л	5,777450
Пульс, уд/мин	5,715350
Возбудитель 6 (vozb6)	5,427860

Компетентной программой создано две модели, в которых количество предикторов менялось от `model < create Model Spid (dat 4, repeats = 10, number = 10, cp. = 0,01, sampling = c ("up", "down", "rose", "smote", "none") [1])`, до `model < train (x = dat1[-1], y = dat1[1], method = "rpart", trControl = trainControl (method = "repeatedcv", repeats = 10, number = 10, sampling = "up", classProbs = TRUE, summaryFunction = twoClassSummary), tuneGrid = data.frame (cp = 0,01), metric = "ROC")`. Использовалась генерация дополнительных случаев

к выборке наименьшего класса (sampling = "up"). Для повышения качества модели использовалась метрика "ROC" вместо accuracy.

При результате перекрестной проверки созданной модели № 1 получена точность модели 81,1 %, полнота модели – 72,2 %. Точность модели № 2 – 81,2 %, полнота модели 74,1 %. Все модели близки по качеству. Наилучшее качество модели при исходном количестве топовых предикторов равно 19. Для повышения точности модели их необходимо комбинировать.

Обучающая выборка для построения прогноза у больных ВИЧ-инфекцией с установленным пневмоцистозом содержала 286 случаев (пациентов) и 221 переменную (показатель). Для создания классификационной модели прогноза исхода ВИЧ-инфекции RF отобраны 153 предиктора и целевая переменная «исход». В таблице 8 размещены отобранные алгоритмом «rpart» предикторы в порядке убывания важности (оставлены только предикторы, имеющие важность > 0).

Таблица 8 – Результат автоматического вычисления значимости предикторов неблагоприятного исхода у ВИЧ-инфицированных пациентов с ПЦП

Название предиктора	Значимость предиктора
ЛДГ, ед/л	67,830312
Тромбоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$.	42,754366
Длительность дней развития заболевания до госпитализации	32,039778
ЧСС, уд./мин.	19,790646
SPO ₂ при поступлении в стационар	18,211336

Машиной были отобраны в модель все предикторы.

Модель № 3. Variables actually used in tree construction: ЛДГ, ЧСС, количество тромбоцитов (норма 180–320 $\times 10^9/\text{л}$), ухудшение состояния (в днях), SPO₂ (%).

Модель № 4 дополнена программой одним предиктором – стаж ВИЧ-инфекции. Variables actually used in tree construction: ЛДГ, ЧСС, количество тромбоцитов (норма 180–320 $\times 10^9/\text{л}$), ухудшение состояния (дней), стаж

ВИЧ-инфекции (мес). При результате перекрестной проверки созданной модели получены следующие результаты.

Из 100 случаев в 3,5 % случаев модель ошибочно предсказывает выживание и в 0,3 % случаев ошибочно предсказывает «умер». Средняя точность предсказания составляет 96,0 %, что является хорошим показателем созданной модели.

Для решения 5 задачи использовались следующие статистические методы. Применялись методы описательной статистики с вычислением непараметрического критерия – ранговый дисперсионный анализ Манна – Уитни (U-критерий) при сравнении двух независимых групп. Рассчитывался χ^2 Пирсона, критическое значение которого при уровне значимости $p = 0,01$ составляло 11,345. При наличии наблюдаемых случаев ≤ 10 χ^2 рассчитывался с поправкой Йетсена, а при наличии случаев < 5 использовался точный тест Фишера (ТТФ) при вычислении таблиц сопряженности 2×2 .

Выполненная работа не ущемляла права, не подвергала опасности обследованных пациентов на основании приказа Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г. Информация о паспортных данных не распространялась. Фамилия, имя и отчество из баз данных были удалены. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России от 02.10.2018 г. № 107.

ГЛАВА 3 ОЦЕНКА ПРИЧИН ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД С 2012 ПО 2017 ГОД

3.1 Клинико-социальная характеристика летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией

Для сравнения основных клинических и социальных параметров больных ВИЧ-инфекцией, умерших на территории Омской области за период с 2012 по 2017 год, проведен данный анализ.

На территории Омской области в 2012 г. выявлено 117 умерших, в 2013 г. зарегистрировано 193 летальных исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В 2014 г. таких больных было 265 с последующим увеличением в 2015 г. до 344 больных. В 2016 г. умерших лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), зарегистрировано 311, а в 2017 г. на территории региона было зафиксировано 369 летальных исходов. Темп прироста за 6 лет составил 215,4 %. Всего за исследуемый период умерло 1 599 больных ВИЧ-инфекцией (Рисунок 7).

При распределении по гендерному признаку выявлено, что за 6 лет отмечено увеличение доли женщин с 23,3 % до 26,8 % среди умерших. Темп прироста летальных исходов у женщин, больных ВИЧ-инфекцией, за 6 лет составил 125 %.

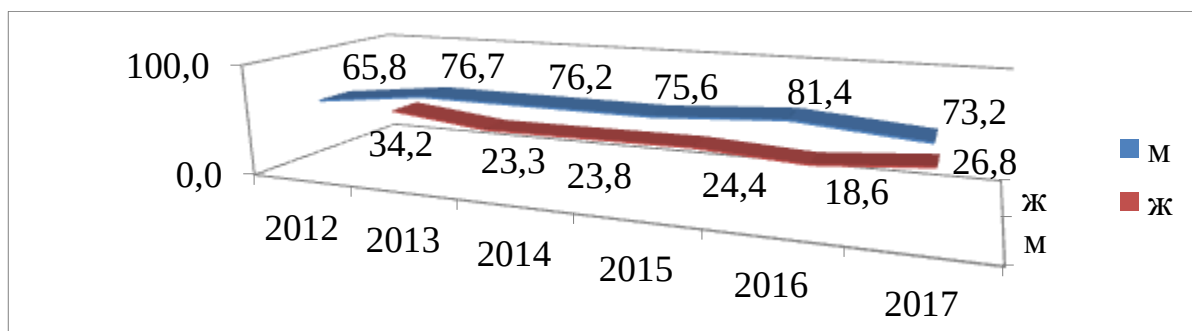


Рисунок 7 – Летальность среди больных ВИЧ-инфекцией пациентов на территории Омской области по гендерному признаку в период с 2012 по 2017 год (%)

Умерших мужчин, больных ВИЧ-инфекцией, в 2012 г. было 77, в 2013 г. – 148, в 2017 г. – 270, однако доля их снизилась (с 76,7 % до 73,2 %). В 2012 г. доля женщин по отношению к мужчинам составила 1 : 9. В период с 2013 по 2015 год соотношение женщин к мужчинам составляло 1 : 3, в 2016 г. – 1 : 4,4, а в 2017 г. – 1 : 2,7. При проведении статистического расчета различия данных были недостоверны ($\chi^2 = 6,505$; $p = 0,164$).

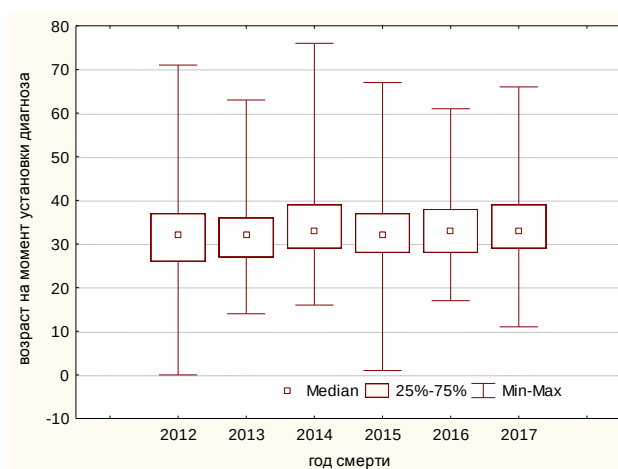
Оценка социального статуса позволила получить следующие сведения: большая доля больных в 2013 г. были безработными (97,4 %) ($p = 0,000$), а доля работающих увеличилась в последние два года ($p > 0,05$) с 1 (0,5 %) в 2013 г. до 16 (4,3 %) в 2017 г. В 2015 г. 15,7 % умерших находились в МЛС ($p = 0,000$). Лица БОМЖ с максимальным числом регистрации в 2012 г. (13–11,1 %) и в 2016 г. (13–4,2 %) ($p = 0,004$). В 2014 г. и в 2015 г. среди умерших были выявлены пенсионеры ($p > 0,05$) (Таблица 9).

Таблица 9 – Данные социального статуса умерших от ВИЧ-инфекции в Омской области с 2012 по 2017 год, абс. (%)

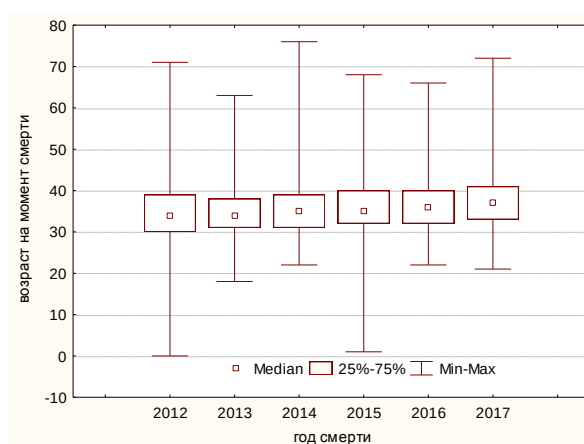
[illegible]

На момент верификации диагноза ВИЧ-инфекции в БУЗОО «ЦПБСИЗ» у пациентов в группах исследования возраст по Ме составил от 32,4 до 34,1 лет ($N = 11,359$; $p = 0,04$). На момент регистрации смерти в наиболее молодом возрасте оказались ВИЧ-инфицированные пациенты в 2012 г. (Ме 34,1 год) и в 2013 г. (34 года) соответственно, с последующим увеличением возраста в 2014 и в 2015 годах (по Ме 35,1 лет), в 2016 г. (36,1 лет), в 2017 г. (37 лет) ($N = 30,393$; $p = 0,000$) (Рисунок 8).

А.



Б.



В.

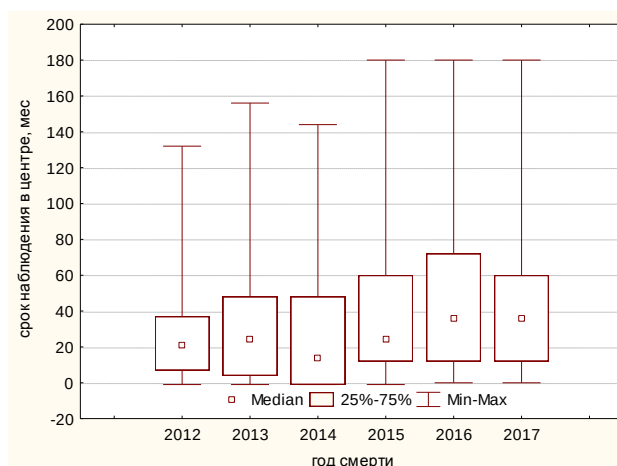


Рисунок 8 – Сравнение умерших больных ВИЧ-инфекцией в период с 2012 по 2017 год по возрасту на момент установки ВИЧ-инфекции (лет):

А – по возрасту на момент смерти (лет); Б – по срокам наблюдения в СПИД-центре (мес); В – по методу Краскела – Уоллиса

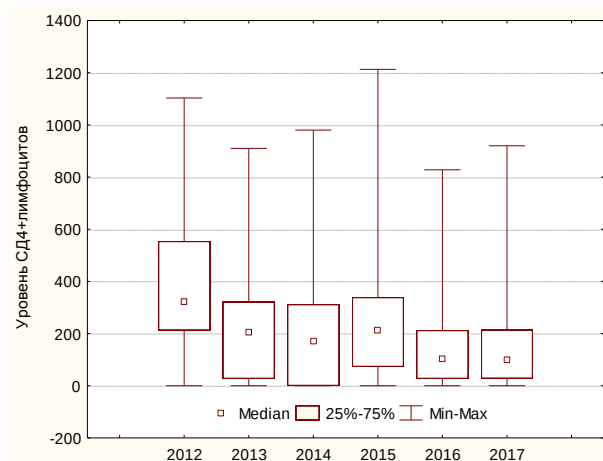
Рассчитан показатель между датой взятия на учет (установкой диагноза) и датой летального исхода, что было интерпретировано как срок наблюдения в специализированном медучреждении – БУЗОО «ЦПБСИЗ». Так, в 2013 и в 2015 годах этот срок среди умерших составил до 24 месяцев по Ме. В 2012 г. данный показатель составил до 20 месяцев. Наименьшее значение наблюдалось в 2014 г. – до 16 месяцев, а в 2016 и в 2017 годах срок наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов составил до 38 месяцев ($N = 59,374$; $p = 0,000$).

Проанализированы случаи посмертного выявления ВИЧ-инфекции. В 2012 г. было зарегистрировано 9 (7,7 %) посмертно выявленных ВИЧ-инфицированных лиц. Максимальное количество посмертно выявленных пациентов с ВИЧ наблюдалось в 2014 г. – 67 (25,3 %). В 2013 г. таких случаев было зарегистрировано 34 (17,6 %), в 2015 г. – 37 (10,8 %), с последующим снижением изучаемого параметра до 30 (9,6 %) в 2016 г. В 2017 г. доля умерших с посмертной регистрацией ВИЧ-инфекции составила 37 (10,0 %) ($\chi^2 = 47,528$; $p = 0,000$). Темп снижения с 2014 г. составил 44,8 %.

У части пациентов ($n = 1\,439$) в базе данных «ЦПБСИЗ» имелись данные по уровню CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузке. Если пациент выявлялся посмертно или смерть зарегистрирована в другом регионе, то в этом случае данные об иммунном статусе отсутствовали.

По Ме в 2012 г. уровень CD4+ лимфоцитов среди умерших ВИЧ-инфицированных больных составлял 300 кл/мкл (ДИ: 212; 578) и был наиболее высоким за изучаемый период. В периоде с 2013 г. по 2015 г. уровень CD4+ лимфоцитов составлял 200 кл/мкл (2013 г. – 200 кл/мкл (ДИ: 18; 304), 2014 г. – 88 (ДИ: 0; 304); 2015 г. – 212 (ДИ: 84; 372). В 2016 г. и в 2017 г. уровень CD4+ лимфоцитов составил 110 и 102 кл/мкл с ДИ: 36; 208 и 38; 212 соответственно ($N = 125,7656$; $p = 0,000$) (Рисунок 9).

А.



Б.

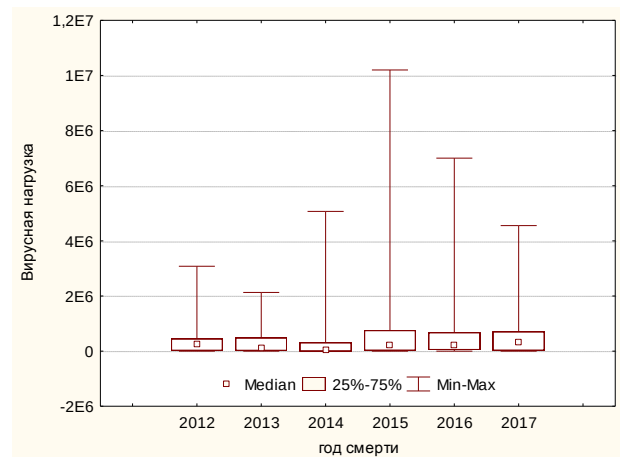


Рисунок 9 – Результат сравнения уровня CD4+ лимфоцитов (А) и уровня вирусной нагрузки (Б) среди умерших больных ВИЧ-инфекцией в период с 2012 по 2017 год методом Краскелу – Уоллиса

При анализе вирусной нагрузки в группах умерших в период с 2012 по 2014 год показатель по Ме составил 311 112, 364 756 и 221 486 копий/мл, соответственно. В 2015 г. вирусная нагрузка была выше и составила по Ме 461 722 копий/мл. В последующем Ме вирусной нагрузки составляла 507 881 и 720 831 копий/мл в 2016 и в 2017 годах ($N = 11,918$; $p = 0,04$).

Проведен анализ данных по результатам назначения АРТ и её проведения. Если в 2012 г. охват принимавших АРТ ВИЧ-инфицированных составлял 6,8 %, то в 2017 г. – 52,3 % ($p = 0,000$). Из принимающих АРТ ($n = 613$) большая доля больных ($n = 482$) – 78,6 % принимали АРТ в течение последнего года жизни, что говорит о запоздалом ее назначении. За 6 лет увеличилась доля отказов от АРТ среди умерших пациентов с 7,7 % в 2012 г. до 11,9 % в 2017 г. ($p = 0,000$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Распределение умерших больных ВИЧ-инфекцией от наличия или отсутствия АРТ в Омской области с 2012 по 2017 год, абс. (%)

Год Признак	2012 (n = 117)	2013 (n = 193)	2014 (n = 265)	2015 (n = 344)	2016 (n = 311)	2017 (n = 369)	χ^2	p
АРТ не показана	69 (59,0)	74 (38,3)	67 (25,3)	93 (27,0)	4 (1,3)	13 (3,5)	297,4	0,000
АРТ показана, но не проводилась	31 (26,5)	42 (21,8)	66 (24,9)	120 (34,9)	112 (36,0)	119 (32,2)	19,7	0,000
Отказ от АРТ	9 (7,7)	40 (20,7)	50 (18,9)	0 (0,0)	33 (2,6)	44 (11,9)	80,1	0,000
АРТ проводилась	8 (6,8)	37 (19,2)	82 (31,0)	131 (38,1)	162 (52,1)	193 (52,3)	140,5	0,000
из них:								
АРТ до года	7 (6,0)	24 (12,4)	64 (24,1)	103 (29,9)	145 (46,6)	139 (37,7)	115,7	0,000
АРТ до 2-х лет	1 (0,9)	10 (5,2)	13 (4,9)	16 (4,7)	8 (2,6)	54 (14,6)	58,7	0,000
АРТ от 2-х до 3-х лет	0 (0,0)	3 (1,6)	2 (0,8)	6 (1,7)	2 (0,6)	2 (0,5)	4,93	> 0,05
АРТ более 3-х лет	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	6 (1,7)	7 (2,3)	2 (0,5)	9,37	> 0,05

Данный факт мы связываем с развитием побочных эффектов от АРТ и наличием в сети Интернет информации о движении ВИЧ-диссидентов.

В анализируемой когорте больных ВИЧ-инфекцией на момент летального исхода установлены следующие клинико-патогенетические варианты заболевания: стадия 2А – 8 больных (0,5 %), 2Б – 8 (0,5 %), 2В – 17 (1,06 %), 3 – 290 (18,1 %), 4А – 320 (20,01 %), 4Б – 467 (29,2 %), 4В – 329 (20,5 %), недифференцированная стадия у 160 пациентов (10,0 %).

С 2012 по 2015 год из установленных вариантов у больных преобладала 3 клиническая стадия ВИЧ-инфекции: 52,1 %; 35,2 %; 20,8 %; 24,7 % соответственно ($p = 0,000$). В последующие годы отмечалось резкое превалирование 4Б стадии – 46,6 % и 40,4 % в 2016 и в 2017 годах соответственно ($p = 0,000$). Частота регистрации 4В стадии ВИЧ-инфекции увеличилась с 14,0 % до 31,2 % в 2016 г. ($p = 0,000$). Необходимо отметить, что доля лиц с наличием вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции за исследуемый период постепенно возрастала. Если в 2012 г. доля этих больных составляла 36,7 %, в 2013 г.

– 48,7 %, в 2014 г. – 46,8 %, то в последующие годы более половины случаев (2015 г. – 62,5 %, 96,1 % и 92,4 % в 2016 и в 2017 годах соответственно). Темп прироста стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции составил 60,3 %. Таким образом, среди умерших пациентов у каждого второго в период с 2013 по 2015 год были зарегистрированы поздние стадии ВИЧ-инфекции, а в период с 2016 по 2017 год – почти у каждого больного.

Стоит отметить факт наличия недифференцированных клинико-патогенетических вариантов заболевания у некоторых умерших, что возникло в связи с их посмертным выявлением либо с отсутствием данных, полученных из других регионов России. Наиболее часто недифференцированная стадия ВИЧ-инфекции встречалась в 2014 г. – 29,1 % с последующим снижением до 2,7 % в 2017 г. ($p = 0,000$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Данные клинико-патогенетических вариантов заболевания у умерших больных ВИЧ-инфекцией в Омской области с 2012 по 2017 год, абс. (%)

[illegible]

Заболевания органов дыхания в структуре основного клинического и патологоанатомического диагноза занимали лидирующее место (1 005 случаев – 62,9 %) (Таблица 12).

В течение 6 лет количество заболеваний органов дыхания увеличилось в 4 раза. Соотношение туберкулеза и пневмоний в 2012 г. было 1 : 1,2, а в последующем отмечалось увеличение больных с туберкулезом, что отразилось на показателе в 2016 г. – 3 : 1.

Таблица 12 – Распределение больных ВИЧ-инфекцией, умерших от заболеваний органов дыхания в Омской области с 2012 по 2017 год, абс. (%)

Год Нозология	2012 (n = 117)	2013 (n = 193)	2014 (n = 265)	2015 (n = 344)	2016 (n = 311)	2017 (n = 369)	χ^2	p
Заболевания ОД	55 (47,0)	78 (40,4)	146 (55,1)	194 (56,4)	254 (81,7)	278 (75,3)	127,25	0,000
Из них: туберкулез органов дыхания	25 (45,5)	48 (61,5)	92 (63,0)	130 (67,0)	189 (74,4)	198 (71,2)	22,162	< 0,01
Пневмония	30 (54,5)	28 (35,9)	53 (36,3)	62 (32,0)	63 (24,8)	78 (28,1)	22,691	< 0,01
ХОБЛ	0 (0,0)	2 (2,6)	1 (0,7)	2 (1,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	3,391	0,495
НТМБ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	6,16	0,188
Сотношение ТБ / ПН	1 : 1,2	1,7 : 1	1,7 : 1	2,1 : 1	3 : 1	2,5 : 1	—	—

Специфическое поражение легких зарегистрировано в 682 случаях (67,9 %), и если в 2012 г. туберкулез легких был причиной смерти у каждого третьего, то в последующем временном периоде ежегодно – у каждого второго умершего с ВИЧ-инфекцией больного ($p < 0,01$). Количество случаев туберкулеза легких среди умерших ВИЧ-инфицированных больных за 6 лет на территории Омской области увеличилось в 7 раз.

Пневмония занимала второе место в структуре заболеваний органов дыхания и за 6 лет увеличилась в 1,6 раза среди умерших больных с ВИЧ-инфекцией

(314 случаев – 31,2 %). У некоторых больных причиной смерти явилась ХОБЛ (0,7 %) ($p > 0,05$), у двух пациентов (0,2 %) был верифицирован нетуберкулезный микобактериоз генерализованной формы, зарегистрированный в 2017 г. ($p > 0,05$) (см. таблицу 12).

У больных с ВИЧ-инфекцией встречались различные формы легочного туберкулеза от малых форм – очагового у 11 (1,6 %) больных (который часто сочетался с внелегочным специфическим процессом) до распространенных – фиброзно-кавернозного туберкулеза – у 95 (13,9 %) пациентов (Таблица 13).

Таблица 13 – Распределение больных ВИЧ-инфекцией, умерших от туберкулеза органов дыхания в Омской области с 2012 по 2017 год, абс. (%)

Год Форма туберкулеза	2012 (n = 25)	2013 (n = 48)	2014 (n = 92)	2015 (n = 130)	2016 (n = 189)	2017 (n = 198)	χ^2	p
Очаговый	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,2)	3 (2,3)	4 (2,1)	2 (1,0)	2,466	$> 0,05$
Инфильтративный	3 (12,0)	7 (8,9)	11 (11,9)	25 (19,4)	28 (14,8)	44 (23,3)	7,08	$> 0,05$
Казеозная пневмония	2 (8,0)	1 (2,1)	5 (5,4)	7 (5,4)	7 (3,7)	6 (3,2)	3,074	$> 0,05$
Милиарный	2 (8,0)	2 (4,2)	6 (6,5)	9 (6,9)	9 (4,8)	13 (6,9)	1,32	$> 0,05$
Диссеминированный	18 (72,0)	21 (43,8)	48 (52,2)	75 (57,7)	112 (59,3)	103 (54,5)	8,135	$> 0,05$
Фиброзно-кавернозный	0 (0,0)	17 (35,4)	19 (20,7)	9 (6,9)	28 (14,8)	22 (11,6)	32,75	$< 0,01$
Цирротический	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,8)	1 (0,5)	0 (0,0)	2,43	$> 0,05$
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	8 (4,2)	16,29	$< 0,01$

Диссеминированная форма туберкулеза встречалась наиболее часто в 377 (55,3%) случаях. Кроме 2013 г., во все изучаемые годы специфическая диссеминация в легочной ткани выявлялась у каждого второго умершего

больного с ВИЧ-инфекцией ($p > 0,05$). Фиброзно-кавернозный туберкулез легких в 2013 г. составил 35,4% ($p < 0,01$) среди всех умерших больных с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в 2017 г. был зарегистрирован у 4,2 % ($p < 0,01$) при его отсутствии в предыдущие годы (см. таблицу 13).

Из 682 умерших от туберкулеза больных ВИЧ-инфекцией данные о назначении химиопрофилактики специфического процесса имелись в 119 (17,4%) случаях, из которых в 87 (73,1%) профилактика туберкулеза была назначена в течение последнего месяца жизни. Лечение туберкулеза легких проводилось у 597 (87,5%) больных, а у 85 (12,5%) – туберкулез легких установлен посмертно.

На втором месте по причине смерти от заболеваний органов дыхания регистрировалась пневмония, которая встречалась у одного из 5 больных с ВИЧ-инфекцией (31,2%) за исследуемый период. Пневмония зарегистрирована у 314 пациентов (Таблица 14).

Таблица 14 – Распределение больных ВИЧ-инфекцией, умерших от пневмонии в Омской области с 2012 по 2017 год, абс. (%)

Год Этиология пневмонии	2012 (n = 30)	2013 (n = 28)	2014 (n = 53)	2015 (n = 62)	2016 (n = 63)	2017 (n = 78)	χ^2	p
Бактериальная	17 (56,7)	15 (53,6)	32 (60,4)	32 (51,6)	24 (38,1)	34 (43,6)	7,765	$> 0,05$
Вирусная	1 (3,3)	1 (3,6)	0 (0,0)	2 (3,2)	0 (0,0)	3 (3,8)	4,262	$> 0,05$
Пневмоцистная	1 (3,3)	2 (7,1)	14 (26,4)	4 (6,5)	13 (20,6)	14 (17,9)	10,87	$> 0,05$
Кандидозная	0 (0,0)	1 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (4,8)	5 (6,4)	8,661	$> 0,05$
Неуточненная	11 (36,7)	9 (32,1)	7 (13,2)	24 (38,7)	23 (36,5)	22 (28,2)	11,031	$> 0,05$

Бактериальная пневмония занимала наибольшую долю – 49,0 % (154 случая): в периоде с 2012 по 2015 год регистрировалась у каждого

второго умершего от пневмонии, в 2016 и в 2017 годах отмечено некоторое снижение ($p > 0,05$). Пневмоцистная пневмония явилась причиной смерти для 38 больных (12,1 %) ВИЧ-инфекцией с последующим увеличением в последние два года ($p > 0,05$).

Вирусная пневмония, диагностика которой крайне затруднена, явилась причиной смерти лишь у 7 (2,2 %) больных из 314, а кандидозная пневмония, с еще более сложной верификацией при жизни, – у 9 (2,9 %) больных с ВИЧ-инфекцией. Вместе с тем, часто регистрировалась неуточненная пневмония, которая за шесть лет встретила у 30,6 % (96) умерших ВИЧ-инфицированных ($p > 0,05$) (см. таблицу 14). Темп прироста за исследуемый период составил 109,0 %.

Больные ВИЧ-инфекцией с острой стадией ВИЧ-инфекции и с 3-й стадией чаще умирали от заболеваний, не связанных с ВИЧ-инфекцией. Это были травмы, суициды, передозировки наркотическими психотропными сильнодействующими препаратами и алкоголем, цирроз печени, переохлаждение, насильственная смерть, синдром острой коронарной недостаточности.

Проведен сравнительный анализ уровня CD4+ лимфоцитов и ВН (по результатам трехмесячной давности) среди пациентов с заболеваниями органов дыхания. Самый низкий показатель CD4+ лимфоцитов отмечен в группе с туберкулезом органов дыхания ($n = 682$) по Ме 87,6 кл/мкл. Среди пациентов с пневмонией различной этиологии ($n = 314$) уровень CD4+ по Ме составлял 126 кл/мкл, а у больных ВИЧ-инфекцией с ХОБЛ – 303 кл/мкл ($H = 10,066$; $p = 0,018$). У пациентов с сочетанием туберкулеза и пневмонии ($n = 112$) CD4+ лимфоциты по Ме – 137 кл/мкл. Показатель ВН среди пациентов с туберкулезом органов дыхания, пневмонией и сочетанием туберкулеза и пневмонии по Ме составлял от 8 018 до 19 652 копий/мл, а наибольший уровень нагрузки в группе пациентов с ХОБЛ ($n = 7$) – 98 701 копий/мл ($H = 2,88$; $p = 0,409$).

При сравнении показателей ВН и CD4+ лимфоцитов у пациентов с пневмонией различной этиологии, получены следующие данные. Наиболее низкие показатели CD4+ лимфоцитов были отмечены у больных ВИЧ-инфекцией

в группе с пневмоцистной пневмонией (Ме – 63 кл/мкл), сочетанием пневмоцистной и бактериальной пневмонии (Ме – 57 кл/мкл), бактериальной и кандидозной пневмонии (Ме – 98 кл/мкл), вирусной пневмонией (Ме – 118 кл/мкл) ($H = 125,765$; $p < 0,001$). При сравнении показателей ВН в группах больных с пневмонией данные были статистически недостоверными ($H = 12,411$; $p = 0,191$).

Заболевания ЦНС отмечены в 2012 г. у 32 (27,4 %) умерших ВИЧ-инфицированных, в 2013 г. – у 28 (14,5 %), а в 2014 г. – у 70 (26,4 %) больных. В последующем отмечался рост доли больных по изучаемому признаку до 86 (25,0 %) и 105 (33,8 %) в 2015 и в 2016 годах соответственно. В 2017 г. наблюдалось некоторое снижение – до 75 (20,3 %) случаев ($\chi^2 = 29,13$; $p < 0,01$). Темп прироста за исследуемый период составил – 134,4 %. Всего за исследуемый период заболевания ЦНС привели к летальному исходу у 396 (24,7 %) больных ВИЧ-инфекцией.

Туберкулезное поражение ЦНС было у 222 (56,1 %) больных. Максимальное число случаев зарегистрировано в 2016 г. – 72,4 %, темп прироста, по сравнению с 2012 г., составил 95,7 % ($p < 0,01$). Бактериальный менингит и менингоэнцефалит встречался у 33 (8,3 %) ВИЧ-инфицированных ($p > 0,05$), а вирусная инфекция, вызванная ВЭБ, герпесвирусами, ЦМВ – у 17 (4,3 %) умерших, при этом доля указанных нозологий возросла в 2017 г. до 9,3 % ($p > 0,05$). В двух случаях (0,5 %) доказано поражение головного мозга полиомавирусом человека (вирус JC), вызывающим прогрессирующее демиелинизирующее заболевание – прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию [382], которая выявлена у умершего в 2013 г. и в 2016 г. ($\chi^2 = 2,346$; $p = 0,673$).

Токсоплазмоз центральной нервной системы привел к летальному исходу 9 (2,3 %) пациентов с максимальным числом пораженных в 2016 г. – 3,8 % ($p < 0,01$). Подтвержденный грибковый (криптококковый) менингоэнцефалит характеризуется высокой долей летальности во многих странах, что преимущественно связано с поздней диагностикой [88; 228]. В нашем регионе

криптококк ЦНС был причиной смерти у 10 (2,5 %) больных, доля его в 2016 г. составила 4,8 % ($\chi^2 = 6,812$; $p > 0,05$) (Таблица 15).

Токсическая энцефалопатия, чаще всего психоактивными веществами, выявлена у 64 (16,2 %) больных ВИЧ-инфекцией ($p < 0,01$). Церебро-васкулярное заболевание (ишемический и геморрагический инсульт) у 24 (6,0 %) больных ВИЧ-инфекцией, являющихся ПИН, привело к летальному исходу ($p < 0,05$). Злокачественные новообразования головного мозга (лимфома ЦНС) явились причиной смерти у 4 (1,0 %) больных ВИЧ-инфекцией. У 21 (5,3 %) больного поражение нервной системы выявить не удалось (Таблица 15).

У больных ВИЧ-инфекцией на фоне иммунодефицита развивается множественная патология, помимо пневмонии или туберкулеза, находят морфологические изменения в ЦНС и других органах. Генерализованный туберкулез с поражением ЦНС и легких выявлен у 218 (13,6 %), туберкулез ЦНС, легких, кишечника и большого сальника – у 4 (25,0 %) больных ВИЧ-инфекцией.

Таблица 15 – Частота заболеваний ЦНС по данным основного патологоанатомического диагноза в группе умерших с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области в период с 2012 по 2017 год, абс. (%)

Год Заболевания ЦНС	2012 (n = 32)	2013 (n = 28)	2014 (n = 70)	2015 (n = 86)	2016 (n = 105)	2017 (n = 75)	χ^2	p
Туберкулезная нейроинфекция	23 (71,9)	14 (50,0)	24 (34,3)	40 (46,5)	76 (72,4)	45 (60,0)	32,15	< 0,01
Бактериальная нейроинфекция	0 (0,0)	3 (10,7)	6 (8,6)	10 (11,6)	5 (4,8)	9 (12,0)	7,417	> 0,05
Вирусная нейроинфекция	0 (0,0)	2 (7,1)	2 (2,9)	1 (1,2)	5 (4,8)	7 (9,3)	9,085	> 0,05
Токсоплазменная нейроинфекция	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	2 (2,3)	4 (3,8)	2 (2,7)	22,824	< 0,01
Токсическая энцефалопатия	0 (0,0)	2 (7,1)	27 (38,6)	25 (29,1)	5 (4,8)	5 (6,7)	59,43	< 0,01

Продолжение таблицы 15

Год Заболевания ЦНС	2012 (n = 32)	2013 (n = 28)	2014 (n = 70)	2015 (n = 86)	2016 (n = 105)	2017 (n = 75)	χ^2	p
Церебро- васкулярное заболевание	2 (6,3)	1 (3,6)	9 (12,8)	7 (8,1)	1 (1,0)	4 (5,3)	11,521	< 0,05
Опухоли ЦНС	2 (6,3)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	10,842	> 0,05
Неуточненное заболевание нервной системы	5 (15,6)	4 (14,3)	0 (0,0)	7 (8,1)	3 (2,9)	2 (2,7)	18,875	< 0,01

Бактериальная пневмония встречалась вместе с бактериальной нейроинфекцией у 22 (14,3%) больных ВИЧ-инфекцией, церебро-васкулярными заболеваниями у 16 (10,4 %), вирусной нейроинфекцией у 10 (6,5 %), токсоплазменным менингоэнцефалитом у 1 (0,6 %) и токсической энцефалопатией у 34 (24,0 %) умерших.

Пневмоцистная пневмония сочеталась с токсоплазменным менингоэнцефалитом у 8 (21,1 %), с криптококковым менингоэнцефалитом – у 10 (26,3 %), вирусной нейроинфекцией – у 7 (18,4 %) и лимфомой ЦНС – у 4 (10,5 %) больных ВИЧ-инфекцией.

3.2 Прогноз летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией, при условии отсутствия антиретровирусной терапии на период с 2019 до 2023 года

При проведении прогностического анализа на территории Омской области по летальным исходам у больных ВИЧ-инфекцией с учетом данных с 2012 по 2017 год при сравнении временных рядов выявлено следующее: отражающая рост количества умерших больных от ВИЧ-инфекции в Омской области, что к 2023 г. может достичь 637 случаев (Рисунок 10). Всего за 5 лет на территории Омской области неблагоприятный исход при отсутствии приверженности к АРТ может наблюдаться

у 2 730 больных ВИЧ-инфекцией.



Рисунок 10 – Прогноз вероятного развития летальных исходов до 2023 г. у больных ВИЧ-инфекции без антиретровирусной терапии на территории Омской области (ДИ 95,0 %)

По прогнозам наибольшую долю умерших составят больные ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания (Рисунок 11).

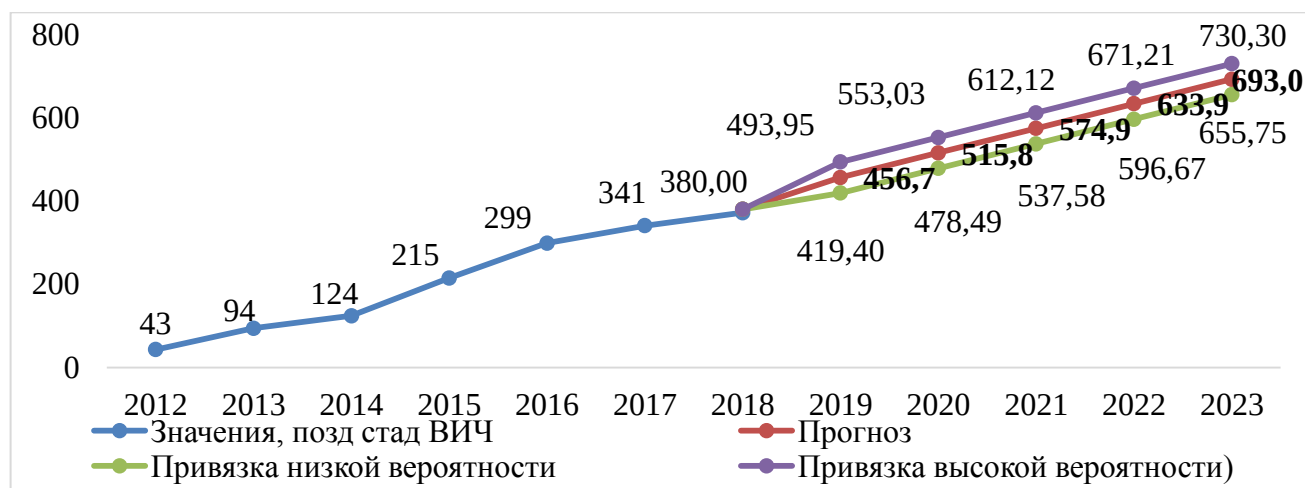


Рисунок 11 – Прогноз вероятного развития летальных исходов до 2023 г. у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания без антиретровирусной терапии на территории Омской области (ДИ 95,0 %)

Согласно полученным данным, заболевания органов дыхания послужат причиной развития неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией без приверженности к АРТ в течение 5 лет в 2 257 случаях (Рисунок 12).

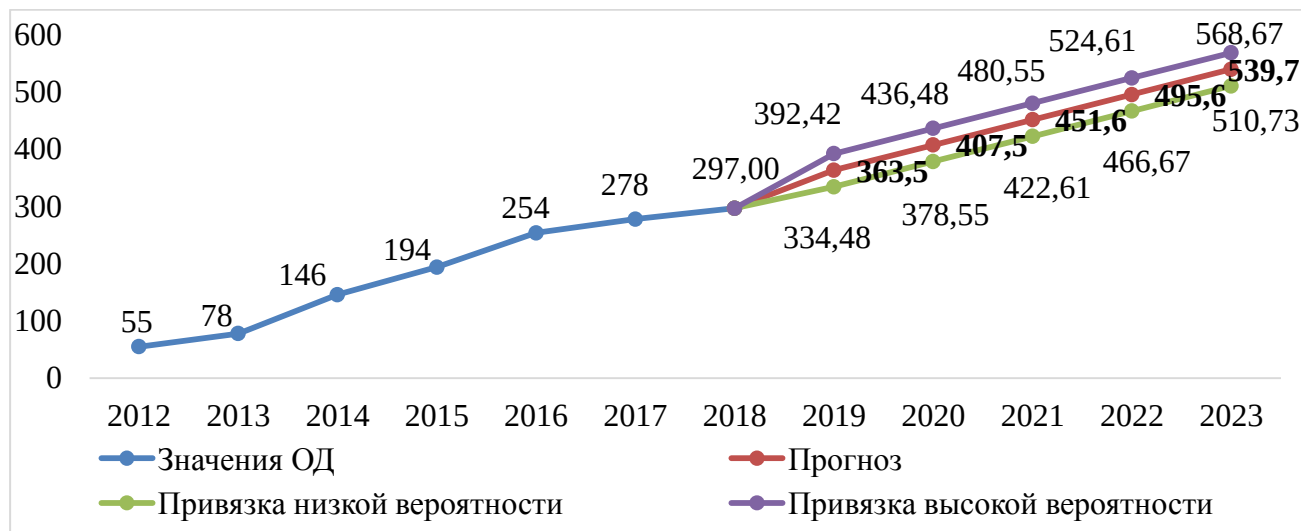


Рисунок 12 – Прогноз вероятного развития летальных исходов до 2023 г. у больных ВИЧ-инфекцией без антиретровирусной терапии при возникновении заболеваний органов дыхания на территории Омской области (ДИ 95,0 %)

Туберкулез, по статистическим прогнозам, приведет к неблагоприятному исходу за пять лет у 1 535 лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, не принимающих АРТ, что составит 56,3 % от общего числа умерших и 68,0 % от всех летальных причин от вторичных заболеваний органов дыхания (Рисунок 13). От данных 2018 г. – рост составит в 2,2 раза (темп прироста – 76,5 %).



Рисунок 13 – Прогноз вероятного развития летальных исходов до 2023 г. у больных ВИЧ-инфекцией без антиретровирусной терапии при возникновении туберкулеза органов дыхания на территории Омской области (ДИ 95,0 %)

Согласно полученным прогностическим показателям, возможное количество неблагоприятных исходов от пневмонии будет увеличиваться, и ежегодное количество летальных исходов может достигнуть 100 и более (Рисунок 14) у больных ВИЧ-инфекцией без приема АРТ. Темп прироста от 2018 г. может составить 42,1 %.

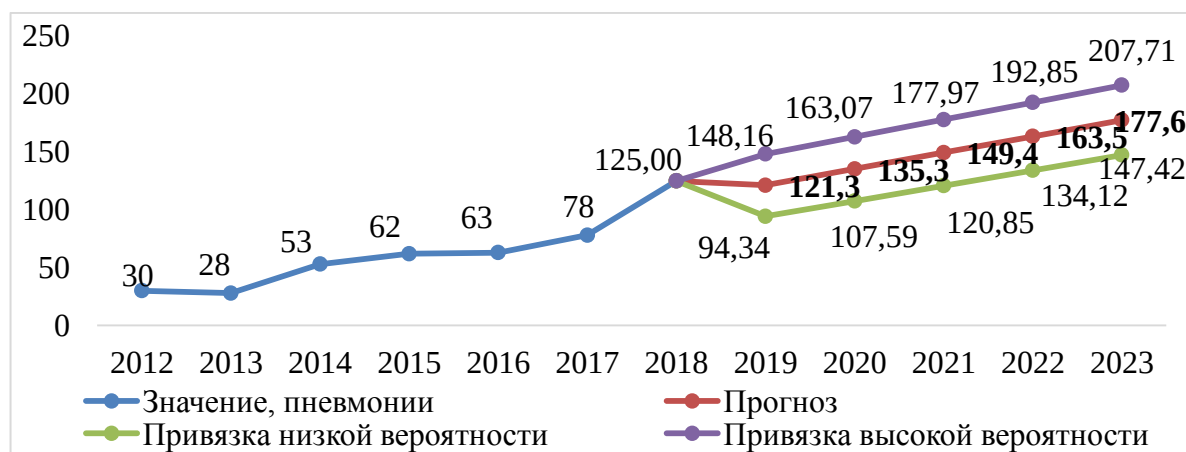


Рисунок 14 – Прогноз вероятного развития летальных исходов до 2023 г. у больных ВИЧ-инфекцией, не принимающих антиретровирусную терапию при возникновении пневмонии на территории Омской области (ДИ 95,0 %)

С учетом прогноза, причиной летального исхода в течение 5 лет послужит бактериальная пневмония у 409 больных ВИЧ-инфекцией, не принимающих АРТ. Это составит 18,2 % от доли всех заболеваний органов дыхания (Рисунок 15). Темп прироста от 2018 г. может составить 24,4 %.



Рисунок 15 – Прогноз возможного развития летальных исходов до 2023 г. от у больных ВИЧ-инфекцией, не принимающих антиретровирусную терапию при развитии бактериальной пневмонии на территории Омской области (ДИ 95,0%)

Рассчитано количество больных ВИЧ-инфекцией с возможным летальным исходом от пневмоцистной пневмонии (при условии отсутствия АРТ), несмотря на хорошую эффективность лечения ко-тримоксазолом и профилактику в соответствии с требованиями нормативных документов [110]. Количество случаев может составить 166 (7,3 %) (Рисунок 16), с ростом в 3,1 раза (темп прироста от 2018 г. – 51,1 %).

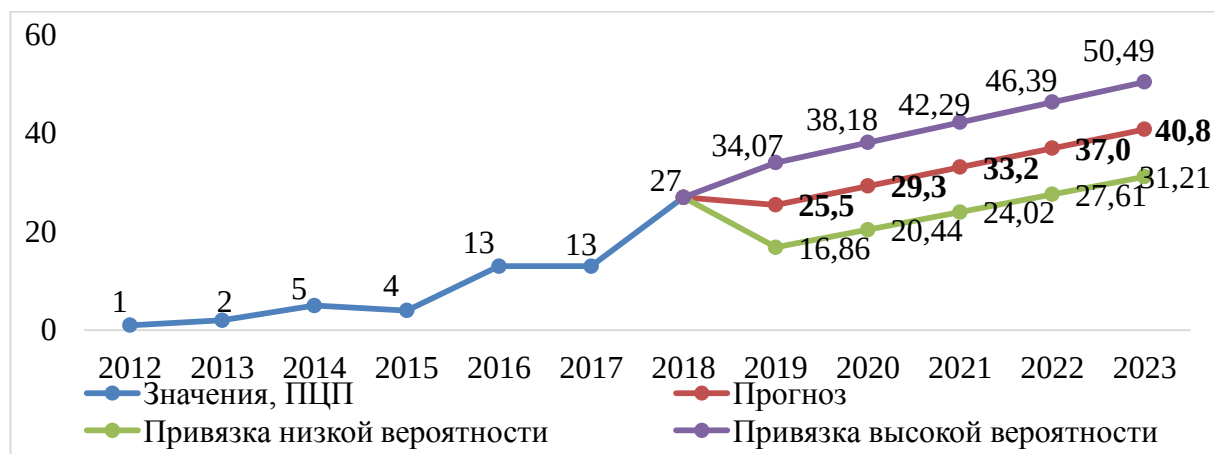


Рисунок 16 – Прогноз возможного развития летальных исходов до 2023 г. у больных ВИЧ-инфекцией, не принимающих антиретровирусную терапию при развитии пневмоцистной пневмонии на территории Омской области (ДИ 95,0 %)

Доля неуточненной пневмонии в прогнозируемом периоде составит 11,1 % (251) случаев (Рисунок 17), рост от 2018 г – в 1,4 раза (темп прироста – 42,8 %).



Рисунок 17 – Прогноз возможного развития летальных исходов до 2023 г. у больных ВИЧ-инфекцией, не принимающих антиретровирусную терапию от неуточненной пневмонии на территории Омской области (ДИ 95,0%)

Ни один случай построения линейного прогноза развития неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией на ближайший период не свидетельствовал о

снижении или стабилизации изучаемых показателей.

Резюме

На территории Омской области за последние шесть лет отмечен рост летальных случаев в 2,2 раза в группе как безработных (в 2,5 раза), так и работающих (в 4,3 раза), с увеличением доли женщин в 1,2 раза. Летальный исход регистрировали у больных в возрасте от 34 до 37 лет, что говорит о позднем выявлении ВИЧ-инфекции, подтверждается сроками наблюдения в специализированном медицинском учреждении от 16 до 38 месяцев. У 72,4 % умерших ВИЧ-инфицированных пациентов регистрировали поздние стадии ВИЧ-инфекции (уровень CD4+ лимфоцитов по Ме 155 кл/мкл, вирусная нагрузка РНК ВИЧ в плазме крови по Ме 312 237 копий/мл). Отмечено ежегодное увеличение доли больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ, однако, несмотря на этот факт, большая доля пациентов умерла в течение первого года лечения.

Заболевания органов дыхания являлись наиболее частой причиной летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией (62,9 %), среди которых на первом месте отмечено специфическое поражение легких (682 случая – 67,9 %), а на втором – пневмония различной этиологии (314 случаев – 31,2 %). Регистрация туберкулеза за шесть лет в структуре основной причины летального исхода у ВИЧ-инфицированных увеличилась в 6,9 раза, а пневмонии – в 1,6 раза. Туберкулез легких был выявлен посмертно в 12,5 % случаев. Информация о назначении химиопрофилактики туберкулеза у умерших больных ВИЧ-инфекцией отсутствовала в 82,6 % случаях.

Среди форм туберкулеза органов дыхания у умерших больных ВИЧ-инфекцией наиболее часто встречался диссеминированный процесс (55,3 %), который регистрировался на аутопсии в половине случаев. Среди пневмонии часто выявлялась бактериальная (154 случая – 49,0 %) и пневмоцистная (38 случаев – 12,1 %) этиология. У 30,6 % больных ВИЧ-инфекцией при морфологическом исследовании этиология пневмонии оказалась невыявленной или сомнительной.

Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией отмечен в 32,6 % случаях. Комбинированное основное заболевание, представленное двумя конкурирующими, сочетанными или основным и фоновым заболеваниями (бикаузальный диагноз) [142] с бактериальной пневмонией встречалось у 83 (53,9 %), с пневмоцистной пневмонией – у 29 (76,3 %) больных ВИЧ-инфекцией.

При построении прогностических программ выявлено, что на территории Омской области в следующие пять лет нельзя надеяться на снижение регистрации летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией при условии отказа или неприверженности к АРТ. Основной причиной их смерти останется туберкулез (56,2 %), а на втором месте – пневмония различной этиологии (27,4 %), при этом у каждого десятого пневмония будет неуточненной этиологии.

ГЛАВА 4 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КОИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

4.1 Клинико-лабораторные проявления бактериального поражения легких у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от наркологического анамнеза

С целью решения 2-й задачи для оценки клинических и лабораторных проявлений бактериальной пневмонии на фоне ВИЧ-инфекции в зависимости от установленного факта потребления инъекционных наркотиков (ПИН) проведен анализ сравнения данных в 2-х группах. Данные предоставлены БУЗОО «ИКБ № 1 имени Далматова Д. М.», БУЗОО «ГКБСМП № 2», БУЗОО «ЦПБСИЗ». Основная группа (n = 86) представлена больными ВИЧ-инфекцией в возрасте от 18 лет с наличием бактериальной пневмонии и являющихся ПИН. Контрольная группа (n = 138) – аналогичные пациенты, не являющиеся ПИН.

По характеристике полового и возрастного состава сравниваемых групп установлено, что количество мужчин было 55,8 % и 63,0 %, а женщин – 44,2 % и 37,0 % в 1-й и 2-й группах соответственно ($\chi^2 = 1,156$; $p = 0,283$). Возраст по Me в 1-й группе составил 34,5 лет, во 2-й – 36 лет ($U = 4\,949,0$; $p = 0,03$).

Были осведомлены о наличии своего «ВИЧ-статуса» 69 (80,2 %) больных в 1-й группе и 131 (94,9 %) во 2-й группе ($\chi^2 = 11,96$; $p \leq 0,001$). У остальных 17 и 47 больных в группах обследования ВИЧ-инфекция выявлена при поступлении в стационар во время данного эпизода заболевания.

Посещали региональный БУЗОО «ЦПБСИЗ» раз в квартал только 18 (1,37 %) и 34 (24,6 %) больных ВИЧ-инфекцией ($\chi^2 = 0,409$; $p = 0,5$), а АРТ не принимали 78 (90,7 %) и 125 (90,6 %) ($\chi^2 = 0,102$; $p = 0,951$) пациентов в 1-й и 2-й группах сравнения соответственно.

Из анамнеза известно, что у 12 (13,9 %) больных ВИЧ-инфекцией ПИН настоящая бактериальная пневмония – повторная в течение последнего года,

а в группе сравнения – у 26 (18,8 %) больных ($p > 0,05$). Во всех остальных случаях бактериальная пневмония была первичной.

Больше половины пациентов 1-й группы (65,1 %) госпитализированы в лечебный стационар в связи с вызовом скорой медицинской помощи по причине ухудшения состояния, во 2-й группе – 42,8 % ($p = 0,002$) (Таблица 16). Количество пациентов в сравниваемых группах, переведенных из других стационаров, достоверно не различалось ($p = 0,3$), по направлению из Центра-СПИД госпитализировано 3,5 % и 2,9 % пациентов в группах (37,7 %) ($p = 0,806$). Самостоятельно обратились в приемные отделения 19,8 % пациентов из 1-й группы и 37,7 % из 2-й группы ($p = 0,005$). Пациенты в обеих группах утверждали, что ранее при поступлении в стационар по СМП в госпитализации им было отказано: в 1-й группе – в 7,0 % случаев (6), во 2-й группе – в 10,9 % (15) ($p = 0,823$).

Таблица 16 – Способ госпитализации в стационар пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Способ госпитализации больного	1-я группа (n = 86)	2-я группа (n = 138)	χ^2*	p
По СМП	56 (65,1 %)	59 (42,8 %)	10,606	0,002
Направление из БУЗОО «ЦПБСИЗ»	3 (3,5 %)	4 (2,9 %)	0,061	0,806**
Перевод из другого стационара	10 (11,6 %)	23 (16,7 %)	1,071	0,3
Самообращение	17 (19,8 %)	52 (37,7 %)	7,977	0,005
Примечание: * – χ^2 Пирсона, из расчетов исключены нулевые частоты; ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 .				

При поступлении в стационар (дежурный пульмонологический, инфекционный) больных ВИЧ-инфекцией в 73,3 % и 67,4 % случаев в сравниваемых группах соответственно выставлялся диагноз «ВИЧ-инфекция. Внебольничная пневмония» ($p = 0,345$). У ПИН выставлялся предварительный диагноз «Сепсис» – в 8,1 % случаев, против 0,7 % во 2-й группе ($p = 0,004$).

Больным ВИЧ-инфекцией 2-й группы, не ПИН, значительно чаще выставлялся диагноз ОРВИ – 13,8 % против 3,5 % в 1-й группе ($p = 0,023$), что можно объяснить отсутствием изменений на предшествующей рентгенограмме. В 7,0 % и 5,8 % случаях пациенты из сравниваемых групп поступали в стационар с диагнозом «Менингоэнцефалит неуточненный» ($p = 0,944$). Мононуклеозоподобный синдром встречался в единичных случаях – 2,3 % и 2,2 % в группах сравнения соответственно ($p > 0,05$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Диагноз при поступлении в стационар у пациентов в изучаемых группах, абс. (%)

Диагноз при поступлении в стационар	1-я группа (n = 86)	2-я группа (n = 138)	χ^2 *	p
ВИЧ-инфекция, внебольничная пневмония	63 (73,3 %)	93 (67,4 %)	0,862	0,354
ОРВИ	3 (3,5 %)	19 (13,8 %)	5,214	0,023**
Острый бронхит	1 (1,2 %)	1 (0,7 %)	0,153	0,696**
Обострение хронического ВГС	2 (2,3 %)	3 (2,2 %)	0,152	0,697**
Лимфаденопатия неуточненная	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)	0,057	0,811
Герпетический дерматит	0 (0,0 %)	7 (5,1 %)	2,983	0,085
Острая кишечная инфекция	2 (2,3 %)	2 (1,4 %)	0,001	0,971**
Инфекционный мононуклеоз	2 (2,3 %)	3 (2,2 %)	0,152	0,697**
Менингоэнцефалит неуточненный	6 (7,0 %)	8 (5,8 %)	0,005	0,944**
Сепсис	7 (8,1 %)	1 (0,7 %)	8,647	0,004**
Примечание: * – χ^2 Пирсона, из расчетов исключены нулевые частоты; ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 .				

Количество дней от начала заболевания (первого появления симптомов) до обращения в стационар, выясняемое при сборе анамнеза в приемном отделении: у пациентов 1-й группы ПИН составило 13 дней (по Ме), у пациентов 2-й группы, не являющихся ПИН, – 14 дней ($U = 5573,0$; $p = 0,44$).

Повышение температуры тела имелось более чем у 70,0 % пациентов в обеих группах и являлось основной причиной обращения за медицинской помощью, однако в группе больных, не являющихся ПИН, лихорадка встречалась реже ($p = 0,005$). Такие симптомы интоксикации, как слабость, недомогание, отсутствие или снижение аппетита, практически всегда сопровождали лихорадку ($p > 0,05$). При этом ломящие боли в мышцах и суставах чаще наблюдались у ПИН – в 26,7 % случаев против 5,1 % в группе сравнения ($p < 0,001$). Головная боль чаще, в 32,6 % случаев, беспокоила ВИЧ-инфицированных пациентов ПИН, а в группе сравнения – только в 17,4 % случаях ($p = 0,009$), что, возможно, связано с экзогенной наркотической и/или психотропной интоксикацией (Таблица 18).

Таблица 18 – Характеристика жалоб у пациентов в изучаемых группах, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 86)	2-я группа (n = 138)	χ^2	p
Слабость, недомогание	73 (84,9 %)	123 (89,1 %)	0,874	0,35
Снижение аппетита	40 (46,5 %)	76 (55,1 %)	1,555	0,213
Отсутствие аппетита	11 (12,8 %)	15 (10,9 %)	0,191	0,663
Ломота в мышцах и суставах	23 (26,7 %)	7 (5,1 %)	19,625	< 0,001*
Лихорадка	77 (89,5 %)	102 (73,9 %)	8,054	0,005
Головная боль	28 (32,6 %)	24 (17,4 %)	6,837	0,009
Головокружение	7 (8,1 %)	21 (15,2 %)	1,823	0,177*
Кашель	58 (67,4 %)	90 (65,2 %)	0,117	0,733
Кашель сухой	22 (25,6 %)	47 (34,1 %)	1,786	0,182
Кашель влажный	36 (41,9 %)	43 (31,2 %)	2,658	0,104
Одышка при нагрузке	30 (34,9 %)	68 (49,3 %)	4,459	0,035
Одышка в покое	13 (15,1 %)	16 (11,6 %)	0,583	0,446
Боль в грудной клетке, всего: из них:	63 (73,3 %)	92 (66,7 %)	1,079	0,299
Боль в груди слева	38 (44,2 %)	60 (43,5 %)	2,540	0,281
Боль в груди справа	7 (8,1 %)	15 (10,9 %)	0,191	0,663*
Боль в груди без четкой локализации	18 (20,9 %)	17 (12,3 %)	2,98	0,08

Продолжение таблицы 18

Признак	1-я группа (n = 86)	2-я группа (n = 138)	χ^2	p
Тошнота	5 (5,8 %)	21 (15,2 %)	3,696	0,055*
Рвота	6 (7,0 %)	12 (8,7 %)	0,043	0,836*
Отеки на ногах	10 (11,6 %)	6 (4,3 %)	3,302	0,07*
Увеличение живота	11 (12,8 %)	8 (5,8 %)	2,589	0,108*
Боли в животе	1 (1,2 %)	13 (9,4 %)	4,837	0,028*
Диарея	18 (20,9 %)	28 (20,3 %)	0,013	0,909
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса.				

Симптомы со стороны нижних дыхательных путей в виде кашля, сухого или влажного, отмечены у 67,4 % и 65,2 % пациентов в сравниваемых группах ($p > 0,05$). Одышка беспокоила пациентов реже, однако у больных ВИЧ-инфекцией, не являющихся ПИН, она присутствовала в 49,3 % случаях против 34,9 % в 1-й группе ($p = 0,035$).

Боль в грудной клетке являлась частой жалобой, она присутствовала у 73,3 % и 66,7 % пациентов в группах обследования ($p > 0,05$). Наиболее часто отмечали боль в левой половине грудной клетки, а также боль при дыхании без четкой локализации ($p > 0,05$). Данный симптом мог быть как проявлением патологии плевры (в дальнейшем у некоторых ЛЖВ был выявлен плеврит), так и других органов (например, боль слева могла быть кардиальной) и систем (при экзогенной интоксикации у ПИН часто возникают боли во всем теле) (см. таблицу 18).

Пациенты также предъявляли жалобы, не связанные с инфекционным поражением нижних дыхательных путей (51 (59,3 %) и 88 (63,8 %) ($p = 0,503$) в группах сравнения соответственно). Жалобы на тошноту имелись у 5,8 % пациентов 1-й группы и 15,5 % пациентов 2-й группы ($p = 0,055$). На боль в животе чаще жаловались ВИЧ-инфицированные пациенты, не являющиеся ПИН – 9,4 % против 1,2 % случаев соответственно ($p = 0,028$). Отеки на ногах

отмечали 11,6 % пациентов 1-й группы и 4,3 % пациентов 2-й группы ($p = 0,07$), они связаны как с явлениями развивающейся легочно-сердечной недостаточности, так и с декомпенсированным циррозом печени (на увеличение объема живота предъявляли жалобы 12,8 % и 5,8 % больных в сравниваемых группах ($p > 0,05$)).

Необходимо отметить, что каждый пятый пациент в обследованных группах (20,9 % и 20,3 % соответственно, $p > 0,05$) предъявлял жалобы на диарейный синдром, что служило причиной неправильной тактики ведения и выбора алгоритма диагностики. У этих пациентов РГ ОГК проводилась с запозданием на 3-4 дня, что могло повлиять на исход заболевания.

Температурная реакция по Ме самая высокая наблюдалась у ВИЧ-инфицированных пациентов в 1-й группе $38,6^{\circ}\text{C}$, а во 2-й группе – $37,8^{\circ}\text{C}$ ($U = 4\,540,5$; $p = 0,003$). Частота дыхательных движений (по Ме 20), уровень систолического (по Ме 110 мм рт. ст.) и диастолического (по Ме 70 мм рт. ст.) артериального давления были одинаковыми в группах исследования ($p > 0,05$). Частота сердечных сокращений по Ме составила 92 и 89 ударов в минуту, в 1-й и во 2-й группах исследования соответственно ($U = 4\,918,0$; $p = 0,03$).

При аускультации легких жесткое дыхание выслушивалось у большинства пациентов в группах, при этом везикулярное ослабленное – у каждого третьего ($p > 0,05$). В обеих группах с одинаковой частотой выслушивались хрипы: сухие хрипы у каждого четвертого (31,4 % и 21,7 %), чуть реже – влажные хрипы (12,8 % и 8,7 %), а также встречалось сочетание сухих и влажных хрипов (11,6 % и 8,7 %, в группах соответственно) ($p > 0,05$). Однако больные ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией в 1-й группе в 44,2 % (38) случаев не имели патологических шумов при аускультации легких.

Сопутствующие заболевания у больных из группы с сочетанием ВИЧ-инфекции и бактериальной пневмонии у ПИН выявляли в 100,0 %, а в группе сравнения, не являющихся ПИН, – 81,2 % ($p < 0,001$) (Таблица 19). Хронический бронхит чаще встречался у больных ВИЧ-инфекцией, являющихся ПИН с бактериальной пневмонией в 61,6 % против группы сравнения – в 34,8 % случаев ($p < 0,001$). Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта

регистрировали в обеих группах обследования. Одним из частых сопутствующих заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией явился вирусный гепатит С (наличие маркеров анти-HCV IgG+, анти-HCV NS3+, анти-HCV NS4+, анти-HCV NS5+). В 1-й группе таких пациентов было 84,9 % (73), во 2-й – 15,9 % (22) больных ($p < 0,001$). Маркеры вирусного гепатита В (анти-HBc (total) выявлены в группе ВИЧ-инфицированных с бактериальным поражением легких у ПИН в 26,8 % (23) случаев, а в группе сравнения – только в 3,6 % (5) случаев ($p < 0,001$). Только в 1-й группе исследования определяли маркеры к вирусному гепатиту Д (анти-HDV IgG) – у 8,1 % (7) больных ($p < 0,001$). Подтверждение всех трех вирусных парентеральных гепатитов наблюдалось у 7 (8,1 %) ВИЧ-инфицированных ПИН с бактериальным поражением нижних дыхательных путей. В этой же группе у 13,9 % выявлялся цирроз печени без портальной гипертензии, а в группе сравнения таких больных было только 3,6 % ($p = 0,01$).

Таблица 19 – Сопутствующие заболевания у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 86)	2-я группа (n = 138)	χ^2	p
Наличие сопутствующих заболеваний	86 (100,0 %)	112 (81,2 %)	18,33	< 0,001
Хронический бронхит	53 (61,6 %)	48 (34,8 %)	15,42	< 0,001
ХОБЛ	5 (5,8 %)	7 (5,1 %)	0,004	0,948*
Бронхиальная астма	2 (2,3 %)	4 (2,9 %)	0,028	0,868**
Артериальная гипертензия	3 (3,5 %)	4 (2,9 %)	0,022	0,883**
Легочно-сердечная недостаточность	4 (4,7 %)	4 (2,9 %)	0,101	0,492**
Хронический гастрит	30 (34,8 %)	34 (25,6 %)	2,725	0,099
Хронический панкреатит	24 (27,9 %)	29 (28,3 %)	0,003	0,955
Хронический холецистит	28 (32,5 %)	33 (23,9 %)	1,998	0,158
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	5 (5,8 %)	7 (5,1 %)	0,004	0,948*
Хронический вирусный гепатит В	23 (26,8 %)	5 (3,6 %)	23,825	< 0,001*

Продолжение таблицы 19

Признак	1-я группа (n = 86)	2-я группа (n = 138)	χ^2	p
Хронический вирусный гепатит С	73 (84,9 %)	22 (15,9 %)	103,1	< 0,001
Сочетание хронического вирусного гепатита В + С	16 (18,6 %)	6 (4,3 %)	10,603	< 0,001*
Сочетание хронического вирусного гепатита В + С + Д	7 (8,1 %)	0 (0,0 %)	9,062	0,003*
Цирроз печени без портальной гипертензии	12 (13,9 %)	5 (3,6 %)	6,656	0,01*
Цирроз печени с портальной гипертензией	3 (3,4 %)	2 (1,4 %)	0,291	0,59**
Токсический гепатит на фоне экзогенной интоксикации (алкогольной, опишной и т. д.)	18 (20,9 %)	14 (10,4 %)	4,831	0,028
Хронический описторхоз	37 (43,0 %)	26 (18,8 %)	14,813	< 0,001
Энтерит неуточненный	13 (15,11 %)	19 (13,8 %)	0,056	0,813
Нефропатия (токсическая, неуточненная)	4 (4,6 %)	12 (8,6 %)	0,768	0,381**
Алкоголизм	15 (17,4 %)	19 (13,8 %)	0,555	0,457
Анемия	22 (25,6 %)	30 (21,7 %)	0,439	0,508
СД 2 типа	2 (2,3 %)	1 (0,7 %)	0,156	0,693**
Оппортунистические инфекции (кандидоз, туберкулез легких, герпетическая инфекция)	12 (13,9 %)	25 (18,1 %)	0,744	0,389
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса; ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 .				

Индекс коморбидности Charlson у пациентов основной группы составил $9,3 \pm 1,4$; в группе сравнения – $7,9 \pm 0,3$ ($t = 2,050$; $p = 0,039$).

Коморбидные состояния у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией, являющихся ПИН, – выявлены у 100,0 %, а в группе больных ВИЧ

с бактериальной пневмонией и без наркологического анамнеза – только у 81,2 % ($p < 0,01$).

При поступлении в стационар всем ВИЧ-инфицированным пациентам проводилось обследование по согласованию с сотрудниками регионального БУЗОО «ЦПБСИЗ». Вирусная нагрузка во 2-й группе больных ВИЧ-инфекцией составила по Ме 119 500, а в 1-й группе – только 64 550 копий/мл. ($U = 4\,318,5$; $p = 0,019$). Значимы были показатели CD4+ лимфоцитов как абсолютное значение, так и их процентное соотношение к лимфоцитам. В 1-й группе уровень CD4+ лимфоцитов был выше, чем у пациентов 2-й группы: 226 против 84 кл/мкл ($U = 4\,193,0$; $p < 0,001$), 24,0 % против 11,0 % ($U = 4\,607,0$; $p = 0,004$) (Таблица 20).

Таблица 20 – Результаты обследования пациентов в изучаемых группах, Ме

Признак	1-я группа (n = 86), Ме	2-я группа (n = 138), Ме	U	p
Вирусная нагрузка	64 550	119 500	4 318,5	0,019
CD4, абс	226	84	4 193,0	< 0,001
CD4, %	24,0	11,5	4 607,0	0,004
CD3, абс	516,5	523	5 900,5	0,944
CD3, %	73,0	78,5	5 017,5	0,05
CD8, абс	452	456	5 809,0	0,791
CD8, %	54,0	58,5	5 172,5	0,106
ИРИ	0,24	0,19	5 266,0	0,157
Примечание: Ме – медиана, U – критерий Манна – Уитни.				

Согласно клинической классификации ВИЧ-инфекции, принятой в РФ, в группе больных ВИЧ-инфекцией, являющихся ПИН с бактериальной пневмонией, стадии первичных проявлений 2Б регистрировались в 1,2 %, 3-я субклиническая стадия – в 27,9 % случаев, при отсутствии таковых больных в группе сравнения (Таблица 21).

Таблица 21 – Клинические стадии ВИЧ-инфекции у пациентов в изучаемых группах, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 86)	2-я группа (n = 138)	χ^2	p
2Б	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)	0,057	0,811**
2В	9 (10,5 %)	7 (5,1 %)	1,581	0,209*
3	24 (27,9%)	0 (0,0%)	40,265	<0,001
4А	22 (25,6%)	49 (35,5%)	2,41	0,1
4Б	16 (18,6%)	33 (23,9%)	0,874	0,35
4В	11 (12,8%)	38 (27,5%)	6,741	0,01
Неустановленная	3 (3,5%)	11 (8,0%)	1,132	0,288**
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса, ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2 × 2.				

Стадия вторичных проявлений ВИЧ-инфекции выявлена у 86,9 % пациентов во 2-й группе, у ВИЧ-инфицированных ПИН указанная стадия регистрировалась только в 57,0 % случаев ($\chi^2 = 25,706$; $p \leq 0,001$). Наиболее поздняя стадия ВИЧ-инфекции – 4В – установлена у 27,5 % пациентов без наркологического анамнеза ($p = 0,01$) (см. таблицу 21).

Иногда стадия ВИЧ-инфекции не была установлена в связи с отсутствием динамического наблюдения в БУЗОО «ЦПБСИЗ», впервые выявленной инфекцией или быстрой смертью пациента, когда обследование не выполнялось или не поступил результат. Наибольшая доля таких пациентов зарегистрирована в группе ВИЧ-инфицированных больных с бактериальной пневмонией, не являющихся ПИН (8,0 %) ($p = 0,288$).

Известно, что активное потребление инъекционных наркотиков нередко сопровождается образованием токсического пневмонита и, в исходе – распространенного фиброза, наличие которого, с одной стороны, способствует развитию на его фоне различных воспалительных изменений (в том числе туберкулеза, пневмонии), с другой – препятствует рассасыванию инфильтративных изменений в процессе лечения пневмонии или туберкулеза [77; 138].

При проведении РГ ОГК при поступлении (а иногда и через 3-4 дня) либо уже при анализе имеющихся снимков выявлялось следующее: деструктивные изменения в виде наличия полостей распада в легочной ткани чаще регистрировали у пациентов 1-й группы в 34,9 % случаев против 6,5 % в группе сравнения ($p < 0,001$). Наличие инфильтрации в легочной ткани наблюдалось более чем у 73 % пациентов в обеих группах ($p > 0,05$). Поражение легочной ткани примерно в половине случаев было как односторонним, так и двусторонним в обеих группах ($p > 0,05$), поражение средней доли справа чаще встречалось в 1-й группе (11,6 % против 3,6 %; $p = 0,02$), а нижнедолевое поражение чаще описывалось у пациентов во 2-й группе (38,4 % против 24,4 %; $p = 0,031$) (Таблица 22).

При описании корней легких нормальные параметры отмечены у каждого третьего пациента в обеих группах ($p > 0,05$). Расширение корня легкого подразумевает увеличение его размеров в ширину у взрослого более 2,5 см от края грудины, что может встречаться как при патологии легких, так и органов средостения. Описанное расширение корня легких чаще встречалось в 1-й группе больных ВИЧ-инфекцией у 39,5 % против 24,6 % во 2-й группе ($p = 0,019$). В некоторых описаниях рентгенологи использовали термин «корень легкого инфильтрирован», что означает наличие инфильтрации в прикорневой зоне, это может быть связано как с поражением легочной ткани (S6), так и внутригрудных лимфатических узлов. Наиболее часто описанная патология встречалась у ВИЧ-инфицированных пациентов с бактериальной пневмонией на фоне ПИН (17,4 % против 4,3 %; $p = 0,003$). Факт четкого увеличения внутригрудных лимфатических узлов встречался в обеих группах пациентов ($p > 0,05$).

Таблица 22 – Характеристика рентгенологических изменений ОГК у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 86)	2-я группа (n = 138)	χ^2	p
Деструктивные изменения	30 (34,9 %)	9 (6,5 %)	27,699	< 0,001*
Наличие инфильтрация	74 (86,0 %)	102 (73,9 %)	1,424	0,233
Одностороннее поражение	37 (43,0 %)	61 (44,2 %)	0,03	0,863
Правостороннее	25 (29,1 %)	34 (24,6 %)	0,536	0,464
Левостороннее	12 (14,0 %)	27 (19,6 %)	1,16	0,282
Двустороннее	42 (48,8 %)	61 (44,2 %)	0,458	0,499
Доля верхняя	5 (5,8 %)	15 (10,9 %)	1,102	0,294*
Доля средняя	10 (11,6 %)	5 (3,6 %)	4,228	0,04*
Доля нижняя	21 (24,4 %)	53 (38,4 %)	4,686	0,031
Доли верхняя, средняя	3 (3,5 %)	1 (0,7 %)	1,001	0,318**
Доли средняя, нижняя	9 (10,5 %)	7 (5,1 %)	1,581	0,209*
Полисегментарное поражение	22 (25,6 %)	33 (23,9 %)	0,08	0,778
Корни легких: норма	36 (41,9 %)	49 (35,5 %)	0,908	0,341
Корень легких расширен	34 (39,5 %)	34 (24,6 %)	5,562	0,019
Корень инфильтрирован	15 (17,4 %)	6 (4,3 %)	9,206	0,003*
Увеличение внутригрудных лимфоузлов	24 (27,9 %)	48 (34,8 %)	1,148	0,284
Плеврит	17 (19,8 %)	16 (11,6 %)	2,818	0,094
Левосторонний	6 (7,0 %)	8 (5,8 %)	0,005	0,944*
Правосторонний	10 (11,6 %)	5 (3,6 %)	4,228	0,04*
Двусторонний	1 (1,2 %)	3 (2,2 %)	0,001	0,971**
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса, ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2 × 2.				

Плеврит встречался во всех группах, при этом правосторонний чаще регистрировался у пациентов в 1-й группе ПИН (11,6 % против 3,6 %; p = 0,04), в данной группе чаще отмечались правосторонние поражения легочной ткани. Отсутствие рентгенологической картины в легких в день поступления

наблюдалось у 14,0 % больных ВИЧ-инфекцией ПИН и 18,8 % в группе сравнения ($p > 0,05$) (см. таблицу 22).

Уровень гемоглобина оказался снижен по Ме до 100,0–105,0 г/л у пациентов в сравниваемых группах ($U = 5\,001,0$; $p = 0,04$). У пациентов 1-й группы количество лейкоцитов выше, чем во 2-й группе, – по Ме $7,56 \times 10^9/\text{л}$ ($U = 5\,016,0$; $p = 0,05$) и более выраженный палочкоядерный сдвиг нейтрофилов – до 7 % по Ме значениям ($U = 4\,660,5$; $p = 0,006$) (Таблица 23).

Таблица 23 – Данные общего клинического анализа крови при поступлении в стационар у пациентов в группах сравнения, Ме

Показатели крови	1-я группа (n = 86), Ме	2-я группа (n = 138), Ме	U	p
Гемоглобин (N: М: 130–170, Ж: 120–150 г/л)	100,0	105,0	5 001,0	0,04
Эритроциты (N: М: 4,0– $5,0 \times 10^{12}/\text{л}$, Ж: $3,5\text{--}4,7 \times 10^{12}/\text{л}$)	3,47	3,52	5 420,0	0,276
Цветовой показатель (N: 0,8–1,05)	0,9	0,9	5 182,5	0,111
СОЭ (N: М: 3–10 мм/час, Ж: 5–15 мм/час)	41	49	5 499,0	0,357
Лейкоциты (N: $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$)	7,5	6,1	5 016,0	0,05
Эозинофилы (N: 0,5–5 %)	1	0	5 479,5	0,33
Палочкоядерные (N: 1–6 %)	7	3	4 660,5	0,006
Сегментоядерные (N: 47–72 %)	66	68	5 628,5	0,517
Лимфоциты (N: 19–37 %)	13	12	5 764,0	0,719
Моноциты (N: 3–11 %)	5	3	5 903,0	0,94
Тромбоциты (N: $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$)	114,5	109,2	5 298,5	0,178
Примечание: Ме – медиана, U – критерий Манна – Уитни.				

В биохимическом анализе крови значимыми явились изменения параметров тимоловой пробы преимущественно у пациентов 2-й группы (по Ме 5,0 ЕД против 4,05 ЕД в 1-й группе; $p = 0,04$) (Таблица 24).

Таблица 24 – Данные биохимического анализа крови у пациентов при поступлении в стационар в группах сравнения, Ме

Признак	1-я группа (n = 86), Ме	2-я группа (n = 138), Ме	U	p
Билирубин общий, (N: 7,5–20,5 ммоль/л)	9,15	9,15	5 371,0	0,233
Билирубин прямой (N: 1,6–6,2)	0	0	5 828,5	0,823
Билирубин непрямой	0	0	5 117,5	0,08
Тимоловая проба (N: 0–4 ЕД)	4,05	5,0	4 974,5	0,04
АлАТ (N: Ж: до 31; М: до 40 Е/л)	41	40	5 567,0	0,43
АсАТ (N: Ж: до 31; М: до 40 Е/л)	51	50,1	5 689,5	0,6
Холестерин (3,3–5,5 ммоль/л)	3,7	3,3	5 445,0	0,3
Щелочная фаза (N: 70–270 Е/л)	146,2	190	4 596,0	0,004
ГГТ (N: Ж: до 32; М: до 50 Е/л)	73	76	5 778,0	0,74
Общий белок (N: 65–86 г/л)	63,7	61,9	5 135,5	0,09
ПТИ (N: 80–115 %)	80	87	4 214,0	<0,000
Глюкоза (N: 3,3–5,5 ммоль/л)	5,6	5,24	5 422,5	0,27
Мочевина (N: 2,5–8,3 ммоль/л)	4,95	5,3	5 625,0	0,513
Примечание: Ме – медиана, U – критерий Манна – Уитни.				

При посеве крови на стерильность в основной группе у 47 (54,7 %) больных в 1-й группе была выявлена бактериемия, во 2-й группе – у 4 (2,9 %) больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией ($\chi^2 = 77,7$; $p < 0,001$).

При РГ контроле ОГК через 10–14 дней после лечения в стационаре выявлена положительная динамика в виде уменьшения инфильтрации в легочной ткани у 18 (20,9 %) и 58 (42,0 %) ($\chi^2 = 8,086$; $p = 0,004$) больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения соответственно. Отсутствие рентгенологической динамики отмечено у 31 (36,0 %) и 53 (38,4 %) ($\chi^2 = 0,126$; $p = 0,723$) больных, а отрицательная картина в легких в виде нарастания инфильтрации и деструкции – у 37 (43,0 %) и 27 (19,6 %) пациентов в 1-й и 2-й группах обследования соответственно ($\chi^2 = 14,286$; $p < 0,001$).

При сравнении общего анализа крови на 2-й неделе лечения пневмонии отмечены низкие значения гемоглобина в 1-й группе пациентов – по Ме 93 г/л ($U = 9,778$; $p = 0,02$), высокие показатели СОЭ – по Ме 43,5 мм/час ($U = 7,985$; $p = 0,04$) и палочкоядерный сдвиг – до 5 % по Ме ($U = 10,867$; $p = 0,01$), что говорит о сохраняющихся инфекционно-воспалительных процессах в организме (Таблица 25).

Таблица 25 – Данные общего анализа крови через 2 недели лечения в стационаре у пациентов в группах сравнения, Ме

Признак	1-я группа (n=86), Ме	2-я группа (n=138), Ме	U	p
Гемоглобин (N: M: 130–170 г/л, Ж: 120–150 г/л)	98,5	107	5009,0	0,050
Эритроциты (N: M: $4,0\text{--}5,0 \times 10^{12}/\text{л}$, Ж: $3,5\text{--}4,7 \times 10^{12}/\text{л}$)	3,6	3,51	5806,0	0,786
СОЭ (N: M: 3–10 мм/час, Ж: 5–15 мм/час)	38,5	38,4	5809,5	0,792
Лейкоциты (N: $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$)	5,79	5,47	5151,5	0,097
Эозинофилы (N: 0,5–5 %)	1	1	5874,0	0,899
Палочкоядерные (N: 1–6 %)	4,5	2	4451,5	0,002
Сегментоядерные (N: 47–72 %)	64	64	5477,5	0,333
Лимфоциты (N: 19–37 %)	20	24	5078,5	0,06
Моноциты (N: 3–11 %)	5,5	5	5627,5	0,516
Тромбоциты (N: $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$)	194,5	188	5862,0	0,879
Примечание: Ме – медиана, U – критерий Манна – Уитни.				

По результатам микробиологического исследования мокроты у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией в группах сравнения всего выделено 134 штамма микроорганизмов – представителей различных таксономических групп. При исследовании БАЛ методом ПЦР подтверждено наличие *Pneumocystis jirovecii* в 19 образцах материала, *Cytomegalovirus* – в 12 изолятах.

Из грамположительных микроорганизмов в 1-й группе больных, ПИН (n = 86) преобладали: *St. aureus* (60,0 %), как моновозбудитель у 30 (34,9 %), так и в комбинации с другими микроорганизмами у 19 (22,1 %) больных ВИЧ-инфекцией. Из грамотрицательных микроорганизмов в этой группе выделяли *K. pneumoniae* (10,5 %) – в виде монокультуры у 4 (4,7 %) и в виде мультимикробной ассоциации у 5 (5,8 %) больных ВИЧ-инфекцией.

У больных ВИЧ-инфекцией, не являющихся ПИН, с установленным возбудителем пневмонии (n = 138), чаще регистрировалась *K. pneumoniae* (21,0 %) как в моно (12,3 %), так и в микст сочетании (8,7 %), *Str. pneumoniae* (10,1 %), а также различные возбудители оппортунистических заболеваний легких (8,7 %) (*Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cytomegalovirus*). Остальные пневмопатогены в сумме составили 9,4 % (13 изолятов), в число которых вошли: *Enterococcus*, *Str. pyogenes*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. enteritidis*, *E. coli*, *Acineobacter complex*, *Cedecea neter* (Таблица 26).

Альфа гемолитические стрептококки, представленные в нашем исследовании *Str. mitis* и *Str. viridans* (за исключением *Str. pneumoniae*) в 1-й группе больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией, встречались в 4 (4,7 %) изолятах, а во 2-й группе – в 30 (21,7 %) изолятах ($\chi^2 = 10,726$; $p < 0,002$ с поправкой Йетсена). Грибы рода *Candida* в исследуемой мокроте больных ВИЧ-инфекцией, представленные видами *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei*, выявлены в 10 (11,6 %) и 18 (13,0 %) изолятах в 1-й и 2-й группах обследования соответственно ($\chi^2 = 0,011$; $p = 0,918$ с поправкой Йетсена) (Таблица 26).

Таблица 26 – Результаты микробиологического и молекулярно – генетического исследования мокроты и бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией в группах сравнения, абс., %

Микроорганизм	1-я группа (n = 86)	2-я группа (n = 138)	χ^2	p
<i>St. aureus</i>	30 (34,9 %)	0	—	—
<i>St. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	3 (3,5 %)	0	—	—
<i>St. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>	1 (1,2 %)	0	—	—
<i>St. aureus</i> + <i>E. coli</i>	1 (1,2 %)	0	—	—

Продолжение таблицы 26

Микроорганизм	1-я группа (n = 86)	2-я группа (n = 138)	χ^2	p
<i>St. aureus</i> + <i>S. viridans</i> + <i>Candida glabrata</i>	1 (1,2 %)	0	—	—
<i>St. aureas</i> + <i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1,2 %)	0	—	—
<i>St. aureas</i> + <i>S. enteritidis</i> + <i>Candida krusei</i>	1 (1,2 %)	0	—	—
<i>St. aureus</i> + <i>Pneumocystis jirovecii</i>	4 (4,7 %)	0	—	—
<i>St. aureus</i> + <i>St. epidermitis</i>	2 (2,3 %)	0	—	—
<i>St. aureus</i> + <i>Pneumocystis jirovecii</i> + <i>Candida glabrata</i>	3 (3,5 %)	0	—	—
<i>St. aureus</i> + <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1 (1,2 %)	0	—	—
<i>St. aureus</i> + бактериальная флора не установленная + <i>Cytomegalovirus</i>	1 (1,2 %)	0	—	—
<i>H. influenzae</i>	3 (3,5 %)	3 (2,2 %)	0,028	0,868**
<i>K. pneumonia</i>	4 (4,7 %)	17 (12,3 %)	4,019	0,045**
<i>K. pneumonia</i> + <i>Str. viridans</i> + <i>Candida albicans</i>	1 (1,2 %)	2 (1,4 %)	0,173	0,678**
<i>K. pneumoniae</i> + <i>Candida albicans</i> + <i>Pneumocystis jirovecii</i> + <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1 (1,2 %)	3 (2,2 %)	0,328	0,567**
<i>K. pneumoniae</i> + <i>St. warneri</i>	0	1 (0,7 %)	—	—
<i>K. pneumoniae</i> + <i>St. warneri</i> + <i>Mycobacterium tuberculosis</i> + <i>Candida albicans</i>	1 (1,2 %)	2 (1,4 %)	0,173	0,678**
<i>K. pneumonia</i> + <i>P. mirabilis</i> + <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1 (1,2 %)	0	—	—
<i>K. pneumoniae</i> + <i>St. hominis</i> + <i>Pneumocystis jirovecii</i> .	1 (1,2 %)	0	—	—
<i>K. pneumonia</i> + <i>Pneumocystis jirovecii</i> + <i>Cytomegalovirus</i>	0	3 (2,2 %)	—	—
<i>E. coli</i>	1 (1,2 %)	2 (1,4 %)	0,173	0,678**
<i>E. coli</i> + <i>Enterococcus faecium</i>	1 (1,2 %)	0	—	—
<i>E. faecalis</i>	1 (1,2 %)	0	—	—
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (1,2 %)	1 (0,7 %)	0,112	0,739**
<i>Str. pyogenes</i>	1 (1,2 %)	2 (1,4 %)	0,173	0,678**
<i>Str. viridans</i> + <i>Candida albicans</i>	1 (1,2 %)	6 (4,3 %)	0,879	0,349**

Продолжение таблицы 26

Микроорганизм	1-я группа (n = 86)	2-я группа (n = 138)	χ^2	p
<i>Str. viridans</i>	1 (1,2 %)	14 (10,1 %)	5,479	0,02**
<i>Str. mitis</i> + <i>Str. pneumonia</i> + <i>Candida albicans</i>	1 (1,2 %)	2 (1,4 %)	0,173	0,678**
<i>Str. mitis</i> + <i>E. coli</i> + <i>Candida krusei</i>	1 (1,2 %)	0	—	—
<i>Str. pneumoniae</i>	0	9 (6,5 %)	—	—
<i>Str. pneumonia</i> + <i>Pneumocystis jirovecii</i> + <i>Cytomegalovirus</i>	0	2 (1,4 %)	—	—
<i>Str. pneumonia</i> + <i>K. pneumoniae</i>	0	1 (0,7 %)	—	—
<i>Str. viridans</i> + <i>Candida albicans</i> + <i>Pneumocystis jirovecii</i> + <i>Cytomegalovirus</i>	0	3 (2,2 %)	—	—
<i>Str. viridans</i> + род <i>Neisseria</i> + Гр+ кокки	0	1 (0,7 %)	—	—
<i>Str. mitis</i> + <i>Cytomegalovirus</i>	0	2 (1,4 %)	—	—
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0	1 (0,7 %)	—	—
<i>Cedecea neteri</i> + <i>Candida krusei</i>	0	1 (0,7 %)	—	—
<i>E. cloacae</i>	0	1 (0,7 %)	—	—
<i>P. aeruginosa</i>	0	1 (0,7 %)	—	—
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0	1 (0,7 %)	—	—
<i>S. enteritidis</i> + <i>Candida glabrata</i> + <i>Pneumocystis jirovecii</i> + <i>Cytomegalovirus</i>	0	1 (0,7 %)	—	—
Неустановленная Гр+ флора	6 (7,0 %)	38 (27,5 %)	12,916	< 0,001*
Неустановленная Гр– флора	10 (11,6 %)	18 (13,0 %)	0,011	0,918*
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса; ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2 × 2.				

При проведении иммунохроматографического теста с определением антигена *Str. pneumonia* в моче в 1-й группе выявлен положительный результат у 7 (8,1 %), а во 2-й группе у 34 (24,6 %) больных ВИЧ-инфекцией ($\chi^2 = 8,572$; p = 0,004 с поправкой Йетсена).

Проанализирована частота выявления этиологически значимого

микроорганизма в мокроте в зависимости от длительности нахождения в общесоматическом стационаре больного ВИЧ-инфекцией, из которого он в дальнейшем был переведен в инфекционный стационар. В основной группе из 10 больных, переведенных из других стационаров, у 90 % выявлен пневмопатоген *K. pneumoniae* как в моно, так и в сочетании с другой бактериальной флорой. В группе больных ВИЧ-инфекцией без наркологического анамнеза из 23 переведенных пациентов у 21 (91,3 %) была выявлена грамотрицательная микрофлора: у двух больных – *P. aeruginosa*, у одного – *Acinetobacter baumannii* и у 18 – *K. pneumoniae*, преимущественно в сочетании с различными возбудителями оппортунистических заболеваний легких (*Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cytomegalovirus*). Нахождение больных ВИЧ-инфекцией в других стационарах было по Мс 4 дня, что могло повлиять на микробный пейзаж мокроты и вызвать пневмонию.

Микробный пейзаж изученных биотопов был представлен, по существу, условно-патогенными микроорганизмами: в 54 (62,8 %) и в 42 (30,8 %) ($\chi^2 = 21,855$; $p < 0,001$) в 1-й и 2-й группах сравнения соответственно. Микозно-бактериальный пейзаж наблюдался у 15 (17,4 %) и 26 (19,1 %) ($\chi^2 = 0,098$; $p = 0,754$), а вирусно-бактериальный и вирусно-микозно-бактериальный – у 1 (1,2 %) и 11 (8,1 %) ($\chi^2 = 4,942$; $p = 0,027$) больных ВИЧ-инфекцией в изученных группах. При переводе больных ВИЧ-инфекцией из других стационаров у 81,8 % пациентов выявлена грамотрицательная нозокомиальная флора.

4.2 Определение маркеров неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальным поражением легких в зависимости от наркологического анамнеза

Проведена оценка исхода у пациентов в группах сравнения в период ближайшего и отдаленного катамнеза после перенесенной внебольничной пневмонии. Благоприятным считался исход с положительной динамикой и отсутствие пациента в списках умерших в течение 2-х лет. Летальный исход

расценивался как смерть в течение 2-х месяцев от момента госпитализации с бактериальной пневмонией, что связано с прогрессированием или осложнениями инфекций нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией.

Так в группах исследования летальный исход в течение 2-х месяцев от момента регистрации бактериальной пневмонии на фоне ВИЧ-инфекции наблюдался у каждого четвертого ПИН – 28,2 % против 15,0 % во 2-й группе ($p = 0,034$). В течение последующих 2-х лет после проанализированного эпизода инфекции нижних дыхательных путей умерло 23,1 % пациентов в 1-й группе и 19,6 % во 2-й группе обследования ($p > 0,05$). Развитие благоприятного исхода (в течение 2-лет) чаще наблюдалось у ВИЧ-инфицированных пациентов без факта ПИН после перенесенного бактериального поражения легких в 63,8 % случаев против 48,7 % у больных ВИЧ-инфекцией ПИН ($p = 0,035$) (Таблица 27).

Таблица 27 – Исходы у пациентов в группах сравнения, абс., %

Исход	1-я группа (n = 78)	2-я группа (n = 127)	χ^2	p
Благоприятный	38 (48,7 %)	81 (63,8 %)	4,479	0,035
Летальный	40 (51,3 %)	44 (34,6 %)		
- до 2 мес.	22 (28,2 %)	19 (15,0 %)	4,502	0,034
- до 24 мес.	18 (23,1 %)	25 (19,6 %)	0,162	0,688

В течение 2 лет несколько больных умерло, и смерть не была связана с прогрессированием ВИЧ-инфекции: передозировка (3 и 0 в 1-й и 2-й группах сравнения соответственно), суицид (2 и 2 в 1-й и 2-й группах сравнения соответственно), насильственная смерть (1 и 2 в 1-й и 2-й группах сравнения соответственно), дорожно-транспортное происшествие (1 и 4 в 1-й и 2-й группах сравнения соответственно), алкоголизм, цирроз печени (1 и 3, в 1-й и 2-й группах сравнения соответственно).

Проанализировали связь с исходом и результатами микробиологического исследования. При регистрации грамположительной изолированной микрофлоры в мокроте ВИЧ-инфицированных пациентов в 1-й группе благоприятным исход

был у 87,5 % и 90,9 % в 1-й и 2-й группах исследования ($p = 0,761$). При выявлении грамотрицательной флоры частота регистрации исхода была примерно одинаковой, как благоприятной, так и неблагоприятной в изучаемые периоды в обеих группах исследования ($p > 0,05$). Наличие микст инфекции чаще приводило к летальным исходам. При сочетании грамположительной и грамотрицательной микрофлоры в мокроте у 9,3 % больных ВИЧ-инфекцией ПИН привело к развитию неблагоприятного исхода в течение 2-х месяцев. При выявлении бактериально-микозной микрофлоры благоприятным был исход у каждого второго больного ВИЧ-инфекцией во 2-й группе обследования (69,2 %; $p < 0,001$), а развитие летального исхода наблюдалось чаще в группе больных ВИЧ-инфекцией ПИН у 46,7 % ($p = 0,032$) (Таблица 28).

Таблица 28 – Данные сравнения исхода и результатов микробиологического исследования мокроты у ВИЧ-инфицированных пациентов с бактериальной ко-инфекцией нижних дыхательных путей, абс., %

Грамположительная микрофлора				
Исход	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 11)	χ^2	p
Благоприятный	28 (87,5 %)	10 (90,9 %)	0,093	0,761
Неблагоприятный до 2 мес.	2 (6,3 %)	0	—	—
Неблагоприятный до 2 лет	2 (6,3 %)	1 (9,1 %)	1,0	0,757**
Грамотрицательная микрофлора				
Исход	1-я группа (n = 11)	2-я группа (n = 25)	χ^2	p
Благоприятный	7 (63,6 %)	13 (52,0 %)	0,08	0,778*
Неблагоприятный до 2 мес.	2 (18,2 %)	6 (24,0 %)	0,002	0,962**
Неблагоприятный до 2 лет	2 (18,2 %)	6 (24,0 %)	0,002	0,962**
Сочетание грамположительной и грамотрицательной микрофлоры				
Исход	1-я группа (n = 11)	2-я группа (n = 6)	χ^2	p
Благоприятный	1 (9,1 %)	3 (50,0 %)	1,695	0,193**
Неблагоприятный до 2 мес.	8 (72,7 %)	0	—	—
Неблагоприятный до 2 лет	2 (18,2 %)	3 (50,0 %)	0,28	0,174**

Продолжение таблицы 28

Бактериально-микозная микрофлора				
Исход	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 26)	χ^2	p
Благоприятный	2 (13,3 %)	18 (69,2 %)	0,000	0,002**
Неблагоприятный до 2 мес.	7 (46,7 %)	3 (11,5 %)	0,02	0,032**
Неблагоприятный до 2 лет	6 (40,0 %)	5 (19,2 %)	0,271	0,281**
Вирусно- бактериальная и вирусно-микозно-бактериальная микрофлора				
Исход	1-я группа (n = 1)	2-я группа (n = 11)	χ^2	p
Благоприятный	0	1 (9,1 %)	—	—
Неблагоприятный до 2 мес.	1 (100,0 %)	10 (90,9 %)		
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса; ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 .				

Выше изложенные данные подтверждены результатами корреляционного анализа. На благоприятный исход лечения в стационаре бактериальной пневмонии в изучаемых группах больных ВИЧ-инфекцией оказывали умеренную силу ($r = 0,3819$; $p < 0,000$) выявленный грамположительный пейзаж мокроты или БАЛ.

На развитие неблагоприятного исхода в течение первых двух месяцев от начала развития бактериальной ко-инфекции нижних дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных пациентов оказывали со средней силой влияния – наличие у больного токсического гепатита ($r = 0,546$; $p < 0,000$), цирроза печени независимо от наличия признаков портальной гипертензии ($r = 0,511$; $p < 0,000$), с умеренной силой влияния – пристрастие к ПИН ($r = 0,2612$; $p = 0,002$), сочетание бактериальной флоры с вирусами или грибами ($r = 0,2722$; $p = 0,001$), при этом, как только в микробной ассоциации мокроты выявлялись вирусы (по результатам исследования мокроты или БАЛ при выявлении пневмонии), вероятность развития летального исхода увеличивалась (умеренная сила $r = 0,372$; $p < 0,000$).

При анализе длительного катамнеза на развитие неблагоприятного исхода в течение 2 лет от момента выписки из стационара по поводу бактериальной пневмонии влияние средней силы оказывали хронические вирусные заболевания печени (гепатит В, С, Д и их сочетание) ($r = 0,504$; $p < 0,000$), цирроз печени

($r = 0,501$; $p < 0,000$) и оппортунистические заболевания ($r = 0,502$; $p < 0,000$), при этом ни микроорганизмы ($r = 0,0987$; $p = 0,142$), ни наркологический анамнез (при условии отказа от ПИН) ($r = 0,0549$; $p = 0,416$) влияния не оказывали.

Таким образом, бактериальная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией протекала типично с превалированием интоксикационного синдрома, при этом основной симптом пневмонии – лихорадка – отсутствовала у 10 % пациентов с ВИЧ-инфекцией ПИН и у 15 %, не являющихся ПИН. Симптомы поражения бронхолегочной системы наблюдались более чем у половины пациентов (67,4 % и 65,2 %), однако встречались жалобы, не связанные с инфекционным поражением нижних дыхательных путей – 51 (59,3 %) и 88 (63,8 %) ($p = 0,503$) в группах сравнения у больных ВИЧ-инфекцией, являющихся ПИН и без наркологического анамнеза, соответственно.

Коморбидные состояния у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальными пневмониями, являющихся ПИН, наблюдались в 100 % случаев, а в группе больных ВИЧ с бактериальной пневмонией и без наркологического анамнеза – в 81,2 % ($p < 0,001$).

У больных ВИЧ-инфекцией ПИН с бактериальной пневмонией рентгенологическая картина более агрессивна (деструкция в легочной ткани у 34,9 %; $p < 0,001$) с увеличением площади поражения (43,0 %; $p < 0,001$) через 14 дней лечения, воспалительные изменения в крови на фоне антибактериальной терапии сохранялись более 2 недель (СОЭ – по Ме 43,5 мм/час ($p = 0,04$); палочкоядерный сдвиг – до 5 % по Ме ($p = 0,01$)).

Сопутствующая патология и спектр микробного пейзажа мокроты или БАЛ определяли исход у больного ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией на ближайшие 2 месяца от момента выявления ко-инфекции легких.

Резюме

Больные ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией в зависимости от наличия наркологического анамнеза с учетом особенностей клинического течения (интоксикационный синдром, мультиорганность поражения, коморбидные состояния), лабораторных (сохранение провоспалительной

активности в общем анализе крови), рентгенологических (наличие полостей распада в легких, увеличение площади поражения через 14 дней антибактериальной, противовирусной, дезинтоксикационной терапии) и микробиологических (выявление микробного спектра изолятов) данных нуждаются в индивидуальном дифференцированном подходе клиницистов. В связи с этим необходимо создание доступной прогностической модели для пациентов с ВИЧ-инфекцией, поступивших на госпитализацию в стационар по поводу бактериальной пневмонии.

ГЛАВА 5 МОНИТОРИНГ ОППОРТУНИСТИЧЕСКОЙ МИКРОФЛОРЫ ПРИ ВТОРИЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

5.1 Анализ инфекций нижних дыхательных путей с изучением микробного пейзажа исследуемого материала у ВИЧ-инфицированных пациентов

Для решения третьей задачи проведен анализ микробного пейзажа у больных ВИЧ-инфекцией, проходивших лечение в стационаре БУЗОО «ИКБ № 1 имени Далматова Д. М.» за 7-летний период наблюдения ($n = 2\,928$) с 01.01.2012 по 01.01.2019 гг.

В БУЗОО «ИКБ № 1 имени Далматова Д. М.» пациенты чаще поступали по направлению из БУЗОО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» – 917 (31,3 %), либо переводом из других лечебных учреждений при затяжном течении, трудно дифференцируемой патологии или низкоэффективном лечении – 1 495 (51,1 %). В иных случаях – 469 (16,0 %) – больных доставляли по скорой медицинской помощи в связи с ухудшением состояния. Оставшиеся 47 (1,6 %) ЛЖВ госпитализированы при самообращении.

Из всех госпитализированных ЛЖВ с инфекционной патологией нижних дыхательных путей (ИНДП) было 879 (30,0 %) (Таблица 29). Туберкулез органов дыхания, несомненно, встречается довольно часто у больных ВИЧ-инфекцией. В нашем исследовании он был выявлен у 363 (12,4 %) пациентов. Из неспецифических ИНДП наиболее часто встречалась бактериальная пневмония – 216 (7,4 %). Подтвержденная пневмоцистная пневмония наблюдалась у 106 (3,6 %) ВИЧ-инфицированных, а ЦМВ-пневмония только у 15 (0,5 %). Микозная пневмония подтверждена у 17 (0,6 %) больных. В 15 случаях (0,5 %) пневмония была вызвана *Cryptococcus neoformans*.

Таблица 29 – Характеристика ВИЧ-инфицированных больных по нозологии инфекций нижних дыхательных путей, в период с 2012 по 2018 год

Признак	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Итого: абс. (%)
Всего пролечено больных	271	313	408	445	489	500	502	2 928 (100,0)
Из них выявлена следующая инфекционная патология:								
Туберкулез органов дыхания	29	25	47	54	69	61	78	363 (12,4 ± 0,6)
Бактериальная пневмония	12	21	22	29	45	49	38	216 (7,4 ± 0,5)
Сепсис (вкл. пневмонию)	14	15	9	2	9	16	21	86 (2,9 ± 0,3)
Пневмоцистная пневмония	2	3	6	16	27	18	34	106 (3,6±0,4)
ЦМВ-инфекция (ЦМВ-пневмония)	0	0	2	3	2	1	7	15 (0,5 ± 0,1)
Генерализованный криптококкоз с поражением легких	3	1	1	0	4	3	5	17 (0,6 ± 0,1)
Пневмония неуточненная	8	16	15	7	11	8	11	76 (2,6 ± 0,3)
Всего ИНДП:	68	81	102	111	167	156	194	879 (30,0 ± 0,8)

В двух случаях (0,06 ± 0,1) % на аутопсии описано поражение легких грибами рода *Candida krusei*. В 2016 г. зарегистрирован случай (0,03 ± 0,03) % аспергиллезного поражения легочной ткани у больного ВИЧ-инфекцией. Пневмония неуточненной этиологии регистрировалась в инфекционном отделении у 76 (2,6 % ± 0,3 %) больных ВИЧ-инфекцией.

Среди пациентов с ИНДП преобладали лица мужского пола (80,1 ± 1,4) % (704), женщин было (19,9 ± 1,4) % (175). Средний возраст мужчин в группе обследования составил (37,1 ± 7,2) лет, женщин – (31,9 ± 3,3) лет. Средний срок

от момента выявления ВИЧ-инфекции до госпитализации в стационар составил $(2,8 \pm 1,3)$ лет.

При анализе больных ВИЧ-инфекцией установлены следующие клинико-патогенетические варианты заболевания в соответствии с классификацией В. И. Покровского 2001 г. [17; 18]. Наиболее часто ИНДП встречались у пациентов с 4Б (357 (40,6 % $\pm$ 1,7 %), 4А (249 (28,3 % $\pm$ 1,5 %) и 4В (210 (23,9 % $\pm$ 1,4 %) стадиями ВИЧ-инфекции. Реже зарегистрированы стадии 2Б – у 9 (1,0 % $\pm$ 0,3 %) больных, 3 – у 36 (4,1 % $\pm$ 0,7 %), 2В – у 18 (2,04 % $\pm$ 0,5 %) ВИЧ-инфицированных. Уровень CD4+ лимфоцитов в группе обследования составил $(88,89 \pm 32,1)$ кл/мкл, а вирусная нагрузка РНК ВИЧ – $(804\ 112 \pm 11\ 730,7)$ копий/мл крови.

Проанализировали летальные исходы у пациентов с ИНДП ($n = 516$), исключая группу больных с верифицированным туберкулезом, которые переведены в специализированное медицинское учреждение. Всего в течение 7 лет зарегистрировано 134 неблагоприятных исхода у больных ВИЧ-инфекцией с ИНДП. У пациентов с бактериальными пневмониями отмечено 75 (56,0 % $\pm$ 4,3 %) летальных исходов, у больных с пневмоцистной пневмонией – 33 (24,6 % $\pm$ 3,7 %). Поражение легочной ткани, вызванное *Cryptococcus neoformans* и *Candida krusei*, привело к смертельному исходу у 11 (8,2 % $\pm$ 2,4 %), а ЦМВ-инфекцией с развитием пневмонии – у 15 (11,2 % $\pm$ 2,7 %) больных ВИЧ-инфекцией (Таблица 30).

Летальность при бактериальной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией составила 34,7 %, при пневмоцистной пневмонии – 31,1 %, при ЦМВ-пневмонии – 100,0 %, при криптококкозе и кандидозе легочной ткани – 64,7 %. Общая летальность при ИНДП в инфекционном отделении у больных ВИЧ-инфекцией составила 15,2 %. Смерть больных наступала при явлениях прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности в результате тотального или субтотального поражения легких на фоне глубокого иммунодефицита при отсутствии АРТ.

Таблица 30 – Характеристика летальных случаев у больных ВИЧ-инфекцией по нозологии инфекций нижних дыхательных путей, в период с 2012 по 2018 год

Год Нозология	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Итого: абс. (%)
Бактериальная пневмония	4	9	3	17	11	13	18	75 (56,0 ± 4,3)
Пневмоцистная пневмония	3	4	3	7	6	4	6	33 (24,6 ± 3,7)
ЦМВ-инфекция (ЦМВ-пневмония)	0	1	2	1	1	3	7	15 (11,2 ± 2,7)
Генерализованный микоз с поражением легких	1	1	1	0	1	2	5	11 (8,2 ± 2,4)
Всего ИНДП:	8 [^]	15 [^]	9 [^]	25 [^]	19 [^]	22 [^]	36 [^]	134 (100,0)
Примечание: [^] – всего умерло больных в указанный год.								

Проведен анализ микробиологического исследования мокроты и другого материала в группе пациентов с бактериальной пневмонией. Из проанализированных 684 результатов микробиологическое исследование мокроты проведено в 619 (90,4 % ± 0,6 %) случаях, бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) – в 139 (20,3 % ± 0,5 %), плеврального экссудата – в 2 (0,3 % ± 0,2 %) случаях. Роста микрофлоры при исследовании мокроты не было выявлено в 65 (9,5 % ± 0,8 %) образцах.

Грамположительные кокки зарегистрированы в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией с пневмонией в 303 случаях (48,9 % ± 1,9 %). Группа стафилококков состоит из 27 бактерий и представлена как патогенными, так и условно-патогенными микроорганизмами. Рост *St. aureus* определялся в 77 (12,4 % ± 1,2 %) случаях (Таблица 31).

Таблица 31 – Структура родового и видового состава микроорганизмов выявленных в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией с ИНДП (n = 619), абс. (%)

Возбудитель	Степень разведения		Частота выявления, абс (%)
	Min КОЕ/мл	Max КОЕ/мл	
Грамположительные кокки			303 (48,9 ± 1,9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 ³	10 ⁸	77 (12,4 ± 1,2)
<i>Staphylococcus ssp. (S.epidermidis, S.haemoliticus)</i>	10 ⁶	10 ⁷	5 (0,8 ± 0,3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10 ⁴	10 ⁸	9 (1,5 ± 0,5)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 ⁶	10 ⁹	19 (3,1 ± 0,2)
<i>Streptococcus gr.viridans</i>	10 ³	10 ⁹	193 (31,2 ± 1,8)
Неферментирующие грамотрицательные бактерии:			21 (3,4 ± 0,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁴	10 ⁷	20 (3,2 ± 0,7)
<i>Acinetobacter spp. (A.iwoffii)</i>	10 ⁶	—	1 (0,2 ± 0,2)
Ферментирующие грамотрицательные палочки семейство <i>Enterobacteriaceae</i> :			69 (11,1 ± 1,1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁴	10 ⁸	12 (1,9 ± 0,5)
<i>Escherichia coli</i>	10 ⁴	10 ⁶	7 (1,1 ± 0,4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 ²	10 ⁸	44 (7,1 ± 1,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	10 ⁴	10 ⁵	2 (0,3 ± 0,2)
<i>Salmonella enteritidis</i>	10 ⁵	10 ⁵	2 (0,3 ± 0,2)
<i>Proteus vulgaris</i>	10 ⁴	10 ⁶	2 (0,3 ± 0,2)

Staphylococcus epidermidis обнаружен в мокроте в 10⁶ КОЕ/мл у 2 (0,3 % ± 0,2 %) ВИЧ-инфицированных больных с внебольничной пневмонией. У этих же больных в дальнейшем установлен ангиогенный сепсис. *St. haemoliticus* выявлен у 3 (0,5 % ± 0,2 %) пациентов в количестве 10⁷ КОЕ/мл.

Стрептококк относится к грамположительным не спорообразующим бактериям с многочисленными видами. В нашем исследовании *Str. pyogenes* выделен в мокроте у 9 (1,5 % ± 0,5 %) больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний 4Б прогрессирования, на фоне отсутствия АРТ

с подтвержденной внебольничной пневмонией, тяжелым течением *Str. pneumoniae* выявлен в 19 случаях (3,1 % $\pm$ 0,2 %).

Наиболее частой находкой при исследовании мокроты у 193 (31,2 % $\pm$ 1,8 %) больных ВИЧ-инфекцией явились *Streptococcus gr. viridans* в различных разведениях (чаще от 10^3 до 10^9 КОЕ/мл), которые, как известно, являются симбионтами микрофлоры верхних дыхательных путей.

Pseudomonas aeruginosa определялась в мокроте больных ВИЧ-инфекцией с внебольничной двусторонней пневмонией, которые были переведены на долечивание из других стационаров. *Enterococcus faecalis* является представителем нормальной микрофлоры кишечника человека, он выявлен у (1,9 $\pm$ 0,5) % больных ВИЧ-инфекцией с признаками ИНДП.

Кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань, крупная составляющая лимфоидной системы, является основным местом синтеза ВИЧ, что приводит к её истощению, в первую очередь, CD4⁺ Т-клеток, т. е. CD4⁺ экспрессирующих Т-клеток, расположенных в собственной пластинке слизистой оболочки, взаимодействующих с антигенами и микробными телами.

В нашем исследовании клебсиеллезная пневмония подтверждена у 44 (7,1 % $\pm$ 1,0 %) больных. Выделение в мокроте *Escherichia coli* наблюдалось у 7 (1,1 % $\pm$ 0,4 %), а *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris* и *Salmonella enteritidis* – в единичных случаях у (0,3 $\pm$ 0,2) % больных ВИЧ-инфекцией, в стадии вторичных заболеваний 4А-4Б, с внебольничной пневмонией (см. таблицу 31).

При исследовании мокроты встречалась ассоциация патогенных микроорганизмов (23,8 %). Как видно из табличных данных наиболее часто ассоциация в материале встречалась в сочетании со *St. aureus* у ВИЧ-инфицированных пациентов (Таблица 32).

Таблица 32 – Микробные ассоциации, выявленные в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией с ИНДП (n = 619), абс. (%)

Возбудитель	Частота выявления, абс (%)
<i>St. aureus</i> + <i>Str. viridans</i>	44 (7,1 ± 0,6)
<i>St. aureus</i> + <i>Ps. aeruginosa</i>	17 (2,8 ± 0,4)
<i>St. aureus</i> + <i>Str. pyogenes</i>	7 (1,2 ± 0,4)
<i>St. aureus</i> + <i>S. enteritidis</i>	2 (0,3 ± 0,2)
<i>St. aureus</i> + <i>Enterobacter cloacae</i>	10 (1,6 ± 0,2)
<i>Klebsiella pneumonia</i> + <i>Str. viridans</i>	48 (7,8 ± 0,3)
<i>Klebsiella pneumonia</i> + <i>Enterococcus faecalis</i>	13 (2,1 ± 0,2)
<i>Klebsiella pneumonia</i> + <i>St. haemolyticus</i>	3 (0,5 ± 0,3)
<i>Ps. aeruginosa</i> + <i>Str. viridans</i>	3 (0,5 ± 0,3)

При невозможности исследования мокроты (тяжесть состояния пациента, нет кашлевого рефлекса и др.) проводилось исследование бронхоальвеолярного лаважа (n = 139). Верифицированы следующие микроорганизмы: *K. pneumoniae* – у 31 (22,3 % ± 3,5 %), *P. aeruginosa* – у 8 (5,8 % ± 2,0 %), *Str. pyogenes* – у 19 (13,7 % ± 2,9 %), *E. faecalis* – у 10 (7,2 % ± 2,2 %) и *E. coli* у 11 (7,9 % ± 2,3 %) больных ВИЧ-инфекцией с ИНДП. *St. aureus* у 48 (34,5 ± 4,0%), *Enterobacter cloacae* 12 (8,6 % ± 2,4 %) больных. *Str. viridans* сочетался с другой бактериальной микрофлорой в 58 (41,7 % ± 4,2 %) изолятах. Бактериальная грамположительная монокультура была выявлена у 23 (16,5 %), грамотрицательная монокультура – у 16 (11,5 %), двухкомпонентная микробная ассоциация у 24 – (17,3 %), трехкомпонентная – у 19 (13,7 %), грибково-бактериальная у – 57 (41,0 %) больных ВИЧ-инфекцией.

При микробиологическом исследовании плеврального экссудата (n = 2) выделены культуры *Salmonella enteritidis* и *K. pneumoniae* (50,0 % ± 35,4 %). Примечательно указать, что у одной пациентки с выявлением *Salmonella enteritidis* в

мокроте и плевральной жидкости, а у другой – в мокроте и крови, диагностирован сальмонеллезный сепсис, закончившийся летально в обоих случаях.

При проведении иммунохроматографического теста с определением антигена *Str. pneumonia* в моче положительные результаты наблюдались в 74 (12,0 %) случаях.

Грибы рода *Candida* представлены 17 видами и являются частью микрофлоры кожи, слизистых, кишечника и др. Размножение микроорганизма зависит от степени иммунодефицита и считается, что при снижении CD4+ лимфоцитов ниже 200 часто развиваются кандидозный стоматит, грибковое поражение кожи. Чем ниже уровень CD+ лимфоцитов, тем массивнее колонизация, что является правилом и для размножения всех других микроорганизмов.

При исследовании мокроты *C. albicans* была выявлена у 391 (63,2 % ± 1,9 %), от единичных колоний – 2 колонии – до массивного роста, *C. krusei* – у 75 (12,1 % ± 1,3 %) (от единичного роста до 10⁹), *C. glabrata* – у 21 (3,4 % ± 0,7 %), *C. tropicalis* – у 3 (0,5 % ± 0,3 %) (10⁴–10⁵ КОЕ/мл) больных ВИЧ-инфекцией с клиническими признаками внебольничной пневмонии (Таблица 33).

Таблица 33 – Структура родового и видового состава грибов, выявленных в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией с ИНДП (n = 619), абс. (%)

Возбудитель	Степень разведения		Частота выявления, абс (%)
	Min КОЕ/мл	Max КОЕ/мл	
Грибы рода <i>Candida</i>			490 (79,2 ± 1,6)
<i>Cand. albicans</i>	2 колонии	10 ⁸	391 (63,2 ± 1,9)
<i>Cand. krusei</i>	ед. рост	10 ⁹	75 (12,1 ± 1,3)
<i>Cand. glabrata</i>	10 ³	10 ⁸	21 (3,4 ± 0,7)
<i>Cand. tropicalis</i>	10 ⁴	10 ⁵	3 (0,5 ± 0,3)

Продолжение таблицы 33

Возбудитель	Степень разведения		Частота выявления, абс (%)
	Min КОЕ/мл	Max КОЕ/мл	
Грибы рода <i>Cryptococcus</i>			
<i>Cryptococcus neoformans</i> (подтвержденные ПЦР)	10 ⁴	10 ⁵	15 (2,4 ± 0,4)
Плесневые грибы			
Плесневые грибы	—	массивный рост	3 (0,5 ± 0,3)

Дрожжеподобные грибы рода *Cryptococcus* у иммунокомпрометированных лиц могут стать причиной различных оппортунистических инфекций, из которых наиболее тяжелой является криптококковый менингит [202]. Дрожжеподобные грибы рода *Cryptococcus neoformans* выявлены в мокроте у 15 ($2,4 \pm 0,4$) больных. В дальнейшем методом ПЦР диагностики проведено исследование мокроты, крови и ликвора, которое подтвердило развитие генерализованного криптококкоза, в том числе с поражением легочной ткани.

Микробный пейзаж изученных биотопов у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией представлен бактериально-грибковой ассоциацией в 67,8 %. Для определения этиологической значимости грибов рода *Candida* проведен также количественный учет изолятов из зева и носа у пациентов.

Грибы рода *Candida* из зева получены у 520 ($76,0 \% \pm 1,6 \%$) пациентов, при этом в 20 ($3,9 \% \pm 0,8 \%$) случаях у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией в мокроте грибов обнаружено не было. Рост грибов рода *Candida* на питательной среде составлял от единичных колоний до 10^4 КОЕ/мл при норме 10^1 – 10^3 КОЕ/мл.

В 500 ($73,1 \% \pm 1,7 \%$) изолятах определялись грибы рода *Candida* как в зеве, так и в мокроте. Проведена сортировка результатов и выделена группа с наличием только грибов рода *Candida* без других микроорганизмов в количестве 288 ($42,1 \% \pm 1,9 \%$). Массивный рост грибов рода *Candida* (от 10^6 и выше

КОЕ/мл) зарегистрирован у каждого второго больного ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией (156; 54,2 % $\pm$ 2,9 %).

На выявление микробной микрофлоры в мокроте при проведении корреляционного анализа среднее влияние оказывала ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний (4А, 4Б, 4В) ($r = 0,588$; $p < 0,000$), и умеренное влияние – курение ($r = 0,444$; $p < 0,000$) у больных с ИНДП. Регистрация микробно-микозной флоры в исследуемом материале зависела от уровня вирусной нагрузки РНК ВИЧ в крови больных при Ме значении ($304\ 112 \pm 1\ 730,7$) копий/мл крови (умеренная сила $r = 0,267$; $p < 0,000$).

Таким образом, ИНДП встречались у каждого третьего больного ВИЧ-инфекцией (30,0 %), обратившегося в инфекционный стационар за медицинской помощью, с превалированием бактериального поражения респираторного тракта (24,5 %) и летальностью 34,7 %.

У больных ВИЧ-инфекцией с пневмонией при посеве мокроты высевалась условно-патогенная микрофлора (85,2 %), что зависело от клинической стадии ВИЧ-инфекции и курения. Микробно-микозные ассоциации встречались у 67,8 % пациентов, регистрация которых зависела от уровня РНК ВИЧ в крови больных.

При заборе мокроты на микрофлору у пациентов с ВИЧ-инфекцией необходимо проводить одновременно мазок из зева на грибы рода *Candida* с последующим сопоставлением клинико-рентгенологической картины пневмонии.

У всех больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на ИНДП необходимо в первые сутки госпитализации проводить исследование мокроты на микрофлору, а в сложных ситуациях провести забор бронхоальвеолярного лаважа, что повысит качество микробиологического результата исследования и повлияет на выбор дальнейшей тактики ведения и лечения больных.

Разнообразие возбудителей в биологических материалах у ВИЧ-инфицированных пациентов диктует проведение дальнейших научных исследований для разработки алгоритмов диагностики и лечения ИНДП.

5.2 Роль *Streptococcus gr. viridans* в развитии внебольничной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией

У больных ВИЧ-инфекцией с пневмонией выявление *Str. viridans* в диагностическом материале отмечено достаточно часто ($n = 193$). Ретроспективно проанализированы клинические данные, показатели иммунного статуса и наличие указанного микроорганизма в мокроте при развитии пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных. Выделено 4 группы больных ВИЧ-инфекцией: 1 – группа ЛЖВ с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии и наличием в мокроте *Str. viridans* в сочетании с другой бактериальной флорой ($n = 25$) (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*); 2 – группа больных с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии и наличием в мокроте монокультуры *Str. viridans* без другой бактериальной флоры (основная) ($n = 114$); 3 – группа пациентов с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии и наличием в мокроте двухкомпонентной микробной ассоциации *Str. viridans* и *Mycobacterium tuberculosis* ($n = 19$); 4 – группа больных без наличия клинико-рентгенологических признаков пневмонии и обнаружением в мокроте *Str. viridans* ($n = 35$). По Мe возраст в 1-й группе составил 34 года, во 2-й – 36 лет, в 3-й и в 4-й группах – 32 года ($H = 20,633$; $p = 0,0001$).

У больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения при рентгенологическом обследовании ОГК выявлены следующие изменения (исключая 4-ю, где не было никаких изменений, не было клиники пневмонии) (Таблица 34).

Таблица 34 – Данные рентгенологического обследования ОГК в группах сравнения больных ВИЧ-инфекцией с ИНДП, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 114)	3-я группа (n = 19)	χ^2	p
Не было изменений	2 (8,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	10,776	0,005
Справа, верхняя доля	1 (4,0 %)	2 (1,8 %)	0 (0,0 %)	0,973	0,615
Справа, средняя доля	0 (0,0 %)	5 (4,4 %)	5 (26,3 %)	15,21	< 0,001
Справа, нижняя доля	4 (16,0 %)	11 (9,6 %)	0 (0,0 %)	3,228	0,2
Справа, средняя и нижняя доли	1 (4,0 %)	4 (3,5 %)	0 (0,0 %)	0,722	0,698
Слева, верхняя доля	1 (4,0 %)	7 (6,1 %)	8 (42,1 %)	46,17	< 0,001
Слева, нижняя доля	3 (12,0 %)	37 (32,5 %)	1 (5,3 %)	9,275	0,01
Слева, верхняя и нижняя доли	1 (4,0 %)	12(10,5 %)	0 (0,0 %)	3,093	0,214
Двустороннее, нижнедолевое поражение	7 (28,0 %)	32 (28,1 %)	0 (0,0 %)	24,98	< 0,001
Двустороннее полисегментарное поражение	5 (20,0 %)	4 (3,5 %)	6 (31,6 %)	18,75	< 0,001
Гидроторакс	4 (16,0 %)	29 (25,4 %)	5 (26,3 %)	5,991	0,589

В 1-й группе на рентгенограмме встречалось двустороннее нижнедолевое (28,0 %) и полисегментарное (20,0 %) поражение легких. У пациентов во 2-й группе с изолированным выявлением *Str. viridans* часто встречалось нижнедолевое поражение: правостороннее – у 9,6 %, левостороннее – у 32,5 %, двустороннее – у 28,1 %. В 3-й группе определялись изменения в средней доле справа (26,3 %), в верхней доле слева (42,1 %) и двустороннее полисегментарное (31,6 %). Гидроторакс встречался у каждого четвертого во 2-й и 3-й группах (см. таблицу 34).

У части больных ВИЧ-инфекцией встречались вторичные заболевания. Кандидоз ротоглотки выявлен у пациентов в каждой группе, но чаще всего он регистрировался у больных в 3-й группе у 73,7 % (p = 0,004) (Таблица 35).

Таблица 35 – Характеристика вторичных/оппортунистических заболеваний на момент госпитализации в стационар у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 114)	3-я группа (n = 19)	4-я группа (n = 35)	χ^2	p
Кандидоз ротоглотки	9 (36,0 %)	34 (29,8 %)	14 (73,7 %)	12 (34,3 %)	13,679	0,004
Герпетический дерматит	0 (0,0 %)	2 (1,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1,4	0,706
Кандидоз ротоглотки + кандидоз кишечника	3 (12,0 %)	20 (17,5 %)	7 (36,8 %)	3 (8,6 %)	7,495	0,058
Кандидоз ротоглотки + кандидоз кишечника + герпетический дерматит	0 (0,0 %)	2 (1,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1,4	0,706
Кандидоз ротоглотки + токсоплазмоз головного мозга	0 (0,0 %)	12 (10,5 %)	14 (73,7 %)	0 (0,0 %)	69,28	< 0,001
Пневмоцистная пневмония	0 (0,0 %)	14 (12,2 %)	8 (42,1 %)	0 (0,0 %)	25,545	< 0,001
Нет вторичных заболеваний	13 (52,0 %)	34 (29,8 %)	0 (0,0 %)	20 (57,1 %)	22,37	< 0,001

Пневмоцистная пневмония диагностирована во 2-й и 3-й группах ($p < 0,001$) сравнения. Кандидоз ротоглотки с сочетанием токсоплазмоза головного мозга наблюдался у 73,7 % в 3-й группе ($p < 0,001$). Не было вторичных заболеваний у каждого второго пациентов в 1-й группе (52,0 %) и 4-й (57,1 %) ($p < 0,001$) (см. таблицу 35).

По данным иммунограммы у больных ВИЧ-инфекцией в 1-й группе количество CD4+ лимфоцитов составило по Ме 220 кл/мкл; во 2-й – 150 кл/мкл. В группе с выявленным туберкулезным поражением легких количество CD4+ лимфоцитов было наименьшим – Ме 30 кл/мкл, а в 4-й группе – 180 кл/мкл ($H = 11,083$; $p = 0,011$). Вирусная нагрузка по Ме в 1-й группе составила 98 117 копий/мл, во 2-й – 191 668,5 копий/мл, в 3-й – 192 425 копий/мл, в 4-й – 190 912 копий/мл ($H = 4,673$; $p = 0,19$) (Рисунок 18).

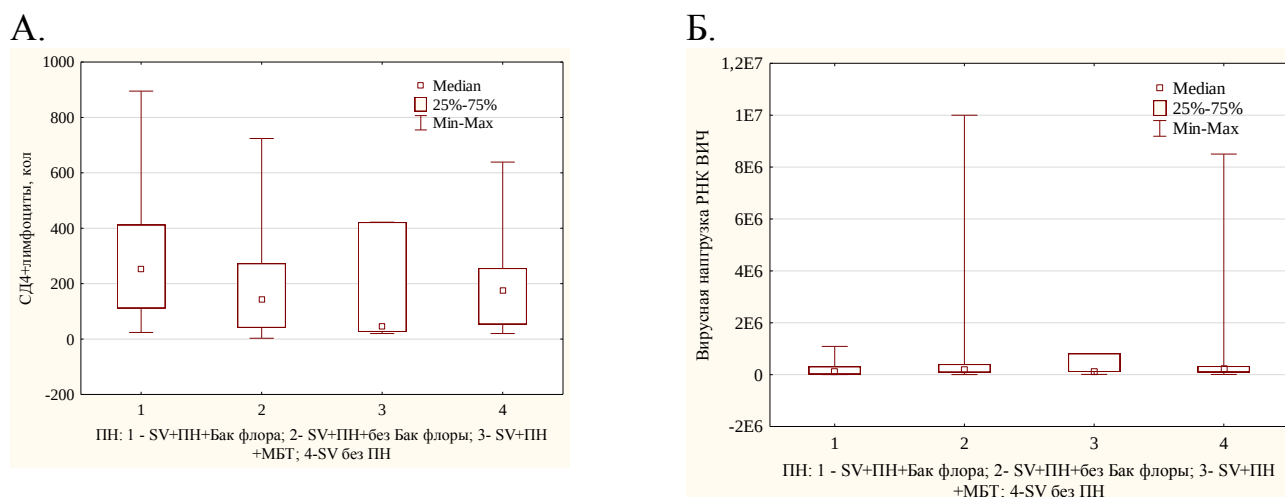


Рисунок 18 – Данные абсолютного количества CD4+ лимфоцитов (А) и уровня вирусной нагрузки РНК ВИЧ (Б) у пациентов в группах сравнения методом Краскела – Уоллиса

В 1-й группе больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной микст инфекцией в легких у 68,0 % пациентов выявлялась 4-я стадия вторичных заболеваний (4А –28,0 %; 4Б – 16,0 %; 4В – 24,0 %). Во 2-й группе ЛЖВ с пневмонией и верифицированным *Str. viridans* преобладали стадии 4А (39,5 %) и 4Б (32,5 %); всего 4-я стадия вторичных заболеваний наблюдалась у 83,3 % (95) ВИЧ-инфицированных больных. В 3-й группе больных пневмонией с сочетанием в мокроте *Str. viridans* и МБТ у всех была стадия вторичных заболеваний, а в 4-й группе без клинических проявлений пневмонии – у 77,1 % (Таблица 36). В 1-й группе прием АРТ наблюдался у 40,0 % (10) ВИЧ-инфицированных, а во 2-й группе только у 7,0 % (8) пациентов. В других группах прием АРТ у пациентов отсутствовал в 100,0 % случаев ($\chi^2 = 34,008$; $p < 0,001$).

Таблица 36 – Клиническая стадия ВИЧ-инфекции у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 114)	3-я группа (n = 19)	4-я группа (n = 35)	χ^2	p
Клинические стадии ВИЧ-инфекции						
2В	2 (8,0 %)	5 (4,4 %)	0 (0,0 %)	2 (5,7 %)	11,799	0,009
3	6 (24,0 %)	14 (12,3 %)	0 (0,0 %)	6 (17,1 %)	3,889	0,274

Продолжение таблицы 36

Признак	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 114)	3-я группа (n = 19)	4-я группа (n = 35)	χ^2	p
Клинические стадии ВИЧ-инфекции						
4А	7 (28,0 %)	45 (39,5 %)	4 (21,2 %)	4 (11,4 %)	11,061	0,01
4Б	4 (16,0 %)	13 (11,4 %)	10 (52,6 %)	21 (60,0 %)	43,071	< 0,001
4В	6 (24,0 %)	37 (32,5 %)	5 (26,3 %)	2 (5,7 %)	10,031	0,019

Оценивалась степень контаминации *Streptococcus gr. viridans* в группах. Штаммы условно-патогенной микрофлоры, полученные при свободном откашливании, расценивали как этиологически значимые при концентрации $> 10^4$ КОЕ/мл [70].

Этиологически значимая концентрация *Str. viridans* от 10^5 КОЕ/мл в 1-й группе отмечалась у 19 (76,0 %) больных ВИЧ-инфекции, а во 2-й группе пациентов – у 99 (86,8 %). У ЛЖВ с сочетанием клинко-рентгенологических изменений, верификацией *Str. viridans* в мокроте и подтверждением туберкулеза в лёгких значимая контаминация *Str. viridans* более 10^5 КОЕ/мл в мокроте определялась у 17 (89,5 %) больных. В 4-й группе больных ВИЧ-инфекцией без наличия признаков воспаления легочной ткани и выявления *Str. viridans* в мокроте концентрация комменсала была сомнительной или не значимой (до 10^5 КОЕ/мл – 91,4 %) (Таблица 37).

Таблица 37 – Характеристика результатов степени контаминации *Streptococcus gr. viridans* у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 114)	3-я группа (n = 19)	4-я группа (n = 35)	χ^2	p
Клинические стадии ВИЧ-инфекции						
До 10^4 КОЕ/мл	3 (12,0 %)	2 (1,8 %)	2 (10,5 %)	18 (51,4 %)	58,751	< 0,001
С 10^4 до 10^5 КОЕ/мл	3 (12,0 %)	13 (11,4 %)	0	14 (40,0 %)	21,171	< 0,001
С 10^5 до 10^6 КОЕ/мл	10 (40,0 %)	34 (29,8 %)	3 (15,8 %)	2 (5,7 %)	12,078	0,008
С 10^6 до 10^9 КОЕ/мл	9 (36,0 %)	65 (57,0 %)	14 (73,7 %)	1 (2,8 %)	38,651	< 0,001

Оценено наличие в мокроте грибов и сопоставление полученных результатов с микрофлорой в мазке из зева. Грибы рода *Candida* и *Str. viridans* часто высевались совместно у каждого второго во всех группах и даже в группе без пневмонии. Грибы рода *Candida* регистрировались у 80,0 % пациентов. Проведено сравнение положительных результатов на грибы рода *Candida* между мазками из зева и микроскопией мокроты. Степень контаминации в зеве грибов рода *Candida* выше в 100 раз. Обсеменение мокроты грибами происходит при её сплевывании.

Кандидоз ротоглотки выявлялся у каждого второго пациента во 2-й, 3-й и 4-й группах исследования. Гораздо меньше их было в 1-й группе, где высевалась условно-патогенная микрофлора, которая оказывала подавляющее воздействие на рост грибов рода *Candida* в ротоглотке пациентов (Таблица 38). Полученные данные объединены для выявления причин развития пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией при массивном росте в мокроте *Str. viridans*.

Таблица 38 – Характеристика выявления грибов рода *Candida* и других грибов в материале у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 114)	3-я группа (n = 19)	4-я группа (n = 35)	χ^2 / p
Грибы рода <i>Candida</i> и другие грибы в мокроте					
<i>Cand. albicans</i>	14 (56,0 %)	58 (50,9 %)	12 (63,2 %)	28 (80,0 %)	9,579 / 0,023
<i>Cand. krusei</i>	1 (4,0 %)	10 (8,8 %)	5 (26,3 %)	3 (8,6 %)	6,982 / 0,073
<i>Cand. glabrata</i>	2 (8,0 %)	3 (2,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4,336 / 0,228
Плесневые грибы	0 (0,0 %)	2 (1,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1,4 / 0,7
Не выявлено	8 (32,0 %)	41 (36,0 %)	2 (10,5 %)	4 (11,4 %)	11,286 / 0,011
Наличие рода <i>Candida</i> в мазке из зева					
Выявлено	9 (36,0 %)	72 (63,2 %)	10 (52,6 %)	21 (60,0 %)	4,878 / 0,18

Проведен дискриминантный анализ с целью выявления силы значимости изучаемых факторов на массивный рост *Str. viridans* более 10^6 КОЕ/мл в мокроте больных ВИЧ-инфекцией с воспалительными изменениями в легких (Таблица 39).

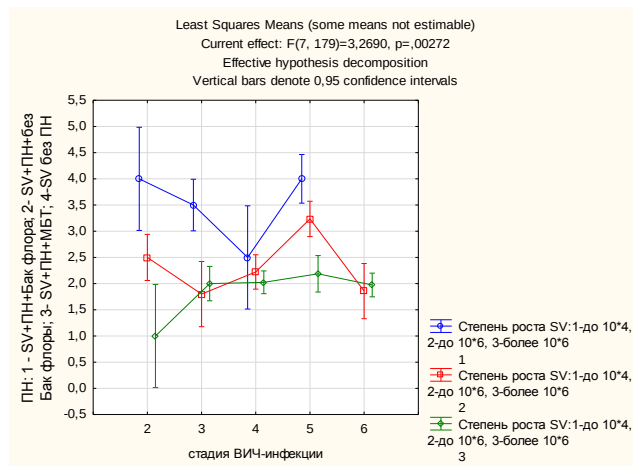
Таблица 39 – Результаты дискриминантного анализа факторов, влияющих на массивный рост *Str. viridans* в мокроте более 10^6 КОЕ/мл в обследуемых группах больных ВИЧ-инфекцией

Признак	F	p
Другая бактериальная флора в мокроте	38,11751	0,000000
Прием АРТ	9,36821	0,000009
Стадия ВИЧ-инфекции	5,75753	0,000887
Вирусная нагрузка	3,75701	0,011978
Примечание: F – критерий Фишера.		

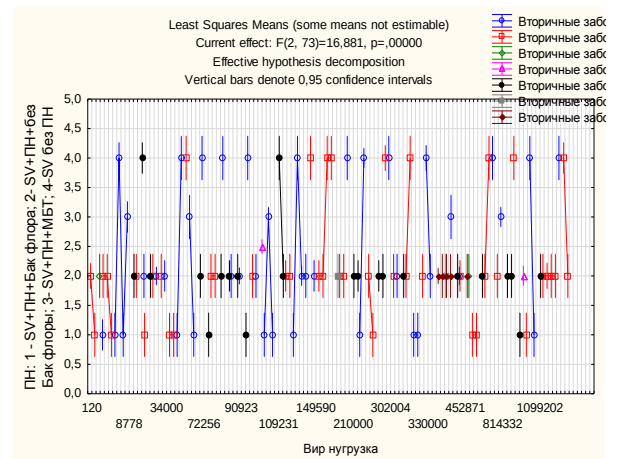
Наиболее значимыми на массивный рост *Str. viridans* в мокроте более 10^6 КОЕ/мл в наших изучаемых группах оказались: регистрация в мокроте другой бактериальной (патогенной и/или условно-патогенной) флоры ($p < 0,000$), стадия ВИЧ-инфекции ($p < 0,000$), вирусная нагрузка РНК ВИЧ ($p = 0,011$) в крови пациентов и прием АРТ ($p < 0,000$) (см. таблицу 39).

При проведении дисперсионного анализа (ANOVA) выявлены статистически достоверными следующие параметры. В изучаемых группах исследования на развитие пневмонии влияли различные факторы. Имелась зависимость от количества CD4+ лимфоцитов и стадии ВИЧ-инфекции ($F = 33,288$; $p = 0,000$), от вирусной нагрузки РНК ВИЧ в крови, наличия вторичных заболеваний ($F = 16,88$; $p = 0,000$) и степени роста грибов *Candida* в мокроте и наличия грибов *Candida* в зеве при бактериальном поражении легких у ВИЧ-инфицированных (Рисунок 23).

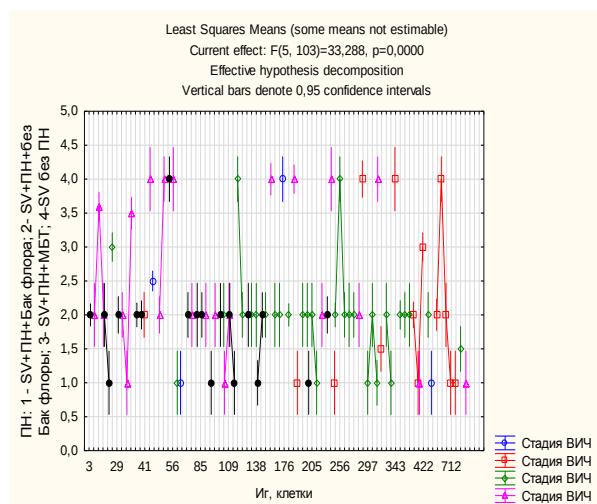
А.



Б.



В.



Г.

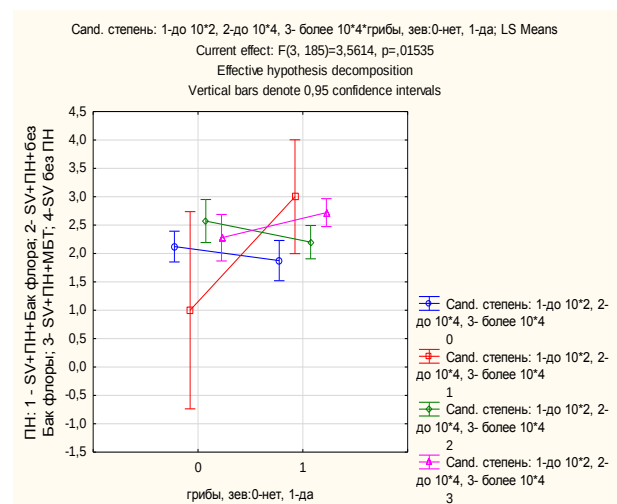


Рисунок 19 – Результат дисперсионного анализа ANOVA у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения: по стадии ВИЧ-инфекции и степени массивности роста *Str. viridans* (А); по уровню вирусной нагрузки РНК ВИЧ и вторичных заболеваний (Б); по количеству CD4+ и стадии ВИЧ-инфекции (В); по обнаружению грибов *Candida* в мокроте и зеве на высеивание микроорганизма (Г)

5.3 Оценка чувствительности *Streptococcus gr. viridans* к антибактериальным препаратам у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией

Учитывая частый рост *Str. viridans* у ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно в тех случаях, где больше никакой микрофлоры не высевалось,

а клинически отмечались явления пневмонии, решено оценить их устойчивость к антибактериальным средствам.

При проведении ДДМ в изучаемых образцах определялось наличие резистентных штаммов к пенициллину у 2,5 %, в двух изолятах, в связи с чем определялась их устойчивость к другим препаратам (Таблица 40).

Таблица 40 – Результаты микробиологического исследования чувствительности *Streptococcus gr. viridans* к антибактериальным препаратам (n = 78)

Антибактериальный препарат	Количество изолятов	Чувствительность		Резистентность	
		Абс (%)	Зоны задержки роста, мм (M ± σ)	Абс (%)	Зоны задержки роста, мм (M ± σ)
Бензилпенициллин	78	56 (71,8 %)	28,1 ± 3,77	2 (2,5 %)	7,2 ± 11,3
Ампициллин	78	45 (57,7 %)	24,5 ± 4,2	0 (0,0 %)	—
Цефуроксим (ЦФ II)	28	27 (96,5 %)	29,3 ± 8,1	1 (3,5 %)	12,4 ± 3,3
Цефтриаксон (ЦФ III)	66	62 (93,9 %)	32,2 ± 4,8	1 (3,5 %)	14,8 ± 9,1
Цефепим (ЦФ IV)	18	18 (100,0 %)	29,1 ± 3,77	0 (0,0 %)	—
Ванкомицин	73	73 (100,0 %)	21,5 ± 6,6	0 (0,0 %)	—
Клиндамицин	75	73 (97,3 %)	24,6 ± 14,82	0 (0,0 %)	—

При анализе МПК *Streptococcus gr. viridans* выявлены штаммы, устойчивые к пенициллину и у 10,0% изолятов к эритромицину (Таблица 41). Известно, что для изолятов, резистентных к бензилпенициллину, необходимо оценивать их чувствительность к ампициллину. В нашем исследовании встречались 2 изолята, резистентных к пенициллину, но без резистентности к ампициллину (отсутствие резистентности к бета-лактамам антибиотикам) зеленого стрептококка.

Для всех фторхинолонов МПК₉₀ составляет 4 мг/л. В нашем исследовании левофлоксацин и моксифлоксацин показали хорошую МПК для 50 % изолятов как 0,08 и 0,12 мг/л соответственно. Отсутствие резистентности *Streptococcus gr. viridans* отмечено к цефотаксиму, цефтриаксону, цефепиму, фторхинолонам и ванкомицину.

Таблица 41 – Результаты МПК антибактериальных препаратов к штаммам *Streptococcus gr. viridans* (n = 30)

Антибактериальный препарат	Диапазон (мг/л)	МПК ₅₀ (мг/л)	МПК ₉₀ (мг/л)	Резистентность, %
Пенициллин	0,016–3,8	0,032	0,5	6,7 (> 2 мг/л)
Ампициллин	0,25–2,6	0,5	0,7	0
Цефотаксим (ЦФ III)	0,016–0,38	0,031	0,25	0
Цефтриаксон (ЦФ III)	0,018–0,42	0,03	0,32	0
Цефепим (ЦФ IV)	0,011–0,23	0,021	0,2	0
Левифлоксацин	0,05–1,0	0,08	1,0	0
Моксифлоксацин	0,125–0,3	0,12	0,25	0
Ванкомицин	0,125–0,5	0,5	0,5	0
Эритромицин	0,028–1,5	0,25	0,5	10,0 (> 0,5 мг/л)

Таким образом, изучение микробного пейзажа у ВИЧ-инфицированных пациентов с наличием бактериальной ко-инфекции является одним из ведущих диагностических критериев. Кроме абсолютно патогенных возбудителей, часто наблюдался рост комменсала *Streptococcus gr. viridans* в мокроте, а БАЛ – у больных ВИЧ-инфекцией с клиникой пневмонии.

При регистрации монокультуры *Streptococcus gr. viridans* при концентрации $> 10^5$ КОЕ/мл у больных ВИЧ-инфекцией отмечались клинко-рентгенологические признаки внебольничной пневмонии с нижнедолевой локализацией, преимущественно слева. Данный микроорганизм может являться причиной развития пневмонии у пациентов с иммунодефицитными состояниями [307; 314].

У больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией на степень контаминации *Str. viridans* в мокроте при концентрации $> 10^6$ КОЕ/мл оказывали влияние рост бактериальных пневмопатогенов ($p < 0,000$), стадия ВИЧ-инфекции ($p < 0,000$), вирусная нагрузка РНК ВИЧ ($p = 0,011$) в крови пациентов и прием АРТ ($p < 0,000$).

Развитие бактериальной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией зависело от

количества CD4⁺ лимфоцитов, стадии ВИЧ-инфекции ($p = 0,000$), вирусной нагрузки РНК ВИЧ в крови, наличия вторичных заболеваний ($p = 0,000$), степени контаминации грибов *Candida* в мокроте и наличия орофарингиального кандидоза.

Изучение антибиотикочувствительности *Streptococcus gr. viridans* у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией в пределах одного региона является важным моментом для решения тактики и выбора препарата в случае нахождения в мокроте только указанного комменсала.

ГЛАВА 6 ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ, ПРЕДСТАВЛЕННОЙ В ВИДЕ ВТОРИЧНОГО МОНОЗАБОЛЕВАНИЯ И В СОЧЕТАНИИ С ДРУГИМИ КОИНФЕКЦИЯМИ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ, У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

6.1 Анализ клинико-иммунологических особенностей пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией

Больные с ВИЧ-инфекцией и пневмоцистной пневмонией были сформированы по группам, в зависимости от сопутствующей патологии в легких: 1 группа – изолированная ПЦП ($n = 132$), 2 группа – сочетание ПЦП с бактериальной пневмонией ($n = 76$), 3 группа – сочетание ПЦП с туберкулезом легких ($n = 69$), 4 группа – сочетание ПЦП с ЦМВ-пневмонией ($n = 9$). У больных в 1-й группе ВИЧ-инфекция по Ме зарегистрирована в 2014 г., а общая длительность заболевания составила по Ме 24,3 месяца.

Пациенты во 2-й группе узнали о ВИЧ-инфекции в 2013 г., стаж заболевания составил 30,3 месяцев (по Ме). У больных с сочетанием ПЦП и туберкулеза давность заболевания ВИЧ-инфекции составляла по Ме с 2011 г. 54,6 месяца, а у пациентов с ПЦП и ЦМВ-пневмонией – с 2015 г. ($H = 28,995$; $p = 0,000$) 16,5 месяца ($H = 17,909$; $p = 0,000$).

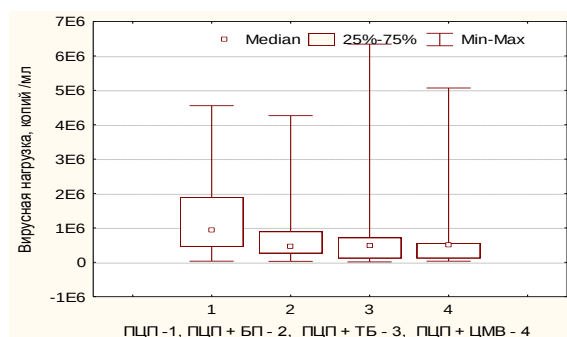
На момент поступления в стационар большая доля больных с ВИЧ-инфекцией имела стадию вторичных заболеваний. Стадия острой ВИЧ-инфекции наблюдалась у пациентов в 1-й группе у 16,7 % (22) и во 2-й группе у 5,3 % (4). У всех оставшихся больных наблюдалась стадия 4В в 1-й группе у 83,3 % (110), во 2-й группе у 94,7 % (72). У больных ВИЧ-инфекцией с сочетанием ПЦП + ТБ и с ПЦП + ЦМВ-пневмонией клиническая стадия вторичных заболеваний 4В выявлялась в 100 % случаев ($\chi^2 = 18,314$; $p = 0,000$).

Уровень вирусной нагрузки в 1-й группе по Ме составил 1 342 733,1 копий/мл, во 2-й группе – 716 882,8 копий/мл, в 3-й

– 698 517,3 копий/мл, в 4-й – 1 334 268,2 копий/мл ($H = 30,025$; $p = 0,000$) (Рисунок 20).

Во всех группах сравнения уровень CD4+ лимфоцитов по Ме был менее 200 кл/мкл крови. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – это соотношение Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток ($CD3+ CD4+ / CD3+ CD8+$), – который в норме составляет 1,0–2,5, наиболее высоким по Ме был у пациентов с сочетанием ПЦП и БП, а наименьшим у ВИЧ-инфицированных с ПЦП и ЦМВ-пневмонией (Таблица 42).

А.



Б.

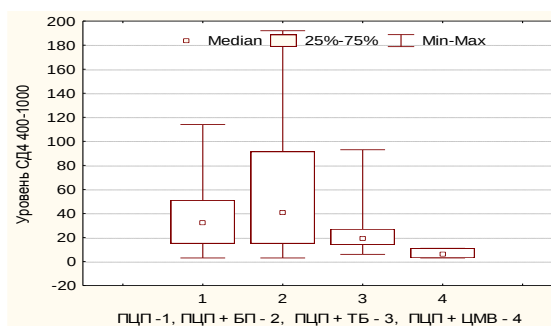


Рисунок 20 – Результаты сравнения уровня вирусной нагрузки (А) и количества CD4+ лимфоцитов (Б) по методу Краскеллу – Уоллиса в группах сравнения

Таблица 42 – Характеристика показателей иммунограмм у больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и другими коинфекциями легких в группах сравнения на день поступления в стационар, Ме

Признак	1-я группа (n = 132)	2-я группа (n = 76)	3-я группа (n = 69)	4-я группа (n = 9)	H / p
CD4+, абс	36,7	56,3	44,8	6,3	29,418 / 0,0000
CD4+, %	4,0	5,7	3,9	0,9	27,761 / 0,0004
CD3+, абс	580,91	618,4	603,1	183,3	20,412 / 0,001
CD3+, %	75,4	77,1	71,6	86,4	9,317 / 0,0254
CD8+, абс	582,1	466,3	402,7	179,4	17,404 / 0,000
CD8+, %	62,3	62,2	61,4	76,2	8,602 / 0,035
ИРИ	0,098	0,13	0,062	0,021	17,936 / 0,0005
Примечание: Ме – медиана, H – критерий Краскела – Уоллиса.					

Не принимали АРТ в 1-й группе – 43,9 %, во 2-й – 82,9 %, в 3-й – 71,0 %, в 4-й – 100,0 % больных ($\chi^2 = 7,15$; $p = 0,068$). Профилактическое лечение ПЦП в группах сравнения не получал ни один больной ВИЧ-инфекцией.

Ухудшение самочувствия до госпитализации в стационар отмечалось у больных с изолированной ПЦП по Ме в течение 19 дней, у пациентов с ПЦП и бактериальной коинфекцией – 10 дней. Пациенты с ПЦП и туберкулезом первые признаки заболевания ощущали в течение 29 дней, а в сочетании с ЦВМ-пневмонией – 44,2 дня ($H = 132,8$; $p = 0,00$) (Рисунок 21). Госпитализация больных с изолированной ПЦП проведена по Ме на 36-й день от начала развития клиники, при бактериальном поражении легких и ПЦП – на 36-й день, при туберкулезном поражении в сочетании с ПЦП – на 38,1, а при ЦМВ-пневмониях и ПЦП – на 46-й день болезни ($H = 9,646$; $p = 0,021$).

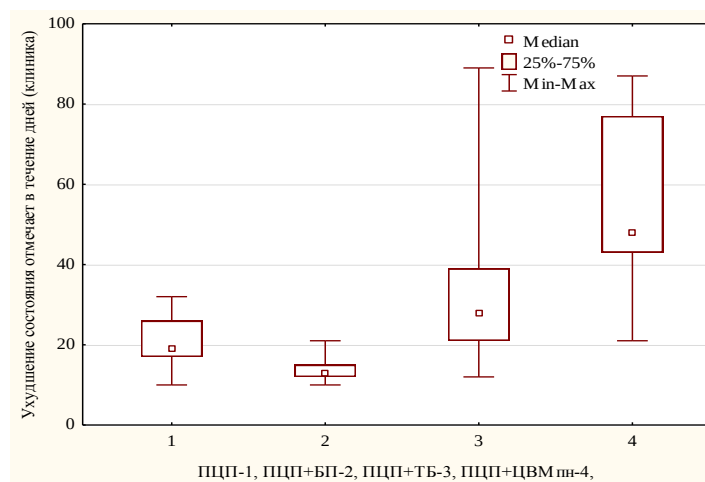


Рисунок 21 – Результаты сравнения продолжительности жалоб до момента госпитализации в стационар по методу Краскеллу – Уоллиса в группах сравнения

При анализе жалоб выявлено, что явления астено-вегетативного синдрома (слабость, недомогание, снижение или отсутствие аппетита) встречались у большинства больных. Миалгии и атралгии встречались чаще у пациентов с сочетанием ПЦП с БП в 64,5 % и с ТБ в 75,4 % ($p = 0,000$) (Таблица 43).

Потеря веса в течение последних 6 месяцев отмечалась у больных в 1-й группе на 1,75 кг в неделю, во 2-й группе – на 1,1 кг в неделю, в 3-й группе – на 1,4 кг в неделю, а в 4-й – на 3,1 кг в неделю ($H = 20,113$, $p = 0,0002$).

Бронхитический синдром в виде кашля и одышки наблюдался почти у всех больных. Сухой кашель встречался чаще, чем влажный. При детализации кашля выявлена его продолжительность в 1-й группе в течение 10 дней, во 2-й группе – 9 дней, в 3-й группе больных ВИЧ-инфекцией в течение 21 дня, а в 4-й группе кашель беспокоил 11 дней по M_e ($H = 49,615$; $p = 0,000$).

Таблица 43 – Характеристика жалоб у пациентов в обследованных группах, часть 1, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 132)	2-я группа (n = 76)	3-я группа (n = 69)	4-я группа (n = 9)	χ^2 / p
Слабость, недомогание	132 (100,0 %)	76 (100,0 %)	66 (95,7 %)	9 (100,0 %)	6,15 / 0,08
Снижение аппетита	111 (84,1 %)	54 (71,1 %)	37 (53,6 %)	8 (88,9 %)	22,88 / 0,000
Отсутствие аппетита	21 (15,9 %)	22 (28,9 %)	17 (24,6 %)	1 (11,1 %)	5,9 / 0,115
Ломота в мышцах и суставах	34 (25,8 %)	49 (64,5 %)	52 (75,4 %)	0 (0,0 %)	63,45 / 0,000
Кашель	126 (95,5 %)	69 (90,8 %)	44 (63,8 %)	9 (100,0 %)	42,76 / 0,000
Кашель сухой	76 (57,6 %)	52 (68,4 %)	37 (53,6 %)	6 (66,7 %)	3,893 / 0,274
Кашель влажный	50 (37,9 %)	17 (22,4 %)	7 (10,1 %)	3 (33,3 %)	18,915 / 0,000
Одышка при нагрузке	96 (72,7 %)	54 (71,1 %)	37 (53,6 %)	6 (66,7 %)	8,139 / 0,044
Одышка в покое	32 (24,2 %)	16 (21,1 %)	11 (15,9 %)	4 (44,4 %)	4,540 / 0,209

Боль в груди чаще регистрировалась в группе пациентов с ПЦП и ТБ, что связано с развитием клиники поражения специфическим процессом плевры. Головная боль и головокружение чаще регистрировались у больных в 4-й группе. Диарея с частотой стула более 4 раз в сутки встречалась во 2-й и 3-й группах (Таблица 44).

Таблица 44 – Характеристика жалоб у пациентов в группах обследования, часть 2, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 132)	2-я группа (n = 76)	3-я группа (n = 69)	4-я группа (n = 9)	χ^2 / p
Боль в груди	49 (37,1 %)	31 (40,8 %)	42 (60,9 %)	3 (33,3 %)	11,244 / 0,011
Боль в груди слева	21 (15,9 %)	12 (15,8 %)	19 (27,5 %)	3 (33,3 %)	5,734 / 0,06
Боль в груди справа	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (5,8 %)	0 (0,0 %)	12,758 / 0,006
Боль в груди без четкой локализации	28 (21,2 %)	19 (25,0 %)	19 (27,5 %)	0 (0,0 %)	3,89 / 0,274
Головная боль	34 (25,8 %)	14 (18,4 %)	32 (46,4 %)	5 (55,6 %)	17,679 / 0,000
Головокружение	4 (3,0 %)	2 (2,6 %)	3 (4,3 %)	4 (44,4 %)	34,367 / 0,000
Тошнота	11 (8,3 %)	4 (5,3 %)	11 (15,9 %)	0 (0,0 %)	6,258 / 0,1
Рвота	0 (0,0 %)	4 (5,3 %)	5 (7,2 %)	0 (0,0 %)	9,503 / 0,024
Температура	131 (99,2 %)	71 (93,4 %)	64 (92,8 %)	8 (88,9 %)	7,624 / 0,055
Отеки на ногах	0 (0,0 %)	4 (5,3 %)	9 (13,0 %)	0 (0,0 %)	18,289 / 0,000
Увеличение живота	0 (0,0 %)	4 (5,3 %)	4 (5,8 %)	0 (0,0 %)	8,041 / 0,046
Диарея	0 (0,0 %)	16 (21,2 %)	19 (27,5 %)	2 (22,2 %)	37,804 / 0,000

При оценке объективного статуса у большинства пациентов состояние расценено как средней степени и тяжелое. При анализе антропометрических данных низкая масса тела наблюдалась по Ме у больных в 3-й группе (по Ме 1-й – 53,4 кг, 2-й – 52,8 кг, 3-й – 47,9 кг, 4-й – 53,9 кг; $H = 20,263$, $p = 0,0001$). Наличие лихорадки по Ме $38,2^{\circ}\text{C}$ выявлено во 2-й группе, $38,8^{\circ}\text{C}$ – в 1-й группе, $38,9^{\circ}\text{C}$ – в 3-й группе. В 4-й группе температура тела при поступлении на госпитализацию по Ме составляла $37,3^{\circ}\text{C}$ ($H = 53,739$; $p = 0,000$). Частота дыхательных движений при осмотре в приемном отделении у больных ВИЧ-инфекцией в 1-й и 3-й группах составила по Ме 24 в минуту, во 2-й группе – 22 в минуту, в 4-й – 28 в минуту ($H = 41,015$; $p = 0,000$). SpO_2 по Ме в 1-й группе составила 91 %, во 2 и 3-й группах – 93 %, а в 4-й группе больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП в сочетании с ЦМВ-пневмонией – 88 %, что требовало проведения высокопоточной

оксигенотерапии. По другим показателям витальных функций больные не различались и были сопоставимы во всех обследованных группах ($p > 0,05$).

Увеличение лимфатических узлов у пациентов в 4-й группе наблюдалось в 100,0 %, в 3-й группе – у 68,1 %, в 1-й группе – у каждого второго больного ($\chi^2 = 43,23$; $p = 0,000$), преимущественно подмышечных, паховых, шейных групп.

При аускультации выслушивалось жесткое и ослабленное везикулярное дыхание с наличием сухих хрипов. Влажные хрипы встречались у пациентов с ПЦП и бактериальной пневмонией у 13,2 % ($p = 0,000$). Сухие хрипы регистрировались у больных ВИЧ-инфекцией с изолированной ПЦП (28,8 %), с сочетанием ПЦП и БП (31,6 %), ПЦП и ТБ легких (66,7 %), ПЦП и ЦМВ пневмонией (44,4 %) ($p = 0,000$) (Таблица 45).

Таблица 45 – Аускультативная картина в легких у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 132)	2-я группа (n = 76)	3-я группа (n = 69)	4-я группа (n = 9)	χ^2 / p
Аускультация легких					
Везикулярное	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (2,9 %)	0 (0,0 %)	6,334 / 0,097
Жесткое	24 (18,2 %)	26 (34,2 %)	58 (84,1 %)	0 (0,0 %)	90,326 / 0,000
Ослабленное везикулярное	108 (81,8 %)	50 (65,8 %)	9 (13,0 %)	9 (100,0 %)	97,701 / 0,000
Хрипы					
Сухие	38 (28,8 %)	24 (31,6 %)	46 (66,7 %)	4 (44,4 %)	29,812 / 0,000
Влажные	2 (1,5 %)	10 (13,2 %)	1 (1,4 %)	1 (11,1 %)	16,892 / 0,000
Сухие и влажные	0 (0,0 %)	4 (5,26 %)	8 (11,6 %)	0 (0,0 %)	15,786 / 0,002

Проявления ДН были выявлены во всех группах. ДН I степени чаще регистрировалась у больных ВИЧ-инфекцией во 2-й и 3-й группах, а III степени – у больных с сочетанным поражением легких ПЦП и ЦМВ пневмонией (Таблица 46).

Таблица 46 – Частота регистрации дыхательной недостаточности у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения на момент поступления в стационар, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 132)	2-я группа (n = 76)	3-я группа (n = 69)	4-я группа (n = 9)	χ^2 / p
ДН I степени	12 (9,1 %)	31 (40,8 %)	13 (18,8 %)	0 (0,0 %)	33,15 / < 0,001
ДН II степени	79 (59,8 %)	40 (52,6 %)	46 (66,7 %)	0 (0,0 %)	15,598 / < 0,01
ДН III степени	41 (31,1 %)	5 (6,6 %)	10 (14,5 %)	9 (100,0 %)	49,76 / < 0,001

Боль в эпигастральной области при глубокой пальпации живота чаще встречалась у пациентов в 4-й группе (22,2 %; $p = 0,000$); в правом подреберье во 2-й группе – у 23,7 %, в 3-й группе – у 40,6 %, в 4-й группе – у 22,2 % ($p = 0,000$). В целом увеличение печени наблюдалось в 1-й группе у 88 (66,7 %) пациентов, во 2-й группе – у 44 (57,9 %), в 3-й группе – у 69 (100,0 %), в 4-й группе – у 8 (88,8 %) больных ($\chi^2 = 38,225$; $p = 0,000$). Увеличение селезенки методом пальпации и перкуссии выявлено преимущественно в 4-й группе у всех больных ($p = 0,000$).

При проведении общего анализа крови в группах сравнения выявлены явления умеренной анемии по Ме, увеличение СОЭ (Таблица 47).

Таблица 47 – Данные общего клинического анализа крови у пациентов в группах сравнения на момент поступления в стационар, Ме

Признак	1-я группа (n = 132)	2-я группа (n = 76)	3-я группа (n = 69)	4-я группа (n = 9)	H / p
Гемоглобин (N: м: 130–170 г/л, ж: 120–150 г/л)	106,4	102,1	100,3	105,1	19,04 / 0,000
Эритроциты (N: м: 4,0– $5,0 \times 10^{12}/л$, ж: 3,5– $4,7 \times 10^{12}/л$)	3,63	3,41	3,51	3,97	10,347 / 0,015
Гематокрит (N: м: 42–50 %, ж: 38–47 %)	33,4	28,9	34,6	29,2	13,541 / 0,003
СОЭ (N: м: 3–10 мм/час, ж: 5–15 мм/час)	47,8	51,2	53,5	50,1	9,279 / 0,025

Продолжение таблицы 47

Признак	1-я группа (n = 132)	2-я группа (n = 76)	3-я группа (n = 69)	4-я группа (n = 9)	H / p
Лейкоциты (N: $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$)	7,3	7,9	5,1	5,2	8,21 / 0,75
Эозинофилы (N: 0,5–5 %)	1	0	0	1	31,281 / 0,000
Палочкоядерные (N: 1–6 %)	3,3	4,8	2,1	5	10,463 / 0,015
Сегментоядерные (N: 47–72 %)	73,2	68,2	74,6	87,8	20,839 / 0,000
Лимфоциты (N: 19–37 %)	12,4	12,1	14,3	5,5	8,158 / 0,04
Моноциты (N: 3–11 %)	5	5	5	2	14,912 / 0,001
Тромбоциты (N: $180-320 \times 10^9/\text{л}$)	188	204	207	118	7,447 / 0,058
Примечание: Me – медиана, H – критерий Краскела-Уоллиса.					

У больных ВИЧ-инфекцией с ко-инфекцией в легочной ткани лейкоцитоз не наблюдался. Увеличение сегментоядерных нейтрофилов по Me 87,8 % ($p = 0,000$), лимфопения по Me 5 % ($p = 0,04$) и тромбоцитопения по Me $118 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,058$) наблюдались в 4-й группе (см. таблицу 47).

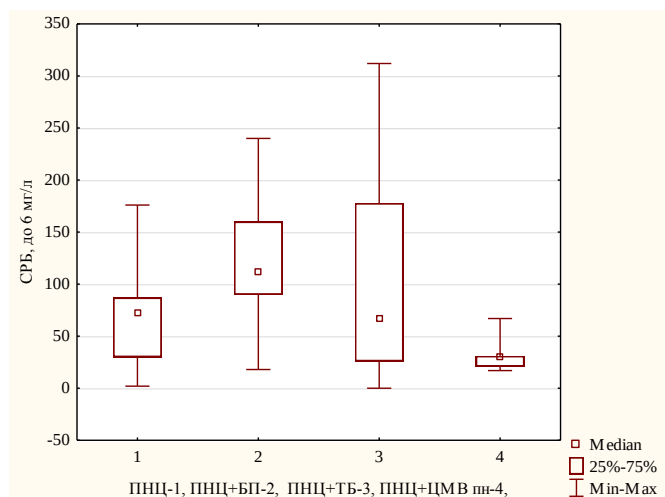
В биохимическом клиническом анализе крови в группах сравнения выявлено следующее: повышенный уровень ГГТ (гамма глутамилтрансфераза) отмечался во всех группах с превалированием во 2-й по Me 126,2 Е/л и 4-й группах по Me 118,9 Е/л ($p = 0,001$). С реактивный белок (СРБ) является неспецифическим показателем, указывающим на любой воспалительный процесс в организме. При норме до 6 мг/л СРБ был увеличен во всех группах, с максимальными значениями по Me во 2-й и 3-й группах и с минимальным уровнем в 4-й группе больных ВИЧ-инфекцией ($p = 0,000$) (Таблица 48).

Таблица 48 – Данные клинического биохимического анализа крови у пациентов в группах исследования, Ме

Признак	1-я группа (n = 132)	2-я группа (n = 76)	3-я группа (n = 69)	4-я группа (n = 9)	H / p
ГГТ (N: Ж: до 32 Е/л; М: до 50 Е/л)	61,7	126,2	75,6	118,9	14,901 / 0,001
СРБ (N: до 6 мг/л)	79,8	124,2	64,8	21,7	82,102 / ,000
Прокальцитонин (N: до 0,064 нг/мл)	0,11	0,21	0,17	0,08	142,726 / 0,000
ПТИ (N: 80–115 %)	86,7	93,3	78,8	64	68,898 / 0,000
Мочевина (N: 2,5–8,3 ммоль/л)	4,3	5,1	5,7	8,2	19,778 / 0,000
Креатинин (N: Ж: 44–100 мкмоль/л; М: 44–115 мкмоль/л)	100,2	98,7	79,5	142,8	66,3 / 0,000
Примечание: Ме – медиана, H – критерий Краскела – Уоллиса.					

Прокальцитонин (ПКТ) при норме до 0,064 нг/мл также оказался повышенным во всех группах сравнения. Минимальные значения ПКТ наблюдались в группе больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и ЦМВ пневмонией, максимальные – в группе больных с пневмоцистной и бактериальной пневмонией ($p = 0,000$). Протромбиновый индекс был значительно ниже нормы в 4-й группе (по Ме 64 %), в 3-й группе составил 78,8 % по Ме. В остальных группах показатель ПТИ был в пределах нормальных значений ($p = 0,000$). Показатели мочевины (Ме 8,2 ммоль/л; $p = 0,000$) и креатинина (Ме 142,8 мкмоль/л; $p = 0,000$) выше нормы выявлены в 4-й группе больных. Остальные лабораторные показатели были в пределах нормы во всех группах исследования (см. таблицу 48). Увеличение СРБ и ПКТ наблюдалось у больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП в сочетании с бактериальным поражением и туберкулезом легких. Увеличение СРБ при уровне ПКТ до двух норм встречалось в группе больных с изолированной ПЦП и в сочетании с ЦМВ-пневмонией (Рисунок 22).

А.



Б.

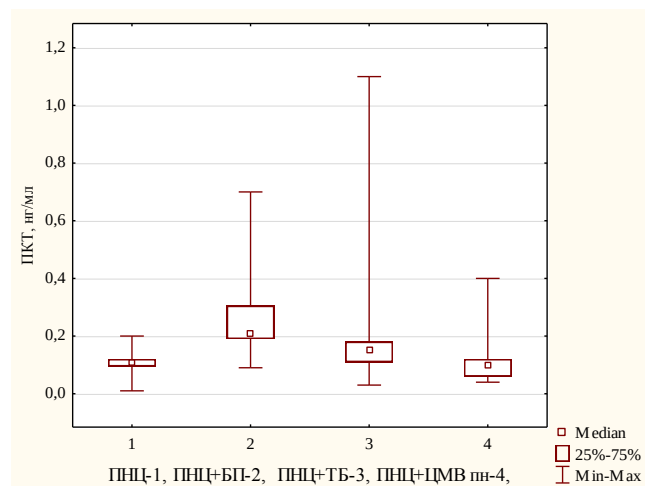


Рисунок 22 – Результаты сравнения СРБ (А) и ПКТ (Б) по методу Краскеллу – Уоллиса в группах сравнения больных ВИЧ-инфекцией

Исследование ЛДГ проводилось в 1-й группе у 88 (66,7 %) больных, во 2-й – у 48 (63,2 %) больных, в 3-й группе – у 13 (18,8 %), в 4-й группе – у 9 (100,0%) больных ВИЧ-инфекцией с легочной коинфекцией ($\chi^2 = 53,165$; $p = 0,000$). Показатель ЛДГ по Ме в 1-й группе составил 952,7 Ед/л, во 2-й группе – 920,2 Ед/л, в 3-й – 894,5 Ед/л, в 4-й – 786,5 Ед/л ($N = 3,438$; $p = 0,328$), что являлось косвенным признаком пневмоцистоза.

Все пациенты осматривались терапевтом, психиатром, наркологом, офтальмологом, фтизиатром. Внебольничная пневмония, психоорганический синдром установлены у большинства больных. Также у большинства пациентов диагностирован вирусный гепатит С, В и коинфекция В + С (Таблица 49).

Таблица 49 – Данные сопутствующей патологии у пациентов в группах обследования, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 132)	2-я группа (n = 76)	3-я группа (n = 69)	4-я группа (n = 9)	χ^2 / p
ПОС, связанный с употреблением ПАВ	35 (26,5 %)	22 (28,9 %)	17 (24,6 %)	2 (22,2 %)	0,44 / 0,932
ПОС, связанный с употреблением алкоголя	9 (6,8%)	4 (5,3 %)	8 (11,6 %)	0 (0,0 %)	3,126 / 0,373
ПОС, связанный с употреблением ПАВ и алкоголя	16 (12,1%)	11 (14,5 %)	12 (17,4 %)	2 (22,2 %)	1,509 / 0,681
Анемия	22 (16,6%)	11 (14,5 %)	12 (17,4 %)	4 (44,4 %)	0,483 / 0,923
Хронический бронхит	116 (87,9%)	21 (27,6 %)	16 (23,2 %)	3 (33,3 %)	110,357 / 0,000
Внебольничная пневмония	96 (72,7%)	66 (86,8 %)	29 (42,0 %)	9 (100,0 %)	40,243 / 0,000
ХОБЛ	11 (8,3%)	12 (15,8 %)	5 (7,2 %)	0 (0,0 %)	4,897 / 0,180
ВГС	101 (76,5 %)	43 (56,6 %)	47 (68,1 %)	5 (55,6 %)	9,644 / 0,022
ВГВ	12 (9,1 %)	7 (9,2 %)	17 (24,6 %)	0 (0,0 %)	24,808 / 0,000
ВГС + ВГВ	12 (9,1 %)	27 (35,5 %)	18 (26,1 %)	0 (0,0 %)	25,182 / 0,000
Хронический гастрит	45 (34,1 %)	19 (25,0 %)	6 (8,7 %)	2 (22,2 %)	15,561 / 0,002
Хронический холецистит	8 (6,1 %)	2 (2,6 %)	4 (5,8 %)	4 (44,4 %)	23,981 / 0,000
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	5 (3,8 %)	7 (9,2 %)	3 (4,3 %)	2 (22,2 %)	7,128 / 0,068
Колит	6 (4,5 %)	3 (3,9 %)	7 (10,1 %)	2 (22,2 %)	7,001 / 0,072
Хронический геморрой	6 (4,5 %)	3 (3,9 %)	6 (8,7 %)	0 (0,0 %)	2,539 / 0,469
Миопия	9 (6,8 %)	4 (5,3 %)	6 (8,7 %)	3(3,33 %)	9,205 / 0,027
Примечание. ПОС – психоорганический синдром.					

Описание результатов КТ ОГК представлено в таблице 50. У больных ВИЧ-инфекцией с изолированной ПЦП встречались интерстициальные изменения (91,7 %), чаще с двусторонней локализацией (92,4 %) и поражением всех долей легких (92,4 %). У больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и БП встречались как интерстициальная инфильтрация (65,8 %), так и паренхиматозная (47,4 %), с двусторонним (100,0 %) и нижнедолевым (56,6 %) поражением. Отмечалось наличие плеврального выпота у 21,1 % больных в этой группе. У пациентов с ВИЧ-инфекцией с ПЦП и туберкулезом легких описывалась интерстициальная инфильтрация (84,1 %) с двусторонней локализацией (92,8 %), среднедолевой локализацией (53,6 %); внутригрудная лимфаденопатия (89,9 %). У 62,3 % больных описывалось наличие очаговых теней в легких, у 55,1 % – отмечалось наличие гидроторакса. У больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и ЦМВ-пневмонией рентгенологическая картина была представлена интерстициальной инфильтрацией (100,0 %) с двусторонним (100,0 %) нижнедолевым (100,0 %) поражением, увеличением внутригрудных лимфатических узлов (100,0 %).

Таблица 50 – Характеристика рентгенологических описаний КТ ОГК у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 132)	2-я группа (n = 76)	3-я группа (n = 69)	4-я группа (n = 9)	χ^2 / p
Паренхиматозная инфильтрация	11 (8,3 %)	36 (47,4 %)	12 (17,4 %)	0 (0,0 %)	48,156 / < 0,001
Интерстициальная инфильтрация	121(91,7 %)	50 (65,8 %)	58 (84,1 %)	9 (100,0 %)	25,125 / < 0,001
Одностороннее поражение	10 (7,6 %)	0 (0,0 %)	5 (7,2 %)	0 (0,0 %)	6,704 / 0,082
Двустороннее поражение	122 (92,4 %)	76 (100,0 %)	64 (92,8 %)	9 (100,0 %)	6,704 / 0,082
Доля: верхняя	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	7 (10,1 %)	0 (0,0 %)	22,567 / < 0,001
Доля: средняя	12 (9,19 %)	7 (9,2 %)	37 (53,6 %)	0 (0,0 %)	67,388 / < 0,001
Доля: нижняя	0 (0,0 %)	43 (56,6 %)	5 (7,2 %)	9 (100,0 %)	139,9 / < 0,001
Все доли	122 (92,4 %)	29 (38,2 %)	49 (71,0 %)	0 (0,0 %)	75,68 / < 0,001

Продолжение таблицы 50

Признак	1-я группа (n = 132)	2-я группа (n = 76)	3-я группа (n = 69)	4-я группа (n = 9)	χ^2 / p
Увеличение внутригрудных лимфоузлов	10 (7,6 %)	6 (7,9 %)	62 (89,9 %)	9 (100,0 %)	186,5 / < 0,001
Наличие очагов	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	43 (62,3 %)	0 (0,0 %)	159,2 / < 0,001
Наличие булл	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (28,6 %)	61,989 / < 0,001
Наличие экссудата в плевральной полости	0 (0,0 %)	16 (21,1 %)	38 (55,1 %)	0 (0,0 %)	92,06 / < 0,001

Все пациенты незамедлительно получали лечение ко-тримоксазолом (триметоприм/сульфаметоксазол) из расчета по триметоприму 15–20 мг/кг в сутки перорально или внутривенно в течение 21 дня. АРТ была назначена через 10–12 дней после консультации врача фтизиатра при заключении об отсутствии туберкулеза больным в 1-й, 2-й и 4-й группах. В этих же группах назначалась химиопрофилактика туберкулеза согласно рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции [110]. Больные получали антибактериальную, дезинтоксикационную терапию. Больные ВИЧ-инфекцией в сочетании с ПЦП и туберкулезом легких были переведены в специализированный стационар, где продолжили терапию ко-тримоксазолом (триметоприм/сульфаметоксазол) и лечение туберкулеза. АРТ пациентам была отсрочена на 3-4 недели от начала лечения туберкулеза.

При проведении контрольного рентгенологического обследования в динамике через 14 и 28 дней от дня госпитализации на фоне лечения отмечено прогрессирование в виде нарастания инфильтрации в сравнении с первоначальным результатом. Прогрессирование в 1-й группе встречалось у каждого четвертого (32–24,2 %; $\chi^2 = 31,135$; $p = 0,000$) на 28 день по Ме (ДИ: 14; 30). Во 2-й группе прогрессирование в легких выявлено у 52 (68,4 %) на 20-й день (ДИ: 16,0; 31,5), а в 3-й – у 28 (40,6%) больных, возникшее – на 28 день (ДИ: 21,3; 52,0). В 4-й группе на 14 день госпитализации (ДИ: 10,0; 17,1)

отрицательная рентгенологическая картина наблюдалась во всех 9 случаях (100,0 %) ($N = 11,502$; $p = 0,009$).

На фоне приема АРТ, химиопрофилактики туберкулеза и терапии ко-тримоксазолом (триметоприм/сульфаметоксазол) положительная динамика наблюдалась у пациентов с изолированной ПЦП у 86 (65,2 %) больных, у 10 (13,2 %) больных с ПЦП и БП и 13 (18,8 %) больных с ПЦП и туберкулезом легких ($\chi^2 = 62,11$; $p = 0,000$). Редко встречалось отсутствие динамики, а в некоторых случаях, ввиду короткого пребывания в стационаре по причине летального исхода или перевода в другой стационар (ПЦП и ТБ – 40,6 %), контрольное рентгенологическое исследование не проводилось ($\chi^2 = 47,486$; $p = 0,000$).

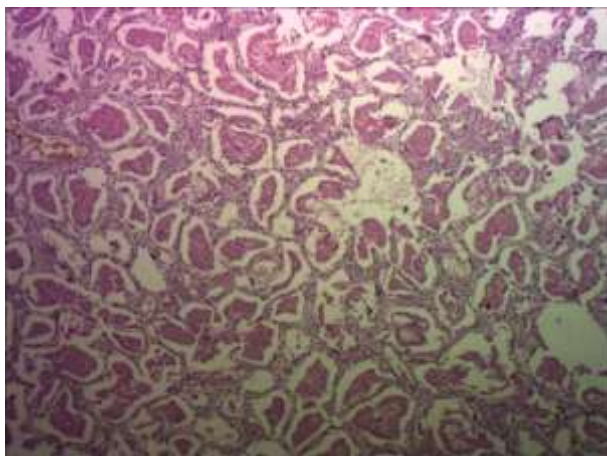
Некоторые пациенты помещались в отделение ОРИТ. Так, в 1-й группе в отделении реанимации лечилось 30 (22,7 %) пациентов, во 2-й группе – 42 (55,3 %), в 3-й – 25 (36,2 %), в 4-й – 9 (100,0%) больных ВИЧ-инфекцией ($\chi^2 = 37,725$; $p = 0,000$). При этом ИВЛ проводилась в 1-й группе у 12 (9,1 %) больных, во 2-й группе – у 44 (57,9 %), в 3-й – у 11 (15,9 %), в 4-й – у 9 (100,0%) пациентов с поражением органов дыхания ($\chi^2 = 87,753$; $p = 0,000$).

Летальный исход у пациентов с изолированной ПЦП наступил в 24 (18,2 %) случаях, пациентов с сочетанием ПЦП и БП – в 52 (68,4 %). В группе больных с ПЦП в сочетании с туберкулезом легких смерть наступила у 56 (81,2 %) пациентов, в группе с ЦМВ-пневмонией и пневмоцистозом – у 9 (100,0 %) ($\chi^2 = 99,531$; $p = 0,000$).

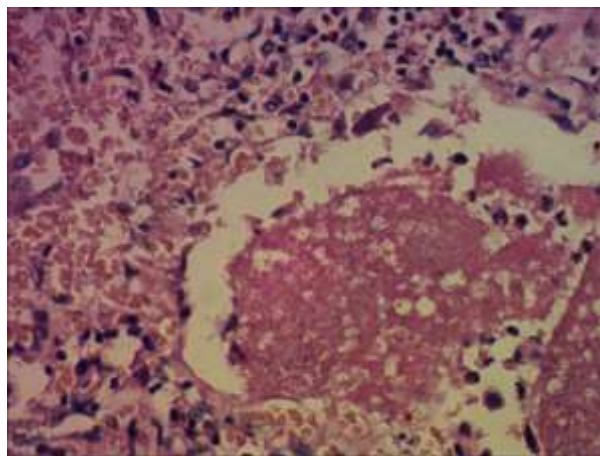
При патологоанатомическом вскрытии ($n = 141$), согласно утвержденным нормативным документам [113], были выявлены следующие изменения: в группе больных с изолированной ПЦП ($n = 24$) макроскопически легкие увеличены, заполняли полностью плевральные полости, не спадались, имели серо-красный цвет. Передние отделы и края чаще были эмфизематозными. Легочная ткань «резиновоподобной» плотности, с гладкой блестящей стекловидной поверхностью среза, с которой при надавливании стекала светлая масса пенистого вида с геморрагическим компонентом. Гистологически отмечалось наличие эозинофильного пенистого вакуолизированного экссудата в просвете альвеол, в

сочетании с инфильтративно-пролиферативными изменениями в межалвеолярных перегородках. Почти всегда определялась десквамация альвеолярного эпителия в просвете альвеол, наличие большого количества симпластов (Рисунки 23 и 24).

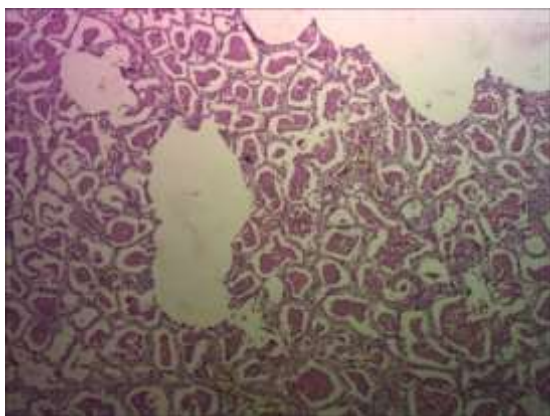
А.



Б.



В.



Г.

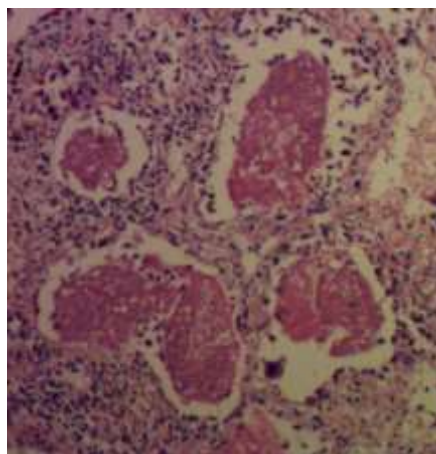
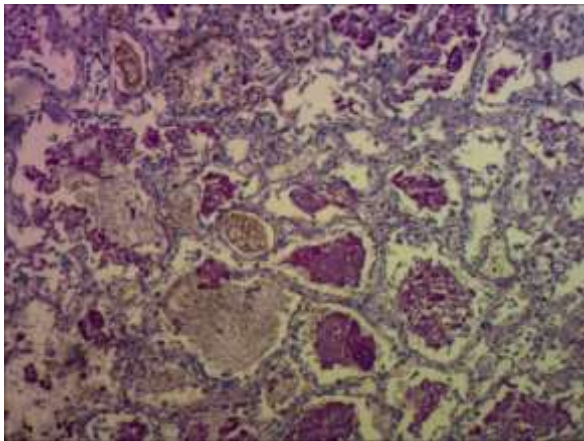


Рисунок 23 – Фотоснимки гистологического материала легочной ткани больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией. В просвете альвеол определяется пенистая розовая масса. Панацинарная эмфизема (В). Масса симпластов, десквамация эпителия (Б, Г). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$ (А, В, Г); $\times 40$ (Б)

А.



Б.

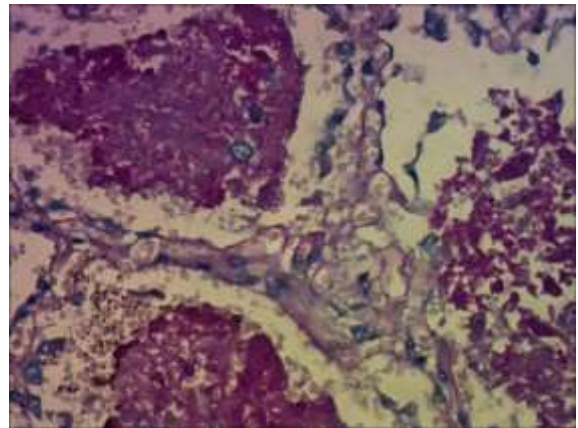
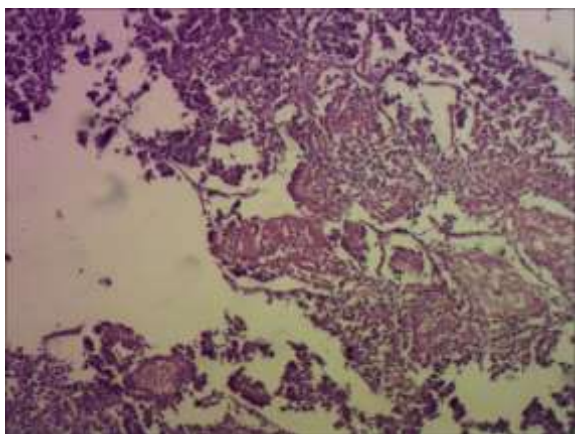


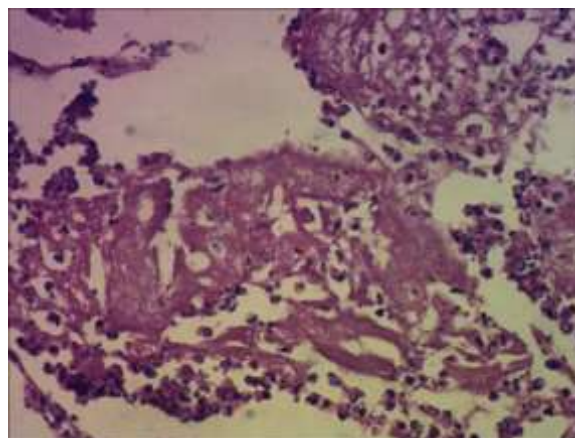
Рисунок 24 – Фотоснимки гистологического материала легочной ткани больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией. В просвете альвеол определяется пенистая розовая масса ШИК положительная. Окраска ШИК альциановый синий $\times 10$ (А, В); $\times 60$ (Б)

У больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и БП ($n = 52$) на вскрытии макроскопически легкие заполняли плевральные полости. Часто определялось умеренное количество плевральных спаек. На разрезе определялись выделения желтоватого (зеленоватого, грязно-серого, в зависимости от бактериального агента) цвета в сочетании с пенистым отделяемым. При гистологическом исследовании в легких межальвеолярные перегородки с явлениями отека, за счет диффузной инфильтрации лейкоцитами. Визуализировались эритроцитарные стазы, сладжи в капиллярах межальвеолярных перегородок. Альвеолы различных размеров, местами разрушенные с наличием в них обильного количества лейкоцитов и пенистых масс ШИК положительной окраски. Часто определялись геморрагические инфаркты, участки некроза, дистелектазы, мелкофокусная эмфизема, интерстициальный и внутриальвеолярный отек (Рисунок 25).

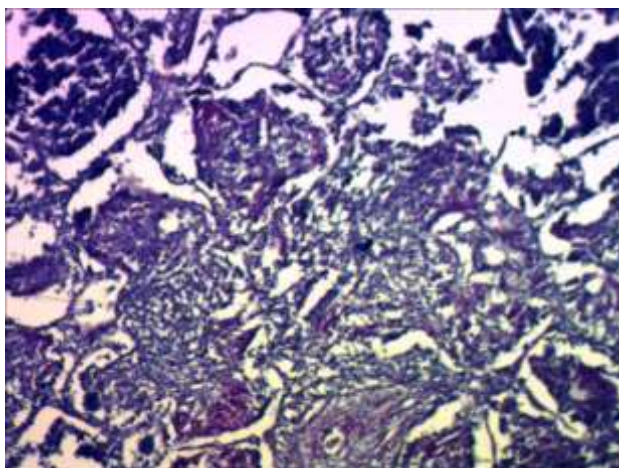
А.



Б.



В.



Г.

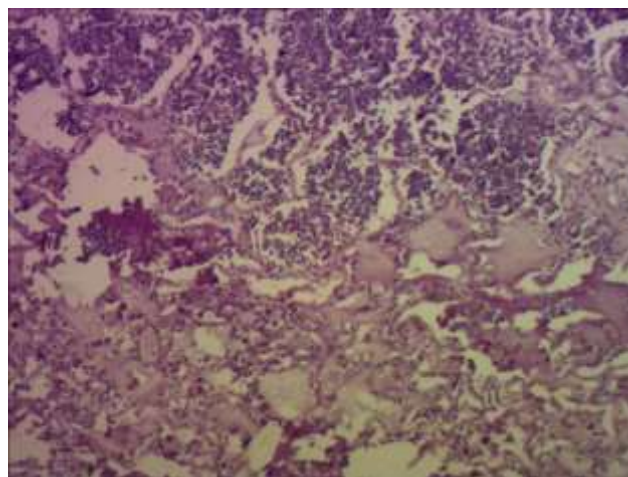


Рисунок 25 – Фотоснимки гистологического материала легочной ткани больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией и бактериальной пневмонией.

А, Б – Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$ (А); $\times 40$ (Б).

В, Г – Окраска ШИК альциановый синий, $\times 10$

Во время патологоанатомического вскрытия при подозрении на бактериальную флору проводилось микробиологическое исследование фрагментов легочной ткани. Во всех случаях была получена бактериальная флора, заявленная в окончательном клиническом диагнозе. Однако, помимо этого, определялась полимикробная этиология пневмонии. Так из 52 умерших больных

ВИЧ-инфекцией с ПЦП и БП у 11 (21,2 %) был подтвержден *Staphylococcus aureus*; у 7 (13,5 %) – *Staphylococcus epidermidis*; у 4 (7,7 %) – *Streptococcus pyogenes*; у 4 (7,7 %) – *Streptococcus pneumoniae* и у 26 (50 %) – *Klebsiella pneumoniae*. Кроме того, была выявлена микст инфекция, представленная преимущественно грамотрицательными палочками семейства *Enterobacteriaceae* у 11 (21,2 % $\pm$ 5,7%), грамположительными бактериями из семейства *Enterococcaceae* у 4 (57,1 % $\pm$ 18,7 %), а также *Acinetobacter spp.* 4 (57,1 % $\pm$ 18,7 %), которая, по мнению многих авторов, является внутрибольничной микрофлорой [68; 192] (Таблица 51).

Таблица 51 – Результаты микробиологического исследования аутопсийного материала легочной ткани у больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и БП (n = 52), абс. (%)

Возбудитель	Степень разведения		Частота выявления, абс. (%)
	Min КОЕ/мл	Max КОЕ/мл	
1. <i>Staphylococcus aureus</i>	10 ⁴	10 ⁷	11 (21,2 $\pm$ 5,7)
сочетание микрофлоры			
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Candida albicans</i>	10 ⁴	10 ⁸	2 (18,2 $\pm$ 11,6)
<i>Enterobacter cloacae</i> + <i>Candida krusei</i>	10 ³	—	1 (9,1 $\pm$ 8,7)
<i>Escherichia coli</i> + <i>Candida albicans</i>	10 ³	10 ⁵	4 (36,4 $\pm$ 14,5)
<i>Proteus vulgaris</i> + <i>Candida krusei</i>	10 ⁴	10 ⁶	2 (18,2 $\pm$ 11,6)
2. <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ³	—	7 (13,5 $\pm$ 4,7)
сочетание микрофлоры			
<i>Proteus vulgaris</i> + <i>Candida albicans</i>	10 ⁴	10 ⁵	4 (57,1 $\pm$ 18,7)
3. <i>Streptococcus pyogenes</i>	10 ³	10 ⁷	4 (7,7 $\pm$ 3,7)
сочетание микрофлоры			
<i>Escherichia coli</i> + <i>Candida albicans</i>	10 ³	10 ⁵	2 (50,0 $\pm$ 25,0)
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Candida albicans</i>	10 ⁴	—	1 (25,0 $\pm$ 21,7)
<i>Enterobacter cloacae</i> + <i>Candida krusei</i>	10 ³	—	1 (25,0 $\pm$ 21,7)
4. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 ³	10 ⁷	4 (7,7 $\pm$ 3,7)

Продолжение таблицы 51

Возбудитель	Степень разведения		Частота выявления, абс. (%)
	Min КОЕ/мл	Max КОЕ/мл	
сочетание микрофлоры			
<i>Escherichia coli</i>	10 ³	—	1 (25,0 ± 21,7)
<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁴	—	1 (25,0 ± 21,7)
<i>Acinetobacter spp. (A.iwoffii)</i>	10 ⁴	—	2 (50,0 ± 25,0)
<i>5. Klebsiella pneumoniae</i>	10 ³	10 ⁶	26 (50 ± 6,9)
сочетание микрофлоры			
<i>Acinetobacter spp.</i>	10 ⁴	10 ⁵	2 (7,7 ± 5,2)
<i>Escherichia coli</i>	10 ³	—	2 (7,7 ± 5,2)
<i>Proteus vulgaris</i>	10 ⁴	10 ⁵	2 (7,7 ± 5,2)
<i>Candida albicans</i>	10 ³	10 ⁵	11 (43,3 ± 9,7)
<i>Candida krusei</i>	10 ³	10 ⁵	2 (7,7 ± 5,2)

В группе умерших ВИЧ-инфицированных больных с ПЦП и туберкулезом легких (n = 56) макроскопически отмечалось увеличение легочной ткани, которая заполняла все плевральные полости, иногда с участками эмфиземы. На паренхиме легких определялись многочисленные очаги серого (серо-желтого) цвета творожистого вида до 0,2–0,6 см. Иногда в сегментах отмечалось слияние очагов с формированием полей до 1,2 см в центре с точечными зонами распада. На разрезе из легочной ткани стекала пенная и серовато-грязная жидкость, иногда с желтоватым оттенком. Практически у всех больных (96,4 %) отмечалось казеозно-некротическое поражение внутригрудных лимфатических узлов всех групп.

Микроскопически у больных ВИЧ-инфекцией картина туберкулеза разнообразная и неоднородная, которая значительно отличается от классического гранулематозного воспаления. Определялся отек межалвеолярных перегородок, наличие зернистой, пенной массы в просвете альвеол, с формированием панацинарной эмфиземы. Наличие большого количества симпластов при наличии

скудности клеточного компонента. Во внутригрудных лимфатических (всех групп) узлах определялось наличие эозинофильных фокусов массивного казеозного некроза с перифокальным расположением клеточного скудного вала, представленным немногочисленными эпителиоидными клетками и единичными лимфоцитами. Четкие туберкулезные гранулемы не выявлялись, однако определялись очаги пролиферативного воспаления с фокусами казеозного некроза в центре с преобладанием макрофагов, эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток (Рисунок 26).

А.

Б.

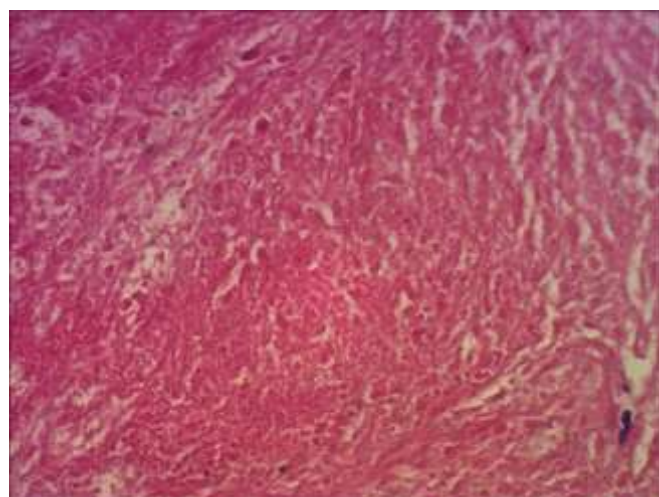
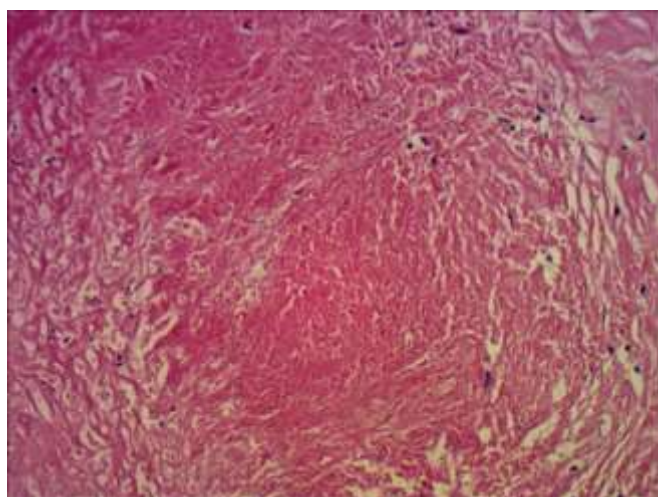


Рисунок 26 – Фотоснимки гистологического материала легочной ткани больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией и туберкулезом легких.

А, Б – Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$ (А); $\times 40$ (Б)

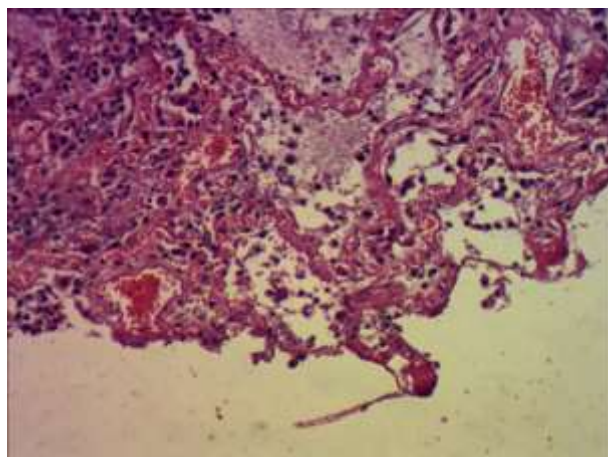
У всех умерших в этой группе туберкулез был доказан как при жизни, так и при аутопсии. При окраске карболовым фуксином по методу Циля – Нильсона в исследуемом материале обнаруживались единичные скопления внеклеточно расположенных кислотоустойчивых бактерий в среднем до 10 в поле зрения. Пневмоцистная пневмония также была подтверждена посмертно.

При патологоанатомическом вскрытии больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и ЦМВ-пневмонией ($n = 9$) были выявлены следующие особенности: у 7 (77,8 %)

больных макроскопически увеличение легких в размере, красно-розового цвета, плотно-эластичной консистенции, на разрезе по типу «губки, пропитанной кровью». Во всех случаях отмечалось увеличение внутригрудных лимфатических узлов различных групп от 0,5 см. до 2,5 см.

При гистологическом исследовании просветы бронхов заполнены десквамированным многорядным респираторным эпителием и нейтрофильными лейкоцитами; в собственной пластинке слизистой оболочки – лимфогистиоцитарная инфильтрация. Межальвеолярные перегородки утолщены за счет отека, сосуды в них расширены, полнокровны, с эритроцитарными стазами, в просветах альвеол – пенистые, вакуолеобразные зернистые массы (ШИК-положительные), скопления нейтрофильных лейкоцитов, эритроциты, определялись единичные клетки по типу «совиного глаза» (центр ядра занимает крупное базофильное вирусное включение, гетерохроматин располагается у внутренней поверхности кариолеммы, между включением и хроматином выявляется светлая зона). Перибронхиальный и периваскулярный пневмосклероз. В паретически расширенных сосудах микроциркуляторного русла – стазы, сладжи. Имелись очаги геморрагических инфарктов (Рисунок 27).

А.



Б.

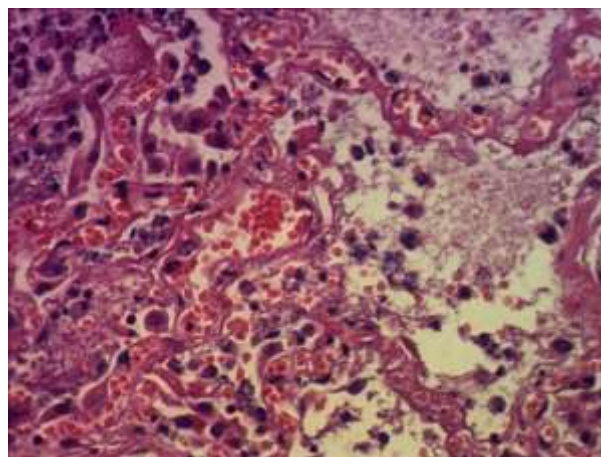


Рисунок 27 – Фотоснимки гистологического материала легочной ткани больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией и ЦМВ-пневмонией.

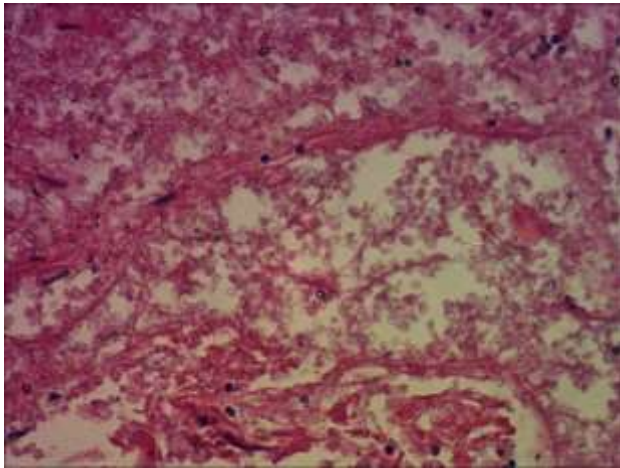
А, Б – Окраска гематоксилином и эозином, × 20 (А); × 40 (Б)

У 2 (22,2 %) больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и ЦМВ-пневмонией на вскрытии был выявлен криптококкоз.

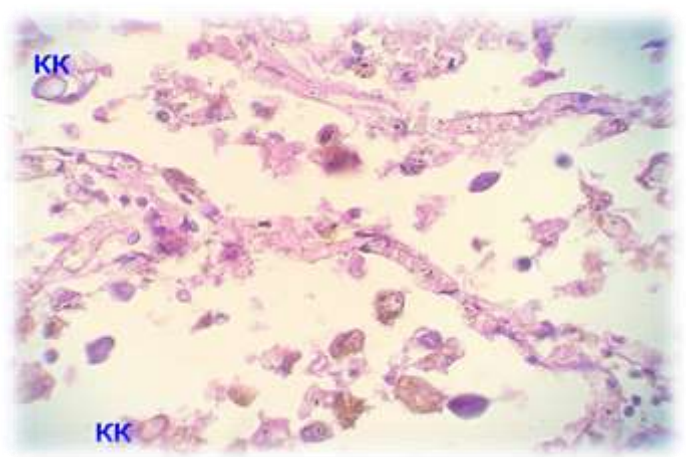
Макроскопически легкие увеличены в объеме. Полнокровные. Бифуркационные лимфатические узлы диаметром от 1,5 см до 2,0 см, бронхопульмональные лимфатические узлы с обеих сторон диаметром 1,0–1,2 см.

Гистологически в легких просвет альвеол неравномерно расширен, заполнен эозинофильными массами, пневмоцистами в виде скопления пенистых масс. Межальвеолярные перегородки утолщены за счет расширенных полнокровных капилляров, местами разорваны, на этом фоне определяются множественные очаговые отложения гемосидерина во всех полях зрения. В альвеолах и межальвеолярных перегородках отмечаются скопления нейтрофильных лейкоцитов, фибрина, единичных крупных эпителиальных клеток с эозинофильно окрашенным ядром округлой формы. Вокруг эпителиальных клеток визуализируется зона просветления с резко очерченной ядерной оболочкой. В отдельных полях зрения определяются скопление криптококков, островки эмфиземы, эритроцитарные стазы и сладжи в сосудах микроциркуляторного русла, внутрисосудистый гемолиз эритроцитов, интерстициальный отек, очаговые периваскулярные кровоизлияния, межуточный склероз (Рисунок 28).

А.



Б.



В.

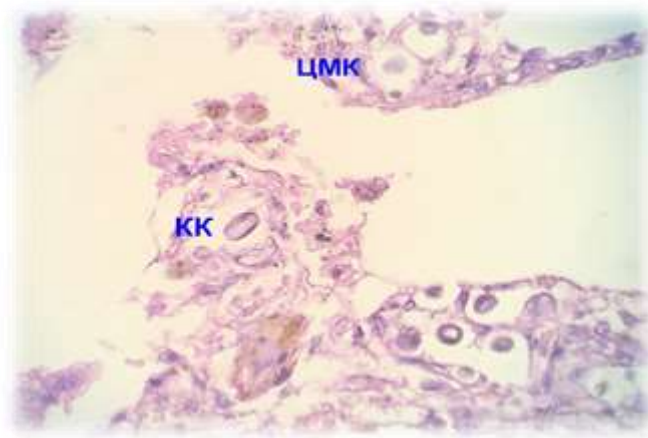


Рисунок 28 – Фотоснимки гистологического материала легочной ткани больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией, ЦМВ-пневмонией и криптококкозом. А, Б – окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$ (А); $\times 100$ масляная иммерсия (Б, В)

Таким образом, изолированная ПЦП у больных ВИЧ-инфекцией была только в половине случаев (46,2 %), во всех остальных отмечалась микст инфекция в легких. В 90,9 % случаев пациенты были в 4В стадии ВИЧ-инфекции с высокой вирусной нагрузкой (более 300 000 у 92,3 %), низким уровнем CD4+ лимфоцитов (менее 80 кл/мкл у 94,7 %).

Клиническая картина у больных ВИЧ-инфекцией с изолированной ПЦП и в

сочетании с ТБ, БП и ЦМВ-пневмонией схожая, мало выраженная. Во всех группах отмечались явления хронической интоксикации, наличие бронхитического синдрома. Однако при детализации жалоб выявлены значимые отличия. Так, продолжительность возникновения вышеуказанных жалоб в наиболее короткий срок (до 10 дней) отмечалась у больных ПЦП в сочетании с БП, изолированная ПЦП развивалась от 2-х до 3-х недель. Клинические проявления при сочетании ПЦП и ТБ легких беспокоили больных ВИЧ-инфекцией до месяца, а при ПЦП с ЦМВ-пневмонией более месяца, до 6 недель ($N = 132,8$; $p = 0,00$). Периферическую лимфаденопатию (100,0 %) и спленомегалию (100,0 %) чаще выявляли у больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и ЦМВ-пневмонией и при ПЦП и ТБ лёгких (68,1 % и 20,3 % соответственно). Влажные хрипы чаще выслушивали у больных с ПЦП в сочетании с БП, во всех остальных случаях превалировало ослабленное везикулярное дыхание с сухими хрипами. Явления ДН III степени отмечались у больных с ПЦП и ЦМВ-пневмонией (100,0 %), II степени при изолированной ПЦП (59,8 %) и в сочетании с БП (52,6 %). У больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и ТБ легких ДН преимущественно была I степени (62,3 %).

Для дифференциальной диагностики оказались важными параметры СРБ и ПКТ. Увеличение СРБ и ПКТ наблюдалось у больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП в сочетании с бактериальным поражением и туберкулезом легких. Увеличение СРБ при уровне ПКТ до двух норм встречалось в группе больных с изолированной ПЦП и в сочетании с ЦМВ-пневмонией

Значимы были изменения на КТ ОГК. Так, у больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП в сочетании с БП, кроме интерстициальной (65,8 %), определялась паренхиматозная инфильтрации (47,4 %), с двусторонним (100,0 %) и нижнедолевым (56,6 %) поражением, а также наличие плеврального выпота (21,1 %). У пациентов с ВИЧ-инфекцией с ПЦП и туберкулезом легких описывалась интерстициальная инфильтрация (84,1 %), с двусторонней (92,8 %), среднедолевой (53,6 %) локализацией, внутригрудной лимфаденопатией (89,9 %), наличием очаговых теней в легких (62,3 %) и гидротораксом (55,1 %). При

сочетании ПЦП с ЦМВ-пневмонией у больных ВИЧ-инфекцией рентгенологическая картина была представлена интерстициальной инфильтрацией (100,0 %), с двусторонним (100,0 %), нижнедолевым (100,0 %) поражением и увеличением внутригрудных лимфатических узлов (100,0 %).

Наиболее высокая летальность отмечалась при сочетанных поражениях легких у больных ВИЧ-инфекцией: при сочетании ПЦП и ЦМВ-пневмонии (100,0 %), при ПЦП и ТБ (81,1 %) и при ПЦП и БП (68,4 %).

При проведении патологоанатомического вскрытия доказана микст инфекция у больных ВИЧ-инфекцией. В группе больных с ПЦП и ЦМВ-пневмонией в 22,2 % отмечалась трехкомпонентная флора в виде пневмоцист, ЦМВ и криптококка.

6.2 Определение маркеров неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией

Определение маркеров неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с изолированной и сочетанной ПЦП определялось с помощью корреляционного анализа (Таблица 52). На исход не влияли пол, возраст больных, их трудоустройство и семейное положение, вредные привычки, отказы в госпитализации.

Нозология пневмонии влияла на летальный исход, так, изолированная ПЦП повышала вероятность положительного исхода, а сочетание ПЦП с ЦМВ-пневмонией и ТБ – наоборот ($r = -0,563$; $p = 0,000$). Продолжительность возникновения жалоб на догоспитальном этапе, снижение количества CD4 лимфоцитов, увеличение вирусной нагрузки РНК ВИЧ, снижение ИРИ в крови больного ВИЧ-инфекцией с пневмонией увеличивали риск развития летального исхода (слабая сила). Клиническая стадия ВИЧ-инфекции 4Б и 4В также влияла (умеренная сила) на развитие неблагоприятного исхода. При поступлении в стационар явления тромбоцитопении (средняя сила), анемии, эритропении (умеренная сила), лейкопении и гипопроотеинемии (слабая сила) повышали

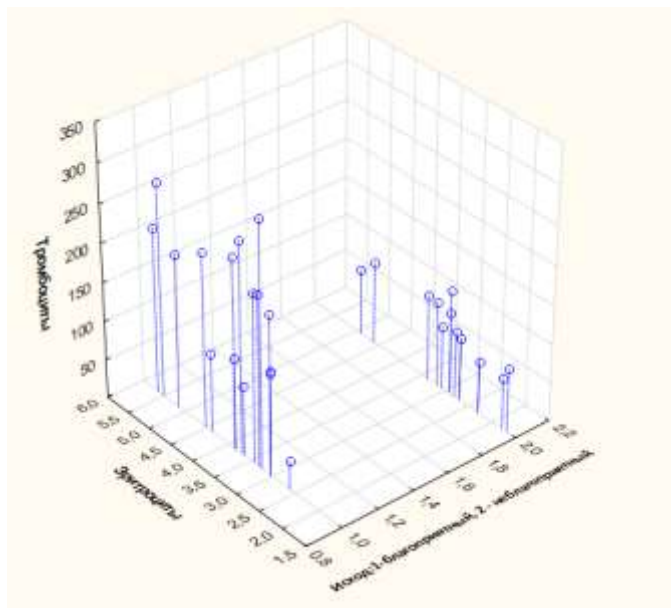
вероятность неблагоприятного исхода. Также этому способствовало низкое или нормальное значение СРБ (умеренная сила) и подавленный синтез ПКТ (слабая сила) (Таблица 52).

Таблица 52 – Данные корреляционного анализа у пациентов в группах обследования

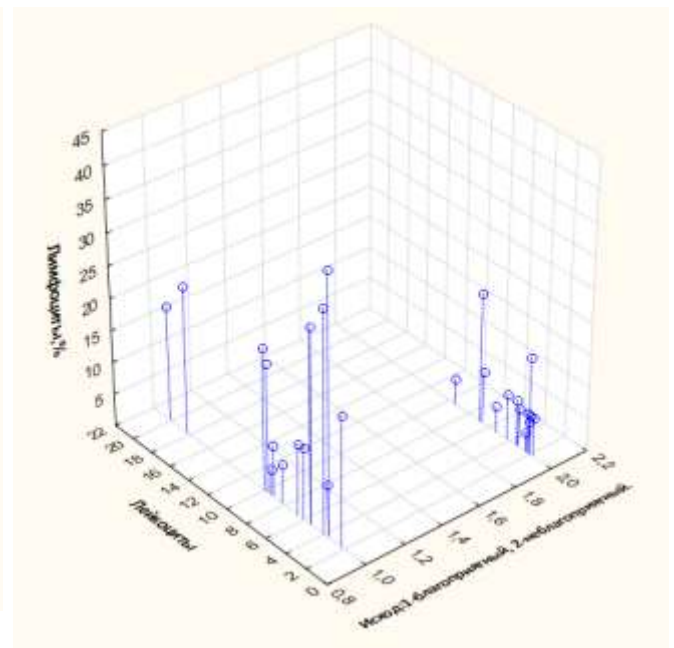
Признак	R	p
Нозология пневмонии	–0,563	0,000
Продолжительность возникновения жалоб на догоспитальном этапе	–0,1785	0,002
Абсолютный уровень CD 4+ лимфоцитов	0,2597	0,000
Уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ	–0,2464	0,000
Уровень ИРИ	0,1541	0,009
Уровень гемоглобина крови при поступлении в стационар	0,2819	0,000
Количество эритроцитов в крови при поступлении в стационар	0,2677	0,000
Количество лейкоцитов в крови при поступлении в стационар	0,1815	0,002
Количество тромбоцитов в крови при поступлении в стационар	0,653	0,000
Количество общего белка в крови при поступлении в стационар	0,1835	0,002
Количество СРБ в крови при поступлении в стационар	–0,3206	0,000
Количество ПКТ в крови при поступлении в стационар	–0,1988	0,001
Поздние стадии ВИЧ-инфекции (4Б и 4В)	–0,442	0,014

Результаты корреляционного анализа, выраженные графически, представлены на рисунке 29.

А.



Б.



В.

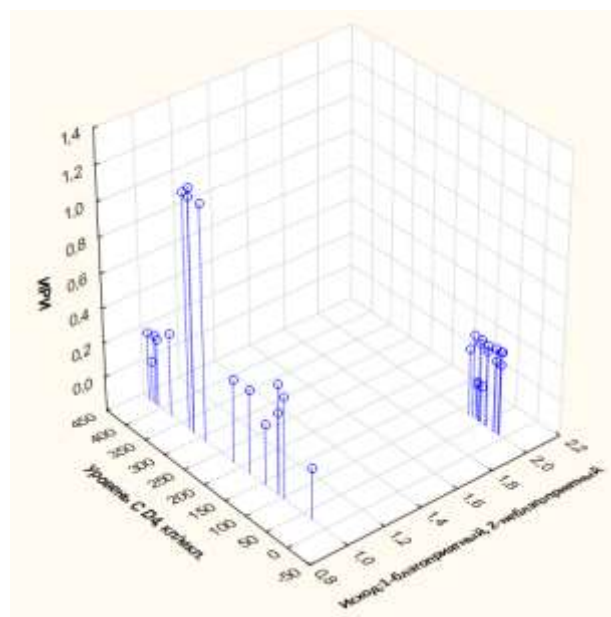


Рисунок 29 – Графическое выражение результатов корреляционного анализа в группах сравнения: влияние уровня тромбоцитов и эритроцитов (А), количества лейкоцитов и лимфоцитов (Б), параметров ИРИ и уровня CD4+ лимфоцитов на исход клинического случая ПЦП у больного ВИЧ-инфекцией

По результатам ANOVA, наиболее значимыми на исход заболевания явились 2 предиктора, это уровень вирусной нагрузки и этиология пневмонии ($F = 3,64$; $p = 0,000$) (Рисунок 30).

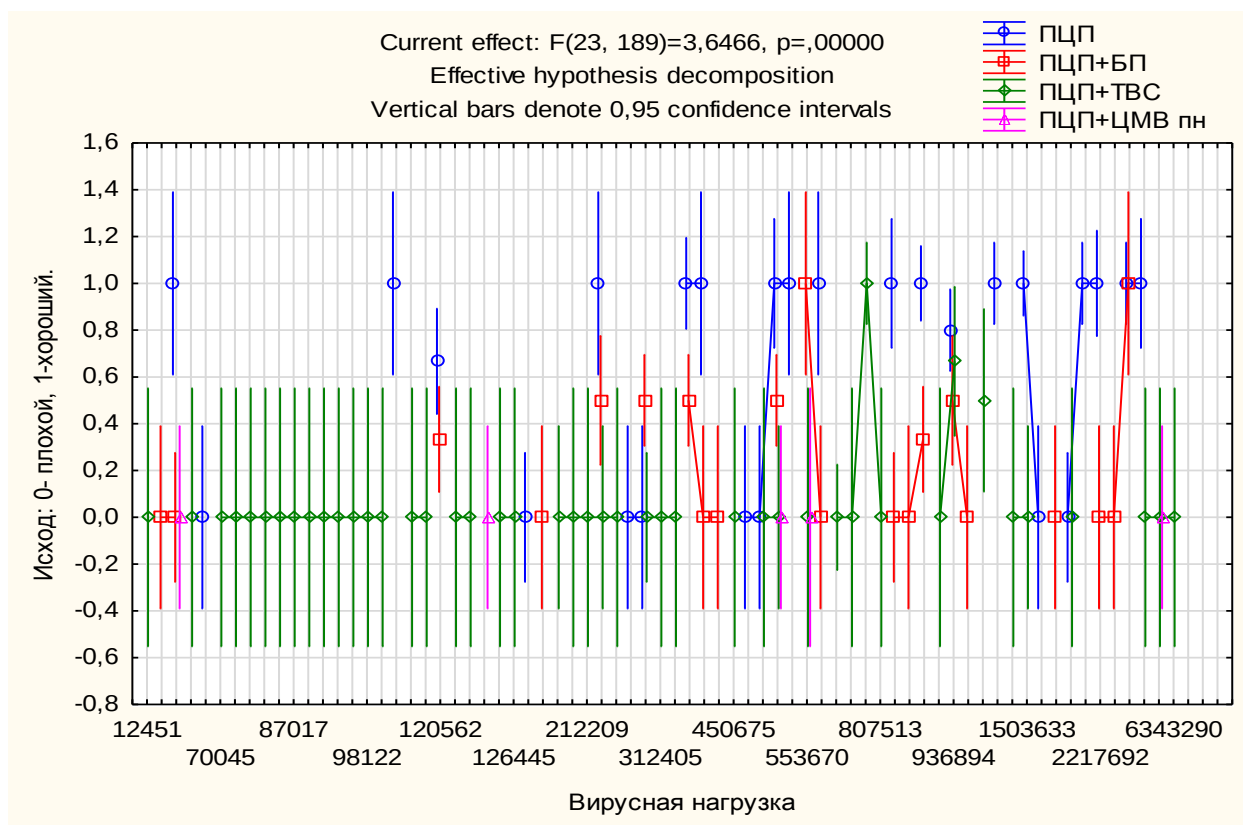


Рисунок 30 – Данные статистического анализа ANOVA, влияния вирусной нагрузки РНК ВИЧ в крови и вида ПЦП (изолированной или сочетанной) на исход ВИЧ-инфекции в течение 2-х месяцев

ГЛАВА 7 МОДЕЛИ ПРОГНОЗА ИСХОДА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

7.1 Модель прогноза летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией старше 18 лет с бактериальной пневмонией

С помощью пакета компьютерных программ создано две модели исхода ВИЧ-инфекции у больных с бактериальными поражениями нижних дыхательных путей.

Ниже дано описание моделей, однако для более визуального восприятия они были оформлены в графическом стиле в приложении.

Модель № 1. В модели № 1 программное обеспечение в первом узле определило значимый показатель – уровень CD4+ лимфоцитов в крови, и при параметре ≥ 85 кл/мкл программа предлагала оценивать показатель CD8+ лимфоцитов. При параметре CD8+ $< 557,5$ кл/мкл оценивалась стадия ВИЧ-инфекции и при стадиях 2В, 3, 4А – по данным модели у пациента определялся благоприятный исход. При стадиях ВИЧ-инфекции 4Б и 4В необходим был предиктор возраста, и при возрасте менее 30,5 лет возникала вероятность развития неблагоприятного (летального) исхода. Если возраст больного ВИЧ-инфекцией был старше 30,5 лет, то уровень пульса на момент госпитализации имел одно из решающих значений, и при тахикардии больше или равной 116 ударов в минуту прогноз был неблагоприятным.

При уровне протромбинового индекса (ПТИ) более или равном 80,5 % программа построения прогноза зависела от этиологии возбудителя пневмонии. Если у ВИЧ-инфицированного пациента определялся *St. aureus* изолированный и в сочетании с другими микроорганизмами, *Streptococcus gr. viridans*, а также неуточненная микрофлора (микроорганизм 1, 5, 8), то исход был благоприятным.

При CD8+ $\geq 557,5$ кл/мкл и одновременном уровне ПТИ менее 80,5 % и показателе глюкозы в крови менее 6,1 ммоль/л исход прогнозировался

благоприятным. Если же уровень глюкозы определялся более 6,1 ммоль/л и по результатам микробиологического исследования мокроты или бронхоальвеолярного лаважа регистрировались *K. pneumoniae* изолированная и в сочетании с др. микроорганизмами, *Str. pneumoniae*, неутонченная грамотрицательная флора (в схеме микроорганизм 2, 4, 7; Таблица 53), следует ожидать неблагоприятный исход. При регистрации неутонченной грамположительной флоры при уровне глюкозы менее 6,1 ммоль/л исход оценивался благоприятным.

При уровне CD4⁺ лимфоцитов в крови < 85 кл/мкл и количестве лейкоцитов в крови $\geq 9,7 \times 10^9/\text{л}$ исход заболевания предполагал быть благоприятным. И, напротив, при уровне лейкоцитов < $9,7 \times 10^9/\text{л}$ развивался летальный исход заболевания (Приложение А).

Таблица 53 – Схематическое шифрование выявленных этиологических микроорганизмов у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией

1	<i>S. aureus</i> изолированный и в сочетании с др. микроорганизмами
2	<i>K. pneumoniae</i> изолированный и в сочетании с др. микроорганизмами
3	<i>H. influenzae</i>
4	<i>St. Pneumoniae</i>
5	<i>St. группы viridans</i>
6	Гр+ флора
7	Гр– флора
8	Неутонченная микрофлора

Модель № 2. В модели № 2 программное обеспечение в первом узле определило значимый предиктор – количество CD4⁺ лимфоцитов в крови, и при параметре ≥ 109 кл/мкл программа предлагала оценивать показатель гемоглобина при поступлении в стационар. При параметре последнего менее 88 г/л оценивался уровень лейкоцитов в крови больного и при уровне $5,7 \times 10^9/\text{л}$ прогноз был неблагоприятным. При уровне лейкоцитов крови более $5,7 \times 10^9/\text{л}$ программа

посчитала важным оценить выявленный микроорганизм из мокроты, БАЛ. При регистрации изолированного *St. aureus*, *K. pneumoniae* или в сочетании с другими микроорганизмами, *H. Influenzae* и *Str. pneumoniae* (микроорганизм 1, 2, 3, 4; см. таблицу 53) прогноз оценивался как неблагоприятный. Напротив, при наличии в биоматериале *Streptococcus gr. viridans*, неутонченной грамположительной, грамотрицательной и вообще нетипируемой флоры (микроорганизм 5, 6, 7, 8) исход заболевания предполагался благоприятным.

При уровне гемоглобина более 88 г/л важной оказалась также микрофлора, выделенная из респираторного тракта. При верификации *Streptococcus gr. viridans*, неутонченной грамположительной флоры (микроорганизм 5, 6) прогноз оценивался как благоприятный. При наличии в мокроте или бронхо-лаважной жидкости изолированного *St. aureus*, *K. pneumoniae* или в сочетании с другими микроорганизмами, *H. Influenzae*, *Str. pneumoniae* и неутонченной грамотрицательной флоры (микроорганизм 1, 2, 3, 4, 7) программа перешла на оценивание узла уровня протромбинового индекса и при параметре его менее 87 % прогноз оценивался как неблагоприятный. При регистрации протромбинового индекса более 87 % оценивался показатель цельной капиллярной крови натошак, и при параметре глюкозы менее 6,1 ммоль/л модель прогнозировала благоприятный исход, а при значении более 6,1 ммоль/л – неблагоприятный. Значение глюкозы 6,1 ммоль/л взято как пограничное значение для ранней диагностики нарушения углеводного обмена [4].

При значении CD4+ лимфоцитов в крови менее 109 кл/мкл оценивался уровень лимфоцитов, который при параметре менее 9 % являлся предиктором летального исхода больного ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией. При регистрации лимфоцитов более 9 % программа оценивала показатель вирусной нагрузки и при количестве менее 100 000 копий/мл – прогноз оценивался как благоприятный. При регистрации вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл важным оказалось значение ИРИ и при его значении более 0,4 прогноз ожидался благоприятным, а при уровне менее 0,4 – неблагоприятным (Приложение Б).

Данные модели предложено использовать в практическом здравоохранении

для оценки прогноза у больных ВИЧ-инфекцией при бактериальной коинфекции нижних дыхательных путей.

7.2 Модель прогноза летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией старше 18 лет с изолированной пневмоцистной пневмонией и сочетанным поражением легочной ткани.

С помощью пакета программ создана прогностическая модель исхода ВИЧ-инфекции у больных с диагностированной ПЦП. Программа создала две модели.

Модель № 1. Основным и весомым предиктором явился уровень ЛДГ. При его значении ≥ 232 ед/л по левому ребру модели значимым оказался пульс при поступлении в стационар. При уровне менее 95 ударов в минуту вероятность благоприятного исхода повышалась. Если пульс больше 95 ударов в минуту, то оценивался критерий продолжительности дней ухудшения самочувствия до госпитализации. Если у больного ВИЧ-инфекцией с ПЦП ухудшение самочувствия до госпитализации наблюдалось в течение 27 дней, прогноз предполагался благоприятным. При условии ухудшения самочувствия более чем за 28 дней до момента госпитализации предложено оценить уровень сатурации, и при SpO_2 от 85 до 95 % прогноз оценивался как благоприятный, при SpO_2 менее 84 % – как неблагоприятный.

При показателе ЛДГ менее 232 ед/л (по правому ребру) модель оценивала значения количества тромбоцитов, и при параметрах $\geq 314 \times 10^9$ /л оценивалась сатурация. При регистрации SpO_2 от 85 до 95 % прогноз ожидался благоприятным, а при SpO_2 менее 85 % – неблагоприятным. Если уровень тромбоцитов крови на момент госпитализации оказывался $< 314 \times 10^9$ /л, а SpO_2 более 89 % – прогноз для больного ВИЧ-инфекцией оценивался как благоприятный, а при SpO_2 менее 88 % – как неблагоприятный (Приложение В).

При создании модели № 2 компьютерной программой после оценки уровня тромбоцитов «построен» важный предиктор – срок наблюдения пациента

с ВИЧ-инфекцией у врача инфекциониста. Если срок более 24 месяцев, то вероятность хорошего исхода высока. У пациентов со сроком наблюдения в специализированных медицинских учреждениях менее 24 месяцев – по созданной модели развивался неблагоприятный исход ВИЧ-инфекции (Приложение Г).

Созданные модели работают в базе EXEL, по введенной формуле, а также их можно использовать для наглядности и уже предполагать исход конкретного случая ВИЧ-инфицированного пациента с развитием оппортунистической инфекции – пневмоцистной пневмонии.

ГЛАВА 8 ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

8.1 Способ прогнозирования летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией старше 18 лет с внебольничной бактериальной пневмонией

В пульмонологическом отделении БУЗОО «ГКБСМП № 2» оценена эффективность использования изобретения «Способ прогнозирования летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией с внебольничной бактериальной пневмонией» для машинного (ЭВМ) и визуального использования (схемы) согласно задаче 6. Исследование было открытым проспективным сравнительным (дизайн исследования отражен на рисунке 5). У всех пациентов получено информированное согласие на участие в клиническом исследовании, одобренном Этическим комитетом ОмГМУ. Пациентов рандомизировали на 2 группы с помощью методов конвертов, согласно возрасту, полу, стадии ВИЧ-инфекции и выявленному этиологическому агенту пневмонии через 2 недели после госпитализации в стационар.

В течение первых двух недель пребывания в стационаре проводилось комплексное обследование всем пациентам: анализ жалоб, физикальное обследование, общие клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, в том числе биомаркеры воспаления СРБ, КТ ОГК, пульсоксиметрия, ЭКГ в стандартных отведениях, УЗИ грудной клетки и плевральных полостей, бактериоскопия, культуральное исследование мокроты, БАЛ, аспирата из ротоглотки и трахеи, экспресс-тесты на пневokokковую антигенурию, культуральное исследование крови, иммунограмма и вирусная нагрузка на РНК ВИЧ в крови больных. Все пациенты в пульмонологическом отделении осматривались психиатром, инфекционистом, окулистом, оториноларингологом, неврологом, фтизиатром, гинекологом, после чего проводился расчет коморбидности Charlson.

Основная группа представлена 58 больными ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией (26 (44,8 %) женщин и 32 (55,2 %) мужчины), средний возраст которых составил $(35,6 \pm 1,5)$ лет. Контрольная группа представлена

58 больными ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией (24 (41,4 %) женщины и 34 (58,6 %) мужчины ($\chi^2 = 0,000$; $p = 1,000$), в возрасте ($35,7 \pm 1,6$) лет ($t = 0,09$, $p = 0,986$).

Оценка эффективности использования изобретения «Способ прогнозирования летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией с внебольничной бактериальной пневмонией» проводилась в основной группе больных.

У больных ВИЧ-инфекцией чаще регистрировалась полисегментарная (65,5 % и 68,9 %; $p > 0,05$) и двусторонняя (93,1 % и 89,7 %; $p > 0,05$) внебольничная пневмония в 1-й и 2-й группе соответственно (Таблица 54).

Таблица 54 – Характеристика внебольничной бактериальной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией сравниваемых групп, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 58)	2-я группа (n = 58)	χ^2	p
Локализация пневмонии				
Нижнедолевая	12 (20,7 %)	9 (15,5 %)	0,523	0,470
Нижне и среднедолевая	8 (13,8 %)	9 (15,5 %)	0,000	1,0*
Полисегментарная	38 (65,5 %)	40 (68,9 %)	0,157	0,693
Распространенность пневмонии				
Односторонняя	4 (6,9 %)	6 (10,3 %)	0,109	0,741*
Двусторонняя	54 (93,1 %)	52 (89,7 %)		
Другие признаки				
Деструкция легочной ткани	38 (65,5 %)	36 (62,1 %)	0,149	0,700
Гидроторакс	2 (3,4 %)	3 (5,2 %)	0,000	1,0*
Примечание: * – χ^2 поправкой Йейтса.				

Деструкция легочной ткани встречалась более чем у половины больных в группах сравнения (65,5 % и 62,1 %; $p > 0,05$).

После осмотра инфекционистом были установлены стадии ВИЧ-инфекции: 4А и 4Б, последняя из которых регистрировалась у 72,4 % и 67,2 % в группах обследования соответственно ($p > 0,05$) (Таблица 55).

Таблица 55 – стадии ВИЧ-инфекции у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 58)	2-я группа (n = 58)	χ^2	p
4А	16 (27,6 %)	19 (32,8 %)	0,368	0,544
4Б	42 (72,4 %)	39 (67,2 %)		

Сопутствующие заболевания выявлены у 85,5 % и 81,0 % больных в 1-й и 2-й группах сравнения (Таблица 56). Часто встречались вирусные поражения печени: гепатит В, гепатит С, а также сочетание гепатита С и В ($p > 0,05$). В основной группе несколько чаще регистрировались анемия, хронический колит и геморрой. В группе сравнения пациенты болели ХОБЛ, хроническим бронхитом и хроническим гастритом. Индекс коморбидности Charlson в 1-й группе был ($7,1 \pm 0,5$) баллов, а во 2-й группе – $7,2 \pm 0,6$ ($t = 0,17$; $p = 0,985$).

Таблица 56 – Сопутствующие заболевания у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией в группах сравнения, абс. (%)

Признак	1-я группа (n = 58)	2-я группа (n = 58)	χ^2	p
ХОБЛ	5 (8,6 %)	7 (12,1 %)	0,093	0,761*
Анемия	8 (13,8 %)	7 (12,1 %)	0,029	0,865*
Хронический бронхит	18 (31,0 %)	20 (34,5 %)	0,157	0,693
Хронический гастрит	11 (18,9 %)	14 (24,1 %)	0,459	0,499
Хронический вирусный гепатит В	2 (3,4 %)	3 (5,2 %)	0,000	1,0*
Хронический вирусный гепатит С	28 (48,3 %)	26 (44,8 %)	0,139	0,710
Хронический вирусный гепатит В + С	2 (3,4 %)	3 (5,2 %)	0,000	1,0*
Хронический колит	4 (6,9 %)	3 (5,2 %)	0,152	0,697*
Хронический геморрой	5 (8,6 %)	3 (5,2 %)	0,134	0,715*
Бактериальный эндокардит	4 (6,9 %)	0 (0,0 %)	2,33	0,127*
Сопутствующие заболевания, всего	49 (84,5 %)	47 (81,0 %)	0,242	0,624
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса, ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 .				

Таким образом, при сравнении характеристики внебольничной пневмонии, стадии ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения значимых отличий не выявлено.

Все пациенты получали этиотропное (антибактериальное), патогенетическое и симптоматическое лечение согласно клиническим рекомендациям Российского респираторного общества [23]. Этиотропная терапия чаще была представлена антибактериальными препаратами из группы цефалоспоринового ряда (III поколения; цефтриаксон по 1,0 мг внутримышечно/внутривенно 2 раза в день) в сочетании с фторхинолонами (II–III поколения; левофлоксацин по 500 мг 1-2 раза в день). При продолжающейся лихорадке в течение 2–3 дней на фоне антибактериальной терапии и наличии вегетаций на клапанах сердца по данным ЭХОКГ назначался препарат из группы гликопептидов ванкомицин (1 000 мг внутривенно каждые 12 часов) 6,9 % больных ВИЧ-инфекцией основной группы. При получении результатов микробиологического исследования мокроты, БАЛ, аспирата проводилась коррекция терапии (при необходимости).

Частым микроорганизмом, выявляемым у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией, был *St. aureus* как в виде монокультуры (39,7 % и 44,8 %), так и в виде микробной ассоциации (25,8 % и 18,9 %, в 1-й и 2-й группах соответственно) с грамотрицательными микроорганизмами *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*, *E. coli*). Изолированная *K. pneumoniae* была выявлена у 6,9 % и 10,3 %, а двухкомпонентная микробная ассоциация в сочетании с *Candida albicans* у 10,3 % и 12,1 % в группах больных ВИЧ-инфекцией (Таблица 57).

Таблица 57 – Результаты микробиологического и молекулярно-генетического исследования мокроты и бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией в группах сравнения, абс. (%)

Микроорганизм	1-я группа (n = 58)	2-я группа (n = 58)	χ^2	p
<i>St. aureus</i>	23 (39,7 %)	26 (44,8 %)	0,318	0,573
<i>St. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	6 (10,3 %)	4 (6,9 %)	0,532	0,507**
<i>St. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>	6 (10,3 %)	4 (6,9 %)	0,532	0,507**
<i>St. aureus</i> + <i>E. coli</i>	5 (8,6 %)	3 (5,2 %)	0,494	0,462**
<i>K. pneumoniae</i>	4 (6,9 %)	6 (10,3 %)	0,532	0,507**
<i>K. pneumoniae</i> + <i>Candida albicans</i>	6 (10,3 %)	7 (12,1 %)	0,000	1,0*
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4 (6,9 %)	2 (3,4 %)	0,442	0,398**
<i>Str. mitis</i> + <i>Candida albicans</i>	3 (5,2 %)	2 (3,4 %)	0,681	0,647**
<i>Str. mitis</i> + <i>E. coli</i> + <i>Candida krusei</i>	1 (1,7 %)	4 (6,9 %)	0,210	0,157**
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йейтса; ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 .				

Перед началом назначения АРТ всем пациентам проводился тест на гиперчувствительность к абакавиру (HLA В $\times$ 5 701) и консультация фтизиатра на предмет диагностики туберкулеза. Тест на абакавир был отрицательным у всех больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез легких и внелегочной локализации не выявлен.

Лечение больных ВИЧ-инфекцией в РФ заключается в проведении базисной терапии (АРТ + химиопрофилактика) и лечении вторичных и сопутствующих заболеваний согласно федеральным клиническим рекомендациям [110]. Основным компонентом базисной терапии считается АРТ, лечение которой необходимо начинать всем больным ВИЧ-инфекцией, независимо от стадии и клинических проявлений. Выделяют схемы АРТ первого, второго, третьего и резервного ряда. АРТ первого ряда (линии) назначают больным, которые ранее не получали терапии либо после перерыва в лечении. АРТ второго ряда назначают

при развитии плохой переносимости или развитии резистентности к АРТ первой линии и т. д.

В группах больных ВИЧ-инфекцией были назначены следующие схемы лечения АРТ. Схема первой линии – это 2НИОТ (тенофовир, ламивудин, фосфазид) + 1ННИОТ (эфавиренз, невирапин) у 72,4 % и 79,3 % больных. Схема второй линии: 2НИОТ+ингибитор протеазы (калетра) была назначена 24,1 % и 13,8 % больных, 2НИОТ + ингибиторы интегразы (долутеграви́р, ралтеграви́р) – 2,3 % и 6,9 % ВИЧ-инфицированных в группах обследования. Достоверных отличий по частоте назначения различных вариантов АРТ в группах сравнения не было (Таблица 58) [380].

Таблица 58 – Схемы АРТ, назначаемые больным ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией в группах обследования, абс. (%)

Схема АРТ	1-я группа (n = 58)	2-я группа (n = 58)	χ^2	p
2НИОТ (тенофовир, ламивудин, фосфазид) + 1ННИОТ (эфавиренз, невирапин).	42 (72,4 %)	46 (79,3 %)	0,753	0,386
2НИОТ (тенофовир, ламивудин, фосфазид) + ингибитор протеазы (калетра)	14 (24,1 %)	8 (13,8 %)	1,402	0,237*
2НИОТ + ингибиторы интегразы (долутеграви́р, ралтеграви́р).	2 (3,4 %)	4 (6,9 %)	0,679	0,398**
Примечание: * – χ^2 поправкой Йейтса, ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2 × 2.				

У всех больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией основной группы проводилось прогнозирование летального исхода. Из 58 больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией благоприятный исход предположительно должен был составить 53,4 % (31), а, соответственно, неблагоприятный – 46,5 % (27). При использовании моделей проведена коррекция терапии пациентов, в результате у 22 (81,4 %) больных из группы риска по развитию летального исхода исход был положительным. Однако необходимо

заметить, что продолжительность лечения в стационаре этих 22 пациентов увеличилась и составила от 23 до 47 дней пребывания.

У больных в контрольной группе летальный исход зарегистрирован в 13 (22,4 %) случаях, у больных в основной группе – у 5 (8,6 %) (ТТФ = 0,044; $p < 0,05$).

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 6 месяцев. Оценивали переносимость АРТ, приверженность к лечению, изменение образа жизни, отказ от вредных привычек. Из 53 больных основной группы АРТ продолжили получать 50 (94,3 %) человек, из 45 пациентов контрольной группы – 41 (91,1 %) человек. Уровень CD4+ лимфоцитов в среднем за 3 месяца АРТ повысился на $(7,0 \pm 2,4)$ кл/мкл в 1-й группе и на $(6,0 \pm 0,4)$ кл/мкл во 2-й группе ($t = 1,7$; $p > 0,05$).

Созданные модели прогноза развития неблагоприятного клинического исхода у больных ВИЧ-инфекцией с внебольничной бактериальной пневмонией показали точность до 96,5 %, при этом эффективность лечения увеличена на 37,9 % ($p < 0,05$).

8.2 Способ прогнозирования летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией старше 18 лет с пневмоцистной пневмонией

В БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 имени Далматова Д. М.» в 5-м инфекционном отделении (ВИЧ-инфекции и СПИД-маркерных заболеваний) оценено изобретение «Способ прогнозирования летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией» для машинного (ЭВМ) и визуального использования (дизайн исследования отражен на рисунке 10). В клиническое исследование (основная группа) включены 36 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с развившейся верифицированной грибковой (пневмоцистной) пневмонией на фоне ВИЧ-инфекции, получавших лечение в стационаре. Контрольную группу составили больные с аналогичным диагнозом в том же количестве. У всех пациентов получено информированное

согласие на участие в клиническом исследовании, одобренном Этическим комитетом ОмГМУ. В сравнительном исследовании использовались данные медицинской документации пациентов. Проводилась оценка возможного влияния определенных эпидемиологических, медико-биологических, социальных, медико-организационных факторов на исход ВИЧ-инфекции у пациентов, включенных в исследование.

Пациентов рандомизировали на 2 группы с помощью методов конвертов, согласно возрасту, полу, стадии ВИЧ-инфекции и выявленному этиологическому агенту пневмонии через 2 недели после госпитализации в стационар.

В течение первых двух недель пребывания в стационаре проводилось комплексное обследование всем пациентам: анализ жалоб, физикальное обследование, общие клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, в том числе биомаркеры воспаления СРБ, КТ ОГК, пульсоксиметрия, ЭКГ в стандартных отведениях, УЗИ грудной клетки и плевральных полостей, бактериоскопия, культуральное исследование мокроты, БАЛЖ, аспирата из ротоглотки и трахеи, экспресс-тесты на пневмококковую антигенурию, культуральное исследование крови, иммунограмма и вирусная нагрузка на РНК ВИЧ в крови больных. Все пациенты в инфекционном отделении № 5 осматривались психиатром, терапевтом, окулистом, оториноларингологом, неврологом, фтизиатром, гинекологом.

Верификация пневмоцистной пневмонии проводилась на базе БУЗОО «ЦПБСИЗ» оптическим реакционным модулем CFX96 для системы ПЦР в реальном времени (компания Bio-Rad, США), набором реагентов «АмплиСенс® *Pneumocystis jirovecii* (carinii)-FL» в образцах БАЛ, мокроты, аспириатов из ротоглотки и трахеи, смывов и мазков из ротоглотки.

Основная группа представлена 36 больными ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией (30 (83,3 %) мужчин и 6 (16,7 %) женщин), средний возраст которых $(34,3 \pm 1,4)$ лет. Контрольную группу составили 36 больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией (28 (77,8 %) мужчин и 8 (22,2 %) женщин ($\chi^2 = 0,000$; $p = 1,000$), с возрастом $(33,2 \pm 1,2)$ лет ($t = 0,09$, $p = 0,994$).

Уровень вирусной нагрузки в 1-й группе по Me составил 813 192,7 копий/мл, во 2-й группе – 8 043 112,7 копий/мл ($U = 5\,862,0$; $p = 0,879$). Уровень CD4+ лимфоцитов в 1-й группе составил по Me 55,4 кл/мкл, во 2-й группе – 51,2 кл/мкл крови ($p > 0,05$). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) в обеих группах составил 0,03 ($p > 0,05$). АРТ не принимал ни один больной. ВИЧ-инфекция выявлена на поздних стадиях. Пациенты не наблюдались в БУЗОО «ЦПБСИЗ» и не были привержены к АРТ. Профилактика пневмоцистоза не проводилась.

Диагностика пневмоцистной пневмонии проводилась на основании клиники (длительный период нарастания одышки), рентгенологических признаков (наличие двусторонних интерстициальных изменений), лабораторных исследований (высокого уровня ЛДГ, снижения SpO_2 крови, высокой СОЭ). Уровень ЛДГ в 1-й группе был по Me 850 (ДИ: 750, 1 100), во 2-й группе по Me 750 (ДИ: 650, 1 100) ($p > 0,05$). СОЭ у больных ВИЧ-инфекцией в группах обследования была высокой (по Me 35 и 37 мм/час в группах сравнения соответственно). У больных в 1-й группе ДН II степени отмечалась у 26 (72,2 %), во 2-й группе – у 24 (66,6 %) пациентов. В остальных случаях отмечалась ДН III степени ($p > 0,05$). SpO_2 в 1-й группе по Me составила 77 % (ДИ: 76, 85), во 2-й группе 78 % (ДИ: 77, 86) ($p > 0,05$).

Всем пациентам с учетом результатов обследования выставлен следующий диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования на фоне отсутствия АРТ. Внебольничная двусторонняя полисегментарная интерстициальная (пневмоцистная, ДНК *Pneumocystis jirovecii*) пневмония. Указывалась степень ДН. Таким образом, при сравнении больных в группах обследования по иммунологическим характеристикам, вирусной нагрузке, стадии ВИЧ-инфекции, уровня ЛДГ и увеличения СОЭ, степени ДН и сатурации значимых отличий не выявлено.

При подозрении на пневмоцистную пневмонию лечение начинали немедленно [110] ко-тримоксазолом (триметоприм/сульфаметоксазол) из расчета по триметоприму: 15–20 мг/кг/сут. внутрь или внутривенно капельное введение в

течение 21 дня. Больным ВИЧ-инфекцией с тяжелым течением пневмоцистной пневмонии назначался преднизолон 1 мг/кг 2 раза в сутки до 10 дней.

Все пациенты получали АРТ, после проведения теста на чувствительность к абакавиру и консультации фтизиатра. Наиболее часто использовалась схема первой линии АРТ (66,7 % и 69,4 % в 1-й и 2-й группе больных), другие схемы АРТ применялись реже (Таблица 59).

Таблица 59 – Схемы антиретровирусной терапии, назначаемые больным ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией в группах обследования, абс. (%)

Схема АРТ	1-я группа (n = 36)	2-я группа (n = 36)	χ^2	p
2НИОТ (тенофовир, ламивудин, фосфазид) + 1ННИОТ (эфавиренз, невирапин).	24 (66,7 %)	25 (69,4 %)	0,064	0,801
2НИОТ (тенофовир, ламивудин, фосфазид) + ингибитор протеазы (калетра)	8 (22,2 %)	7 (19,4 %)	0,000	1,0*
2НИОТ + ингибиторы интегразы (долутегравир, ралтегравир).	4 (11,1 %)	4 (11,1 %)	1,0	0,708**
Примечание: * – χ^2 поправкой Йейтса, ** – ТТФ для таблиц сопряженности 2 × 2.				

У больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией в основной группе прогнозировался летальный исход. У 36 больных благоприятным исход ожидался в 72,2 % (26), а неблагоприятным – в 27,8 % (10) случаев. На основании полученных результатов проведена коррекция плана лечения у 10 больных, что позволило улучшить качество лечебно-диагностического процесса в круглосуточном стационаре и достичь благоприятного исхода у 8 (80,0 %) ВИЧ-инфицированных. Продолжительность лечения в стационаре этих 8 больных ВИЧ-инфекцией увеличилась и составила от 28 до 56 дней.

У больных в контрольной группе летальный исход был зарегистрирован в 8 (22,2 %) случаях, у больных в основной группе – в 2 (5,6 %) (ТТФ = 0,049; $p < 0,05$).

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 9 месяцев. Оценивалась переносимость АРТ, приверженность к лечению, изменение образа жизни, отказ от вредных привычек. Из 34 больных основной группы АРТ продолжили получать 33 (97,1 %), из 28 пациентов контрольной группы – 26 (92,9 %). Уровень CD 4+ лимфоцитов в среднем за 9 месяцев АРТ увеличился на $(105 \pm 18,6)$ кл/мкл в 1-й группе и на $(99,4 \pm 17,5)$ кл/мкл ($t = 1,8$; $p > 0,05$) в группе сравнения.

Созданные модели прогнозирования летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией показали точность до 96,6 %, при этом эффективность терапевтических методов лечения была увеличена на 22,2 % ($p < 0,05$).

ГЛАВА 9 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Инфекции нижних дыхательных путей являются основной причиной заболеваемости и смертности среди людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека. Несмотря на то, что после появления высокоактивной антиретровирусной терапии их частота заметно снизилась, у таких пациентов сохраняются высокий риск развития инфекционных заболеваний легких (по сравнению с общей популяцией) и более значимые показатели смертности [301].

Эпидемиология ВИЧ-ассоциированных легочных заболеваний является комплексной и изменяется под влиянием различных факторов. В частности, под влиянием региональной распространенности возбудителей болезней, таких как туберкулез, а также доступности здравоохранения, в основном АРТ и химиопрофилактики [10; 17; 24; 313; 315].

В настоящее время особую важность приобретают вопросы бактериологической диагностики пневмонии. Можно согласиться с мнением ряда исследователей о том, что разделение этиологического и патогенетического фактора при пневмониях не всегда просто и подчас условно [24; 108]. Однако, этиологическая роль эндогенных микробов не должна оспариваться. Точная верификация возбудителя необходима для рационального выбора лекарственного препарата (антибактериального, антимикотического, противовирусного и др.).

Бактериальная пневмония является второй по значимости причиной заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных лиц после туберкулеза. Вероятность развития пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией в 25 раз выше, чем среди обычного населения [24; 39; 266; 348]. Этиологический спектр внебольничных бактериальных пневмоний разнообразен, от классических пневмопатогенов (*Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*) до атипичных возбудителей (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*) [298] с разнообразной клинической картиной [10; 17; 24; 54].

Развития бактериальных пневмоний не всегда можно избежать, особенно при наличии снижения иммунобиологической резистентности организма и

инфицирования органов дыхания микробами, находящимися на слизистых оболочках ротовой полости и дыхательных путей. Поэтому необходимо оптимизировать тактику ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией и инфекциями нижних дыхательных путей различной этиологии, в том числе путем прогнозирования исходов ВИЧ-инфекции.

По данным Г. В. Волкова и Е. Б. Ястребова, ПЦП занимает третье место среди причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных [25]. При этом у 98 % больных отмечено наличие нескольких конкурирующих заболеваний, среди которых регистрируются пневмония, туберкулез легких и вирусный гепатит С [5; 11; 41]. Пациенту с подтвержденным туберкулезом легких назначается специфическая терапия в стандартных режимах, не приводящая к положительной клинико-рентгенологической динамике. Смерть больных наступает от нарастания легочно-сердечной недостаточности, а при патологоанатомическом исследовании, помимо микобактерий туберкулеза, обнаруживаются еще и пневмоцисты [74]. Поэтому для профилактики пневмоцистоза всем больным ВИЧ-инфекцией при уровне CD4+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл или менее 14 % проводится терапия ко-тримоксазолом (триметоприм/сульфаметоксазол) [110].

Таким образом, в настоящее время с увеличением больных ВИЧ-инфекцией среди них продолжают регистрироваться случаи бактериальной и пневмоцистной пневмонии, с которой могут встретиться врачи различных специальностей (педиатры, пульмонологи, терапевты, фтизиатры и т. д.). Опираясь в диагностике только на клиническую картину заболевания затруднительно, т. к. симптомы не являются патогномоничными. Диагностика пневмонии сложна не столько в связи с наличием значительного числа рекомендуемых лабораторно-инструментальных методов обследования, сколько с их отсутствием в большинстве ЛПУ, что приводит к поздней диагностике и, как следствие, высокой смертности от этого заболевания [99].

Целью исследования явилась разработка диагностической тактики ведения больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной и пневмоцистной пневмонией на

основе выявления эпидемиологических, клинических, иммунологических, рентгенологических, лабораторных проявлений и предикторов неблагоприятного исхода заболевания.

План исследования включал последовательное решение пяти поставленных задач. Пациенты с ВИЧ-инфекцией в настоящее время обращаются чаще в общую лечебную сеть, нежели в региональные СПИД-центры или к врачам инфекционистам [13; 24]. Причины обращений могут быть разными, от банальных острых респираторных инфекций [13; 24] до специфических флегмон, постинъекционных абсцессов и сепсиса [184]. Отследить все случаи обращения за медицинской помощью ВИЧ-инфицированных пациентов сложно, однако можно провести анализ причин летального исхода по нозологическим формам, что поможет в разработке прогноза и профилактических мероприятий по снижению смертности подобных пациентов.

Для изучения основных причин летального исхода больных ВИЧ-инфекцией на территории Омской области (задача 1) проанализированы данные «Оперативного донесения о смерти больного ВИЧ/СПИД» за период с 2012 по 2017 год.

На территории Омской области в период с 2012 г. по 2017 г. умерло 1 599 больных ВИЧ-инфекцией. Темп прироста за 6 лет составил 215,4 %. На момент постановки диагноза ВИЧ-инфекции в БУЗОО «ЦПБСИЗ» у пациентов в группах исследования возраст по Ме составлял от 32,4 до 34,1 лет ($H = 11,359$; $p = 0,04$).

При сравнении иммунологических данных среди умерших ЛЖВ в течение 6 лет уровень CD4+ лимфоцитов среди умерших больных ВИЧ-инфекцией в 2012 г. по Ме составлял 300 кл/мкл (ДИ: 212; 578) и был наиболее высоким за изучаемый период. В 2016 г. и в 2017 г. – уровень CD4+ лимфоцитов составил 110 и 102 кл/мкл с ДИ: 36; 208 и 38; 212 соответственно ($H = 125,7656$; $p = 0,000$). Показатель вирусной нагрузки в 2012 г. по Ме составил 311 112 копий/мл, то в 2017 г. – 720 831 копий/мл ($H = 11,918$; $p = 0,04$), что указывает на массивную вирусемию ВИЧ-инфекции у больных за исследуемый период.

Известно, что максимальный процент смертности среди больных ВИЧ-инфекцией наблюдается у лиц, находящихся на поздних стадиях [40; 52; 143; 153]. В нашем исследовании эти данные были подтверждены. Доля лиц с наличием вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции постепенно возрастала. В 2012 г. она составляла 36,7 %, в 2013 г. – 48,7 %, в 2014 г. – 46,8 %, в 2015 г. – 62,5 %, в 2016 г. – 96,1 %, в 2017 г. – 92,4 %. Темп прироста стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции составил 60,3 %. Таким образом, среди умерших пациентов у каждого второго в период с 2013 по 2015 год зарегистрированы поздние стадии ВИЧ-инфекции, а в период с 2016 по 2017 год – почти у каждого больного (96,1 % и 92,4 %, соответственно).

Развитие и доступность АРТ для лечения ВИЧ-инфекции изменили жизнь больных ВИЧ-инфекцией. Комбинированные препараты, часто в форме одной таблетки, востребованы пациентами. Благодаря удобству применения у больных достигается стойкое снижение вирусной нагрузки РНК ВИЧ в крови ниже определяемого уровня [227; 341]. Клинический успех на фоне АРТ в виде полного и устойчивого подавления размножения ВИЧ позволил ВИЧ-инфицированным больным жить полноценной жизнью, часто с возвращением к нормальной повседневной деятельности [2; 89].

В Омской области среди умерших больных ВИЧ-инфекцией в 2012 г. АРТ получали 6,8 %, а в 2017 г. – 44,2 % ($\chi^2 = 164,6$; $p = 0,000$). Однако преимущественно большая доля больных (81,1 %) принимали АРТ только в течение последнего года жизни. Тем не менее, несмотря на все стремления медицинской службы увеличить охват ВИЧ-инфицированных пациентов препаратами, более трети больных отказываются принимать АРТ по различным причинам (низкая комплаентность больных, недоверие к медицинскому персоналу, религиозные взгляды и др.) [106, 350]. За 6 лет в Омской области увеличилась доля отказов от АРТ среди умерших пациентов с 10,3 % в 2012 г. до 28,2 % в 2017 г. ($\chi^2 = 187,2$; $p = 0,000$). На приверженность пациента могла влиять доступная непрофессиональная информация о ВИЧ-инфекции в Интернете [132; 263].

В ряде публикаций отечественных и зарубежных ученых этиологический

спектр и тяжесть поражения нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией, как правило, зависит от количества CD4+ лимфоцитов в крови [17; 36; 72; 90]. При сохранении количества CD4+ лимфоцитов в крови более 500 клеток/мкл у больных ВИЧ-инфекцией наиболее часто встречаются бактериальный бронхит и пневмония. При содержании клеток CD4+ в крови от 500 до 200 в 1 мкл регистрируются случаи бактериальной пневмонии и туберкулеза легких, а при снижении количества CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл – цитомегаловирусная инфекция, пневмоцистоз, токсоплазмоз [206; 274].

Заболевания органов дыхания у ВИЧ-инфицированных пациентов занимают лидирующее место как в структуре заболеваемости, так и в смертности. По мнению Т. Н. Ермак (2010), частота данной патологии среди госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией составляла более 60 % [36]. Среди вторичных (оппортунистических) заболеваний органов дыхания превалирует туберкулез (67,9 %), который может возникнуть на любой стадии ВИЧ-инфекции и при любом количестве CD4+ лимфоцитов [37]. Омская область не явилась исключением.

В нашем исследовании в структуре основного клинического диагноза инфекционные заболевания легких превалировали (1 005 случаев – 62,9 %). В течение 6 лет темп прироста заболеваний органов дыхания составил 405,5 %. Соотношение туберкулеза и пневмонии в 2012 г. было 1 : 1,2, а в последующем отмечалось увеличение больных с туберкулезом, что отразилось на показателе в 2016 г. – 3 : 1. Специфическое поражение легких зарегистрировано в 682 случаях (67,9 %), и если в 2012 г. туберкулез легких был причиной смерти у каждого третьего, то в последующем временном периоде ежегодно – у каждого второго умершего больного ВИЧ-инфекцией ($\chi^2 = 22,162$; $p < 0,01$).

Пневмония занимала второе место в структуре заболеваний органов дыхания, частота ее регистрации за 6 лет увеличилась в 1,6 раза среди умерших больных с ВИЧ-инфекцией (314 случаев – 31,2 %). У некоторых больных причиной смерти явилась ХОБЛ (0,7 %) ($p > 0,05$), у двух пациентов (0,2 %)

верифицирован нетуберкулезный микобактериоз генерализованной формы, зарегистрированный в 2017 г. ($p > 0,05$).

Бактериальная пневмония занимала наибольшую долю среди инфекций НДП – 49,0 % (154 случая) – и в периоде с 2012 по 2015 год. регистрировалась у каждого второго умершего от пневмонии. В 2016 и в 2017 годах бактериальная пневмония привела к летальному исходу у 38,1 % и 43,6 % больных ВИЧ-инфекцией ($p > 0,05$). Пневмоцистная пневмония явилась причиной смерти для 38 больных (12,1 %) ВИЧ-инфекцией ($p > 0,05$), при этом смертность от указанного заболевания в Европе снижена или вообще отсутствует в связи с проведением профилактических мероприятий [10; 99; 128; 327].

Грибковая и ЦМВ-пневмония встречаются примерно у 10–40 % больных ВИЧ-инфекцией, не принимающих АРТ [225]. При этом многие авторы указывают на сложность их диагностики и высокий риск летального исхода не только у больных ВИЧ-инфекцией [10; 143; 345; 357]. В нашем исследовании ЦМВ-пневмония привела к летальному исходу у 7 (2,2 %) больных из 314, а кандидозная пневмония, с еще более сложной верификацией при жизни – у 9 (2,9 %) больных ВИЧ-инфекцией. Вместе с тем часто регистрировалась пневмония неуточненной этиологии, которая за шесть лет встретила у 30,6 % (96) умерших больных ВИЧ-инфекцией ($p > 0,05$).

Нередко развитие оппортунистического/вторичного заболевания является для пациента неожиданностью, и впервые больной узнает о своем ВИЧ-статусе, находясь уже в состоянии выраженного иммунодефицита [254]. У больных ВИЧ-инфекцией на фоне иммунодефицита развивается полиорганная патология, помимо пневмонии или туберкулеза, находят морфологические изменения в ЦНС и других органах. Бактериальная пневмония встречалась вместе с бактериальной нейроинфекцией у 22 (14,3 %) больных ВИЧ-инфекцией, с церебро-васкулярными заболеваниями у 16 (10,4 %), с вирусной нейроинфекцией у 10 (6,5 %), с токсоплазменным менингоэнцефалитом у 1 (0,6 %) и с токсической энцефалопатией у 34 (24,0 %) умерших.

Пневмоцистная пневмония сочеталась с токсоплазменным

менингоэнцефалитом у 8 (21,1 %), с криптококковым менингоэнцефалитом у 10 (26,3 %), с вирусной нейроинфекцией у 7 (18,4 %) и с лимфомой ЦНС у 4 (10,5 %) больных ВИЧ-инфекцией.

При проведении прогноза летальных исходов среди больных ВИЧ-инфекцией при условии низкой комплаентности до 2023 г. на территории Омской области выявлено увеличение летальных исходов. Туберкулез приведет к летальному исходу у 56,2 % больных ВИЧ-инфекцией, пневмония различной этиологии – у 27,4 %. При отсутствии АРТ и профилактики пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазолом количество случаев может составить 166 (7,3 %) с ростом в 3,1 раза (темп прироста от 2018 г. до 2023 г. – 51,1 %). У каждого десятого больного ВИЧ-инфекцией пневмония будет неуточненной этиологии.

Проведена оценка клинико-иммунологических особенностей бактериальных коинфекций нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от наркологического анамнеза с выявлением предикторов неблагоприятного исхода (задача 2). В верификации этиологического агента бактериальной пневмонии у больного ВИЧ-инфекцией огромное значение имеет его приверженность к употреблению инъекционных наркотиков. У ПИН на фоне указанного поражения часто развивается бактериальный эндокардит *St. aureus*, с поражением трикуспидального клапана и возникновением эмболов, которые могут мигрировать в сосудах больного [339]. Бородулина Е. А. (2014) считает одним из важных отягощающих факторов лечения больного с ВИЧ-инфекцией употребление инъекционных наркотиков [77], а Чучалин А. Г. (2018) оценивает ПИН у больных ВИЧ-инфекцией как причину развития бактериальной внебольничной пневмонии [107; 146]. В представленных источниках описываются клинико-рентгенологические признаки пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией с наркотической зависимостью в сравнении с больными пневмонией без ВИЧ-инфекции.

Учитывая различные причины возникновения бактериальной пневмонии, возбудители, звенья патогенеза и сложности лечения пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от установленного факта потребления

инъекционных наркотиков, набрана группа для исследования, подгруппы которой формировались по определенным критериям. Проведен анализ клинико-иммунологических особенностей течения бактериальной пневмонии у больных с учетом установленного/неустановленного микроорганизма и ПИН/не ПИН. Основная группа ($n = 86$) представлена больными ВИЧ-инфекцией в возрасте от 18 лет с наличием бактериальной пневмонии, являющихся ПИН. Контрольная группа ($n = 138$) – аналогичными пациентами, не являющимися ПИН. На момент госпитализации в стационар не принимали АРТ во всех группах более 90,0 % пациентов.

При госпитализации больного ВИЧ-инфекцией в стационар определялась вирусная нагрузка (ВН), которая в группе пациентов без наркологического анамнеза составила по Ме 119 500, а в группе ПИН больных ВИЧ-инфекцией – 64 550 копий/мл ($U = 4\,318,5$; $p = 0,019$). Уровень CD4+ лимфоцитов в 1-й группе был выше, чем у пациентов 2-й группы: 226 против 84 кл/мкл ($U = 4\,193,0$; $p < 0,001$), 24,0 % против 11,0 % ($U = 4\,607,0$; $p = 0,004$). Стадия вторичных проявлений ВИЧ-инфекции выявлена у 57,0 % в 1-й группе и у 86,9 % пациентов во 2-й группе ($\chi^2 = 25,706$; $p \leq 0,001$). Наиболее продвинутая стадия ВИЧ-инфекции – 4В стадия – установлена у 27,5 % пациентов без наркологического анамнеза ($\chi^2 = 6,741$; $p = 0,01$).

Заболеваемость внебольничной бактериальной пневмонией у больных ВИЧ-инфекцией ПИН не зависела от показателей CD4+ лимфоцитов и ВН в отличие от вторичных заболеваний, которые развиваются на поздних стадиях ВИЧ-инфекции у больных без наркологического анамнеза. Это объясняется проведением инъекций без соблюдения условий асептики и антисептики и подавлением нормальных рефлексов кашля и чихания. В основной группе бактериальная пневмония возникала в любой период ВИЧ-инфекции и при различных количествах CD4+ лимфоцитов. Однако во всех клинических классификациях развитие повторных (рецидивирующих, возвратных) бактериальных пневмоний в течение одного года является критерием СПИДа [378].

Повышение температуры тела имелось более чем у 73,0 % пациентов в

обеих группах и являлось основной причиной обращения за медицинской помощью, однако в группе больных, не являющихся ПИН, лихорадка встречалась реже ($p = 0,005$). Такие симптомы интоксикации, как слабость, недомогание, отсутствие или снижение аппетита, практически всегда сопровождали лихорадку ($p > 0,05$). При этом ломящие боли в мышцах и суставах чаще наблюдались у ПИН – в 26,7 % случаев против 5,1 % в группе сравнения ($p < 0,001$). Головная боль чаще, в 32,6 % случаев, беспокоила ВИЧ-инфицированных пациентов ПИН, а в группе сравнения – только в 17,4 % случаях ($p = 0,009$).

Симптомы со стороны нижних дыхательных путей в виде кашля, сухого или влажного, отмечены у 67,4% и 65,2% пациентов в сравниваемых группах ($p > 0,05$). Одышка беспокоила пациентов реже, однако у больных ВИЧ-инфекцией, не являющихся ПИН, она присутствовала в 49,3 % случаях, против 34,9 % в 1-й группе ($p = 0,035$).

По мнению ряда авторов, таких как B. Afessa, B. Green (2000), R. Kohli, Y. Lo, P. Homel et al. (2006), O. O. Olubamwo, I. N. Onyeka, A. Aregbesola et al. (2018), клинические проявления бактериальных пневмоний у ВИЧ-инфицированных не отличаются от таковых больных без ВИЧ-инфекции [166; 190; 236]. В нашем исследовании мы увидели значимые отличия в симптоматике бактериальной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от ПИН. У ПИН жалобы схожи с симптомами ангиогенного сепсиса (лихорадка, артро- и миалгии, тромбоцитопения), что объясняется реакцией организма на введение инородного нестерильного химического вещества, при этом бактериальная пневмония может быть первичным проявлением сепсиса [102]. При посеве крови на стерильность в основной группе у 47 (54,7 %) больных в 1-й группе была выявлена бактериемия, во 2-й группе – у 4 (2,9 %) больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией ($\chi^2 = 77,7$; $p < 0,001$).

В настоящее время по мере увеличения старения больного ВИЧ-инфекцией растет его мультиморбидность (Н. А. Беляков и др., 2016; О. Н. Леонова, 2019) [55; 66], что будет только утяжелять состояние пациента (А. Ф. Олейник,

В. Х. Фазылов, 2017) [84] и вызывать сложности в диагностике заболеваний в связи с наличием различной симптоматики.

Пациенты также предъявляли жалобы, не связанные с инфекционным поражением нижних дыхательных путей (51 (59,3 %) и 88 (63,8 %) ($p = 0,503$) в группах сравнения соответственно). Жалобы на тошноту отмечались у 5,8 % пациентов 1-й группы и 15,5 % пациентов 2-й группы ($p = 0,033$). На боль в животе чаще жаловались ВИЧ-инфицированные пациенты, не являющиеся ПИН – 9,4 % против 1,2 % случаев соответственно ($p = 0,014$). Отеки на ногах беспокоили 11,6 % пациентов 1-й группы и 4,3 % пациентов 2-й группы ($p = 0,04$), на увеличение объема живота предъявляли жалобы 12,8 % и 5,8 % больных в сравниваемых группах ($p > 0,05$). Каждый пятый пациент (20,9 % и 20,3 %, соответственно, $p > 0,05$), предъявлял жалобы на диарейный синдром. У этих пациентов РГ ОГК проводилась с запозданием на 3-4 дня, что могло повлиять на исход заболевания. Многообразие жалоб у больных ВИЧ-инфекцией связано с коморбидностью и мультиморбидностью.

Сопутствующие заболевания у больных из группы с сочетанием ВИЧ-инфекции и бактериальной пневмонии у ПИН выявлялись в 100,0 %, а в группе сравнения, не являющихся ПИН, – 81,2 % ($p < 0,001$). Хронический бронхит чаще встречался у больных ВИЧ-инфекцией, являющихся ПИН с бактериальной пневмонией, в 61,6 %, против группы сравнения – в 34,8 % случаев ($p < 0,001$). Одним из частых сопутствующих заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией явился вирусный гепатит С (наличие маркеров HCV IgG+, анти-HCV NS3+, анти-HCV NS4+, анти-HCV NS5+). В 1-й группе таких пациентов было 84,9 % (73), во 2-й – 15,9 % (22) больных ($p < 0,001$). Маркеры вирусного гепатита В (анти-HBc (total) выявлены в группе ВИЧ-инфицированных с бактериальным поражением легких у ПИН в 26,8 % (23) случаев, а в группе сравнения – только в 3,6 % (5) случаев ($p < 0,001$). Только в 1-й группе исследования определялись маркеры к вирусному гепатиту Д (HDV IgG) – у 8,1 % (7) больных ($p < 0,001$). Подтверждение всех трех вирусных парентеральных гепатитов наблюдалось у 7 (8,1 %) ВИЧ-инфицированных ПИН с

бактериальным поражением нижних дыхательных путей. В этой же группе у 13,9 % выявлялся цирроз печени без портальной гипертензии, а в группе сравнения таких больных было только 3,6 % ($p = 0,006$).

Индекс коморбидности Charlson у пациентов основной группы составил $9,3 \pm 1,4$; в группе сравнения – $7,9 \pm 0,3$ ($t = 2,050$; $p = 0,039$). Коморбидные состояния у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией, являющихся ПИН, выявлены у 100,0 %, а в группе больных ВИЧ с бактериальной пневмонией и без наркологического анамнеза – только у 81,2 % ($p < 0,01$).

Чучалин А. Г. указывает, что активное потребление инъекционных наркотиков нередко сопровождается образованием токсического пневмонита и, в результате, распространенного фиброза, наличие которого, с одной стороны, способствует развитию на его фоне различных воспалительных изменений (в том числе туберкулеза, пневмонии), с другой – препятствует рассасыванию инфильтративных изменений в процессе лечения пневмонии или туберкулеза [146], это клинически подтверждается в работах Е. А. Бородулиной [77].

Шилова Е. В., Мартыненко Т. И. (2005) и Войцеховский В. В. с соавт. (2018) утверждают, что бактериальная пневмония у ПИН характеризуется агрессивным течением, часто осложняется образованием деструктивных полостей, нагноением и эмпиемой плевры в сравнении с больными пневмонией без ВИЧ-инфекции [102; 148].

При проведении РГ ОГК, по нашим данным, при поступлении (а иногда и через 3-4 дня) деструктивные изменения в виде наличия полостей распада в легочной ткани чаще регистрировались у пациентов 1-й группы в 34,9 % случаев против 6,5 % в группе сравнения ($p < 0,001$). Наличие инфильтрации в легочной ткани наблюдалось более чем у 73 % пациентов в обеих группах ($p > 0,05$).

При проведении рентгенографического исследования ОГК через 10–14 дней после лечения в стационаре выявлена положительная динамика в виде уменьшения инфильтрации в легочной ткани у 18 (20,9 %) и 58 (42,0 %) ($\chi^2 = 8,086$; $p = 0,004$) больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения соответственно. Отсутствие рентгенологической динамики отмечено у 31 (36,0 %)

и 53 (38,4 %) ($\chi^2 = 0,126$; $p = 0,723$) больных, а отрицательная картина в легких в виде нарастания инфильтрации и деструкции – у 37 (43,0 %) и 27 (19,6 %) пациентов в 1-й и 2-й группах обследования соответственно ($\chi^2 = 14,286$; $p < 0,001$).

«Агрессивное» течение и медленное разрешение внебольничной пневмонии (формирование деструкции, экссудативного плеврита и др.) у ПИН объясняется гиперсенсibilизацией к компонентам наркотических средств и последующим развитием обструктивного бронхита [102]. Во время бактериальной инфекции Т-клетки CD4⁺ подвергаются фенотипическим и функциональным нарушениям, вызывая увеличение вирусной нагрузки РНК ВИЧ. Вирусная нагрузка коррелирует с прогрессированием заболевания и уровнем активации иммунитета. Отмечается снижение синтеза провоспалительных цитокинов (TNF α и IFN γ), что приведет к снижению выработки иммуноглобулинов, фагоцитарной активности, к преобладанию процессов альтерации, повреждению эндотелия, генерализации бактериальной инфекции [300].

Таким образом, внебольничная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией, являющихся ПИН, характеризовалась острым началом, выраженной интоксикацией, затяжным течением, высокой летальностью на фоне коморбидного вирусного поражения печени.

Установление этиологии заболевания позволяет более точно понять патогенез и определить качественную тактику лечения больного [45]. В работах О. В. Полухиной (2015) описан спектр возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных, среди которых лидирующими патогенами явились *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* и *C. albicans* [101]. При изучении микробного пейзажа у больных с внебольничной пневмонией Е. П. Котелевец указывает на частое выделение *Streptococcus pneumoniae* (22,3 %), грибов рода *Candida* (22 %), *Klebsiella pneumoniae* (6,1 %) *Enterobacter aerogenes* (2,3 %), а также *Pseudomonas aeruginosa* (2,9 %), *Burhalteria cepacia* (0,3 %), *Acinetobacter anitratus* (1,2 %), *Moraxell spp.* (2 %) от лиц, длительно пребывающих в условиях стационара [57].

Исследования микробиома легких представляют собой новый рубеж медицинской науки [297; 323]. Становится все более очевидным, что микробиом человека влияет на здоровье и заболевания в сопоставимой степени, как генетика или воздействие окружающей среды [197; 198; 381]. Открытие микробиома легких расширило концептуальную модель патогенеза респираторных заболеваний.

В последние годы новые представления о патогенетических механизмах инфекционных заболеваний легких изменили ранее принятую парадигму, согласно которой легкие были стерильными. Несколько видов бактерий являются частью здорового легкого, образуя так называемый «микробиом легких» [302]. Эти группы бактерий являются частью динамического сообщества [285], и их постоянное взаимодействие с иммунными клетками легочной ткани поддерживает их в равновесии в здоровом легком. Этот баланс нарушается при острых (пневмония) или хронических заболеваниях легких (бронхоэктазы без муковисцидоза, ХОБЛ, астме) [160; 169; 181; 379]. Это неравенство называется «дисбактериоз» и приводит к значительным изменениям в микробных сообществах в здоровом микробиоме легких. На сегодняшний день факторы риска дисбактериоза не определены, нет до конца понимания, каким образом бактерии вызывают заболевание и как возникают дисбалансы [197; 198; 234; 379].

Известно, что микробиом здорового человека изменяется при заболевании, его изменения коррелируют с воспалением в легочной ткани [161; 176; 177; 198; 255]. Концептуальная модель экологических детерминант микробиома легких определяется балансом трех факторов: иммиграцией возбудителя, элиминацией его и степенью роста микроорганизмов в биологических условиях макроорганизма [306]. Основным механизмом иммиграции возбудителя в легочную ткань является субклиническая микроаспирация содержимого глотки [191]. Элиминация микроорганизмов зависит от кашля, мукоцилиарного клиренса и защитных сил макроорганизма. Рост микроорганизмов зависит от температуры, pH и напряжения кислорода [238; 258; 268].

Мокрота по своей сути представляет собой биоматериал микробиоты

верхних и нижних дыхательных путей. Совпадение и большое сходство в профилях микробиоты образцов мокроты и смыва для полости рта объяснимы [187]. Сходство между образцами мокроты и бронхолаважной жидкости очевидны и могут изменяться при заболеваниях [187]. Заболевания с высокой микробной нагрузкой в нижних дыхательных путях, такие как внебольничная бактериальная пневмония, с большей вероятностью дают образцы мокроты, отражающие микробиоту нижних дыхательных путей. И, наоборот, заболевания верхних дыхательных путей, такие как хронический риносинусит, которые могут сосуществовать с астмой или пневмонией, могут вносить дополнительные переменные элементы в анализ мокроты [306].

Проведен мониторинг микробиологического исследования биоматериала у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией. Всего выделено 134 штамма микроорганизмов – представителей различных таксономических групп. При исследовании БАЛ молекулярно – генетическим методом подтверждено наличие *Pneumocystis jirovecii* в 19 образцах материала, *Cytomegalovirus* – в 12 изолятах.

Из грамположительных микроорганизмов в 1-й группе больных ПИН (n = 86) преобладали: *St. aureus* (60,0 %) как моновозбудитель у 30 (34,9 %), так и в комбинации с другими микроорганизмами у 19 (22,1 %) больных ВИЧ-инфекцией. Из грамотрицательных микроорганизмов в этой группе выделяли *K. pneumoniae* (10,5 %) – в виде монокультуры у 4 (4,7 %) и в виде мультимикробной ассоциации у 5 (5,8 %) больных ВИЧ-инфекцией.

У больных ВИЧ-инфекцией, не являющихся ПИН, с установленным возбудителем пневмонии (n = 138), чаще регистрировалась *K. pneumoniae* (21,0 %) как в моно (12,3 %), так и микст сочетании (8,7 %), *Str. pneumoniae* (10,1 %), а также различные возбудители оппортунистических заболеваний легких (8,7 %) (*Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cytomegalovirus*). Остальные пневмопатогены в сумме составили 9,4 % (13 изолятов), в число которых вошли: *Enterococcus*, *Str. pyogenes*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. enteritidis*, *E. coli*, *Acineobacter complex*, *Cedecea neter*.

Альфа гемолитические стрептококки, представленные в нашем исследовании *Str. mitis* и *Str. viridans*, за исключением *Str. pneumoniae* в 1-й группе больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией, встречались в 4 (4,7 %) изолятах, а во 2-й группе – в 30 (21,7 %) изолятах ($\chi^2 = 10,726$; $p < 0,002$ с поправкой Йетсена). Грибы рода *Candida* в исследуемой мокроте больных ВИЧ-инфекцией, представленные видами *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. Krusei*, выявлены в 10 (11,6 %) и 18 (13,0 %) изолятах в 1-й и 2-й группах обследования соответственно ($\chi^2 = 0,011$; $p = 0,918$ с поправкой Йетсена).

Микробный пейзаж изученных биотопов был представлен, по существу, условно-патогенными микроорганизмами: в 54 (62,8 %) и в 42 (30,8 %) ($\chi^2 = 21,855$; $p < 0,001$) в 1-й и 2-й группах сравнения соответственно. Микозно-бактериальный пейзаж наблюдался у 15 (17,4 %) и 26 (19,1 %) ($\chi^2 = 0,098$; $p = 0,754$), а вирусно-бактериальный и вирусно-микозно-бактериальный – у 1 (1,2 %) и 11 (8,1 %) ($\chi^2 = 4,942$; $p = 0,027$) больных ВИЧ-инфекцией в изученных группах.

Оценка катамнеза (дальнейшее динамическое наблюдение) очень важна для анализа проводимой тактики ведения, диагностики и терапии больного, что чаще используется в педиатрии [155]. Мы провели оценку исхода у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения в период ближайшего и отдаленного катамнеза после перенесенной внебольничной пневмонии. Благоприятным считался исход с положительной динамикой и отсутствие пациента в списках умерших в течение 2-х лет. Летальный исход расценивался как смерть в течение 2-х месяцев от момента госпитализации с бактериальной пневмонией, что связано с прогрессированием или осложнениями инфекций нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией. Так, в группах исследования летальный исход в течение 2-х месяцев от момента регистрации бактериальной пневмонии на фоне ВИЧ-инфекции наблюдался у каждого четвертого ПИН – 25,6 %, против 13,8 % во 2-й группе ($p = 0,027$). В течение последующих 2-х лет после проанализированного эпизода инфекции нижних дыхательных путей умерло 20,9 % пациентов в 1-й группе и 18,1% во 2-й группе обследования ($p > 0,05$).

Развитие благоприятного исхода (в течение 2-лет) чаще наблюдалось у ВИЧ-инфицированных пациентов без факта ПИН после перенесенного бактериального поражения легких в 58,7 % случаев, против 44,2 % – у больных ВИЧ-инфекцией ПИН ($p = 0,035$).

Проанализировали связь с исходом и результатами микробиологического исследования в обобщенном варианте по микроорганизмам. При регистрации грамположительной изолированной микрофлоры в мокроте ВИЧ-инфицированных пациентов в 1-группе благоприятным исход был у 87,5 % и 90,9 % в 1-й и 2-й группах исследования ($p = 0,761$). При выявлении грамотрицательной флоры частота регистрации исхода была примерно одинаковой, как благоприятной, так и неблагоприятной в изучаемые периоды в обеих группах исследования ($p > 0,05$). Наличие микст инфекции чаще приводило к летальным исходам. При сочетании грамположительной и грамотрицательной микрофлоры в мокроте у 9,3 % больных ВИЧ-инфекцией ПИН привело к развитию неблагоприятного исхода в течение 2-х месяцев. При выявлении бактериально-микозной микрофлоры благоприятным был исход у каждого второго больного ВИЧ-инфекцией во 2-й группе обследования (69,2 %; $p < 0,001$), а развитие летального исхода наблюдалось чаще в группе больных ВИЧ-инфекцией ПИН у 46,7 % ($p = 0,003$).

Грамотрицательные возбудители отличаются вирулентностью и токсигенностью. Тонкая и прочная внешняя мембрана (в отличие от грамположительных микроорганизмов), состоящая из фосфолипидов, белков, полисахаридов и липополисахаридов, обеспечивает защиту микроорганизма от антибактериального средства, антител. Известно, что под действием пенициллина образуются сферопласты. В структуре возбудителей нет тейхоевых кислот, но есть периплазматическое пространство с множеством гидролитических ферментов. Грамотрицательные микроорганизмы выделяют эндотоксин при лизисе бактерий, который представлен липополисахаридом. При поступлении в организм в большом количестве эндотоксин угнетает фагоцитоз, гранулоцитоз, увеличивает проницаемость капиллярной стенки, разрушает лейкоциты и другие

клетки, участвующие в иммунном ответе организма [35; 86]. Грамотрицательные микроорганизмы приводят к пироптозу – мощной провоспалительной запрограммированной гибели клетки с активацией каспазы 1, разрушением клеточной мембраны и лизисом соседних клеток. Пироптоз в отличие от апоптоза является более агрессивным и токсичным для макроорганизма [265].

Зими́на В. Н., Астафьев А. В. (2016) указывали, что наиболее значимыми факторами риска развития бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных являлись потребление наркотиков, табакокурение, ВИЧ-ассоциированная иммуносупрессия, цирроз печени и отсутствие АРТ или перерывы в лечении [39]. На снижение заболеваемости бактериальной пневмонией у больных ВИЧ-инфекцией оказывали влияние пневмококковая вакцинация, отказ от курения при обязательном приеме АРТ [220].

В нашем исследовании на благоприятный исход лечения в стационаре бактериальной пневмонии в изучаемых группах больных ВИЧ-инфекцией оказывал умеренную силу ($r = 0,3819$; $p < 0,000$) выявленный грамположительный пейзаж мокроты или БАЛ.

На неблагоприятный исход в течение первых двух месяцев от начала развития бактериальной коинфекции нижних дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных пациентов оказывали среднюю силу наличие у больного токсического гепатита ($r = 0,546$; $p < 0,000$), цирроза печени независимо от наличия признаков портальной гипертензии ($r = 0,511$; $p < 0,000$); умеренную силу – пристрастия к ПИН ($r = 0,2612$; $p = 0,002$), сочетание бактериальной флоры с вирусами или грибами ($r = 0,2722$; $p = 0,001$), при этом как только в микробной ассоциации мокроты выявлялись вирусы, вероятность развития летального исхода увеличивалась (умеренная сила $r = 0,372$; $p < 0,000$).

При анализе длительного катамнеза на развитие неблагоприятного исхода в течение 2-х лет от момента выписки из стационара по поводу бактериальной пневмонии среднюю силу оказывали хронические вирусные заболевания печени (гепатит В, С, Д и их сочетание) ($r = 0,504$; $p < 0,000$), цирроз печени ($r = 0,501$; $p < 0,000$) и оппортунистические заболевания ($r = 0,502$; $p < 0,000$), при этом ни

микроорганизмы ($r = 0,0987$; $p = 0142$), ни наркологический анамнез (при условии отказа от дальнейшего ПИН) ($r = 0,0549$; $p = 0,416$) влияния не оказывали.

Для решения третьей задачи был проведен мониторинг оппортунистической микрофлоры у больных ВИЧ-инфекцией с выделением значимости *Streptococcus gr. viridans* в роли этиологического фактора инфекции нижних дыхательных путей с определением его резистентности к антибактериальным препаратам. Изучение этиологических агентов ИНДП является важным ориентиром эмпирической терапии, оказывает существенное влияние на прогноз пациентов и требует постоянного обновления в условиях конкретной территории [18; 36; 146].

Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению и профилактике тяжелой пневмонии у взрослых наиболее частым возбудителем является *Str. pneumoniae*, обладающий повышенной вирулентностью. Также выделяют атипичные микроорганизмы (*Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydia spp.*, *Legionella pneumophila*) и редкие возбудители внебольничной пневмонии (*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) [107; 146]. У больных ВИЧ-инфекцией этиология бактериальной пневмонии связана с уровнем иммуносупрессии, образом жизни, вакцинацией, приемом АРТ и составляет микробиом легких. В настоящее время изучается вопрос о том, можно ли использовать изменения в микробиоме, вызванные ВИЧ-инфекцией и/или терапией, для прогнозирования рецидива пневмонии [296].

ВИЧ нацелен на лимфоидную ткань, преимущественно кишечника, где содержится самый большой пул CD4⁺ лимфоцитов в организме. Истощение CD4 Т-клеток слизистой оболочки кишечника повышает проницаемость и позволяет трансмукозальному прохождению микробов и микробных продуктов в системный кровоток. Транслокация микробов кишечника влияет на изменение микробиома легких и может приводить к бактериальной пневмонии [296].

Микробиом кишечника опосредует антиген-специфичное Т-клеточное праймирование посредством передачи сигналов toll-подобного рецептора. При поражении дыхательных путей Т-клетки памяти могут накапливаться в слизистой оболочке легких и усиливать защитные противовоспалительные реакции. В ответ

на влияние микробов на клетки слизистой оболочки кишечника или легких через toll-рецепторы активируются В-клетки, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов и опосредованных местных воспалительных реакций. Таким образом, сигналы toll-рецепторов кишечника могут вызывать воспалительные реакции слизистой оболочки легких. Аналогичным образом респираторные инфекции могут изменять микробиоту кишечника, приводя к колитам [346].

Респираторный микробиом у больных ВИЧ-инфекцией состоит из микробиома бактерий, вирусов (виром) и грибов (микобиом), что необходимо оценивать комплексно. При этом известно, что микробиом легких может отличаться в разных географических точках, что связано с окружающей средой, филогенетическим разнообразием микроорганизмов, социально-экономическими факторами, генетикой населения [267].

В нашем исследовании по результатам микробиологического исследования мокроты ($n = 684$), БАЛ ($n = 139$), плеврального экссудата ($n = 2$) частым представителем оказались грамположительные кокки в 303 случаях ($48,9 \pm 1,9$) %. Рост *St. aureus* определялся у 77 ($12,4 \pm 1,2$) % больных ВИЧ-инфекцией, который, по литературным данным, часто приводит к развитию сепсиса [54].

St. epidermidis и *St. haemoliticus* относятся к условно-патогенным микроорганизмам, обитающим чаще всего на поверхности кожи человека, и составляют часть её нормального биоценоза. При наличии определенных условий они могут явиться причиной инфекционных заболеваний с высокой частотой резистентности к лекарственным препаратам, что важно у лиц при низком иммунном статусе [56]. *St. epidermidis* обнаружен в мокроте в 10^6 КОЕ у 2 ($0,3 \% \pm 0,2 \%$) ВИЧ-инфицированных больных с внебольничной пневмонией. У этих же больных в дальнейшем установлен ангиогенный сепсис. *St. haemoliticus* был выявлен у 3 ($0,5 \% \pm 0,2 \%$) пациентов в количестве 10^7 КОЕ.

Стрептококк относится к грамположительным неспорообразующим бактериям, семейство которых представлено многочисленными видами. *Streptococcus pyogenes* (Lancefield group A streptococcus; GAS) является одним из

основных возбудителей инфекционной патологии человека, вызывающим широкий спектр гнойных и негнойных заболеваний, например фарингит, рожистое воспаление, сепсис, менингит, пневмонию и тяжелые проявления некротизирующего фасциита и синдрома стрептококкового токсического шока [247]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией колонизация данного возбудителя проявляется наиболее тяжелой клинической картиной [224]. В нашем исследовании *Str. pyogenes* выделен в мокроте у 9 ($1,5 \% \pm 0,5 \%$) больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний 4Б прогрессирования на фоне отсутствия АРТ с подтвержденной внебольничной пневмонией тяжелым течением. По результатам опубликованных данных *S. pneumonia* выявлялся у больных ВИЧ-инфекцией от 10,9 % до 24,5 % случаев при снижении CD4+ лимфоцитов менее 300 кл/мкл [188; 339; 340], однако в нашем исследовании указанная флора выявлена только в 19 случаях ($3,1 \pm 0,2 \%$). При проведении иммунохроматографического теста с определением антигена *Str. pneumonia* в моче положительные результаты наблюдались в 74 (12,0 %) случаях.

Наиболее частой находкой при исследовании мокроты у 193 ($31,2 \% \pm 1,8 \%$) больных ВИЧ-инфекцией явились *Streptococcus gr. viridans* в различных разведениях (чаще от 10^3 до 10^9), о чем будет написано далее.

Pseudomonas aeruginosa, являющаяся частой причиной заболеваний органов дыхания [129], определялась в мокроте переведенных на долечивание из других стационаров больных ВИЧ-инфекцией с внебольничной двусторонней пневмонией.

Enterococcus faecalis является представителем нормальной микрофлоры кишечника человека, он выявлен у ($1,9 \pm 0,5 \%$) больных ВИЧ-инфекцией с признаками ИНДП. Клебсиеллезная пневмония подтверждена у 44 ($7,1 \% \pm 1,0 \%$) больных. Выделение в мокроте *Escherichia coli* наблюдалось у 7 ($1,1 \% \pm 0,4 \%$), а *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris* и *Salmonella enteritidis* – в единичных случаях у ($0,3 \pm 0,2 \%$) больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний 4А-4Б с внебольничной пневмонией.

При невозможности исследования мокроты (тяжесть состояния пациента,

нет кашлевого рефлекса и др.) проводилось исследование бронхо-альвеолярного лаважа ($n = 139$), верифицированы следующие микроорганизмы: *K. pneumoniae* – у 31 (22,3 % $\pm$ 3,5 %), *P. aeruginosa* – у 8 (5,8 % $\pm$ 2,0 %), *Str. pyogenes* – у 19 (13,7 % $\pm$ 2,9 %), *E. faecalis* – у 10 (7,2 % $\pm$ 2,2 %) и *E. coli* у 11 (7,9 % $\pm$ 2,3 %) больных ВИЧ-инфекцией с ИНДП. *S. aureus* у 48 (34,5 % $\pm$ 4,0 %), *Enterobacter cloacae* 12 (8,6 % $\pm$ 2,4 %) больных. *Str. viridans* сочетался с другой бактериальной микрофлорой в 58 (41,7 % $\pm$ 4,2 %) изолятах.

Бактериальная грамположительная монокультура была выявлена у 23 (16,5 %), грамотрицательная монокультура – у 16 (11,5 %), двухкомпонентная микробная ассоциация – у 24 (17,3 %), трехкомпонентная – у 19 (13,7 %), грибково-бактериальная – у 57 (41,0%) больных ВИЧ-инфекцией.

При микробиологическом исследовании плеврального экссудата ($n = 2$) выделены культуры *S. enteritidis* и *K. pneumoniae* (50,0 $\pm$ 35,4) %. Примечательно, что у одной пациентки с выявлением *S. enteritidis* в мокроте и плевральной жидкости, а у другой – в мокроте и крови диагностирован сальмонеллезный сепсис, закончившийся летально в обоих случаях.

Таким образом, с учетом анализа результатов микробиологического исследования больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией в мокроте выявлено преобладание бактериальной микрофлоры ($n = 303$): грамположительной (48,9 %), преимущественно *St. aureus* (12,4 %) и *Str. pneumoniae* (12,0 %) и грамотрицательной (29,7 %) монокультуры с превалированием *K. pneumoniae* (7,1 %). Двухкомпонентная микробная ассоциация (23,8 %) в сочетании с грибковой регистрировалась в 67,8 % случаев. В БАЛ бактериальная грамположительная монокультура была выявлена у 23 (16,5 %), грамотрицательная монокультура у 16 (11,5 %), двухкомпонентная микробная ассоциация – у 24 (17,3 %), трехкомпонентная – у 19 (13,7 %), грибково-бактериальная у – 57 (41,0 %) больных ВИЧ-инфекцией.

Группа стрептококков представлена большим многообразием и подразделяется на α -гемолитические (дающие при посеве на среды агар зеленый оттенок, частичный гемолиз), β -гемолитические (при посеве на агар создают

прозрачную зону роста, полный гемолиз) и γ -гемолитические (нет признаков гемолиза на питательной среде). Наиболее яркими представителями α -гемолитического стрептококка являются *Streptococcus gr. viridans*, которые часто верифицировались в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальным поражением легких [56].

Wisplinghoff H. (1999) с соавторами описали 50 случаев бактериемии *Str. viridans* у больных с гематологическими злокачественными новообразованиями на фоне нейтропении, химиотерапии, иммуносупрессивной терапии [312]. Причиной бактериального сепсиса послужило массивное размножение *Str. viridans* в ротовой полости, что в последующем привело к эндогенному заражению. При изучении штаммов *Str. viridans*, циркулирующих в крови и колонизирующих в ротовой полости больных сепсисом, выявлена их идентичность. При сравнении штаммов среди пациентов выявлены разные типы *Str. viridans* в каждом отдельном случае. Внутрибольничное заражение *Str. viridans* у онкологических больных выявлено не было.

Str. viridans является причиной возникновения подострого инфекционного эндокардита у взрослых в 0,3–3 %, у детей – в 1 % случаев на здоровых клапанах сердца [283]. V. Birlutiu с соавторами (2018) описали случай инфекционного эндокардита, вызванного *Str. viridans*, у женщины 22 лет после постановки ортодонтического аппарата [195]. В ротовой полости после стоматологической манипуляции увеличилось количество поддесневой бактериальной флоры ацидогенных бактерий (*Str. mutans*, *Lactobacilli*), что повлияло на изменение состава биопленки.

Kimura M. с соавторами (2016) описали 28 случаев сепсиса, вызванного *Str. viridans*, у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. У всех пациентов при осмотре полости рта было выявлено воспалительно-язвенное поражение слизистых оболочек, что вероятнее стало причиной развития сепсиса [201].

В Российской детской клинической больнице в период с 2003 по 2009 год были проанализированы случаи фебрильной нейтропении у онкологических

больных. Из гемокультуры выделено 254 микроорганизма, среди которых грамотрицательные бактерии составили 57,4 %, а грамположительные – 42 %. У 27 детей выделены стрептококки, в 7 изолятах был *Str. pneumoniae* (26 %), в 20 – *Streptococcus* группы «viridans» (74 %). Клиническими проявлениями бактериемии, вызванной *Streptococcus* группы «viridans», явилась лихорадка в сочетании с пневмонией и развитием респираторного дисстресс-синдрома [51]. Авторы указывают, что предрасположенность больных с острым миелобластным лейкозом к развитию бактериемии, вызванной *Str. viridans*, необъяснима. Всем пациентам проводилась тщательная гигиена полости рта, однако количество бактериемий у онкобольных в течение многих лет не уменьшилось. У каждого второго больного наблюдались клинические поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Возможно, явления бактериемии связаны с изменениями микробиома кишечника [214].

Мы решили проанализировать случаи больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией, у которых в мокроте или БАЛ регистрировался *Streptococcus* группы «viridans» (n = 193), т. к. исследования в данной группе пациентов в литературе отсутствуют. Ретроспективно проведено сравнение клинических данных, показателей иммунного статуса и указанного микроорганизма в развитии пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных. Выделено 4 группы больных ВИЧ-инфекцией: 1-я группа ЛЖВ с клинко-рентгенологическими признаками пневмонии и наличием в мокроте *Str. Viridans* в сочетании с другой бактериальной флорой (n = 25) (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*); 2-я группа больных с клинко-рентгенологическими признаками пневмонии и наличием в мокроте *Str. viridans* без другой бактериальной флоры (основная) (n = 114); 3-я группа пациентов с клинко-рентгенологическими признаками пневмонии и наличием в мокроте *Str. viridans* в сочетании с микобактерией туберкулеза (МБТ) (n = 19); 4-я группа больных без наличия клинко-рентгенологических признаков пневмонии и обнаружением в мокроте *Str. viridans* (n = 35).

Этиологически значимая концентрация *Str. viridans* от 10^5 КОЕ/мл в 1-й группе отмечалась у 19 (76,0 %) больных ВИЧ-инфекцией, а во 2-й группе пациентов – у 99 (86,8 %). У больных ВИЧ-инфекцией с клиникой пневмонии с верификацией *Str. viridans* в мокроте и подтверждением туберкулеза в лёгких, значимая контаминация *Str. viridans* более 10^5 КОЕ/мл в биоматериале определялась у 17 (89,5 %) больных. В группе без наличия признаков воспаления легочной ткани и с определением *Str. viridans* в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией регистрировались микроорганизмы, концентрация которых находилась в пределах незначимой или сомнительной (до 10^5 КОЕ/мл – 91,4 %).

Максимальное количество CD4+ лимфоцитов наблюдалось у пациентов с бактериальной флорой, кроме *Str. viridans* (Me 220 кл/мкл). Во 2-й группе, где только флора *Str. viridans*, Me CD 4+ лимфоцитов составила 150 кл/мкл. В группе с туберкулезным поражением легких количество CD4+ лимфоцитов оказалось наименьшим – Me 30 кл/мкл. В 4-й группе – без признаков пневмонии – уровень CD4+ по Me составлял 180 кл/мкл ($H = 11,083$; $p = 0,011$). Вирусная нагрузка в группах сравнения была без достоверных отличий от 9 898 117 до 192 425 копий/мл, по Me ($H = 4,673$; $p = 0,19$).

У больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения при рентгенологическом обследовании ОГК выявлены следующие изменения (исключая 4-ю, где не было никаких изменений, не было клиники пневмонии): у пациентов в 1-й группе на рентгенограмме встречалось двустороннее нижнедолевое (28,0 %) и полисегментарное (20,0 %) поражение легких; у пациентов во 2-й группе с изолированным выявлением *Str. viridans* преимущественно часто встречалось нижнедолевое поражение: правостороннее – у 9,6 %, левостороннее – у 32,5 %, двустороннее – у 28,1 %; у пациентов в 3-й группе определялись изменения справа в средней доле (26,3 %), слева в верхней доле (42,1 %) и двустороннее полисегментарное (31,6 %). Гидроторакс встречался у каждого четвертого во 2-й и 3-й группах.

Полученные нами данные соответствуют результатам, описанным С. Gaudreau с соавторами (1981). В период с 1975 по 1978 год были

проанализированы случаи бактериемии у детей, вызванные *Str. viridans* ($n = 71$), среди которых у 15 (21,1 %) больных была пневмония с нижнедолевой одно- (у 7 – 46,6 %) и двусторонней (у 8 – 53,4 %) локализацией [185].

По результатам Freitas M. (2006) при анализе этиологии пневмонии у детей в возрасте от 3 месяцев до 5 лет ($n = 33$), поступивших в отделение неотложной помощи, у 10 (30,3 %) в БАЛ была выявлена монокультура *Str. viridans*. У детей присутствовали лихорадка, выраженный кашель, одышка, а рентгенологически определялась нижнедолевая пневмония, у 5 детей (50 %) наблюдался односторонний гидроторакс, при исследовании плевральной жидкости выявлены *Str. viridans* [374].

Таким образом, полученные нами данные совпадают с данными других исследований. При выявлении монокультуры *Str. viridans* в мокроте или БАЛ у больных со сниженным иммунитетом могут наблюдаться признаки пневмонии с нижнедолевым поражением легочной ткани и гидротораксом.

При проведении дискриминантного анализа с целью выявления силы значимости изучаемых факторов на массивный рост *Str. viridans* более 10^6 в мокроте больных ВИЧ-инфекцией с клиникой пневмонии выявлено следующее. Значимое влияние на массивный рост *Str. viridans* оказывали: регистрация в мокроте другой бактериальной (патогенной и/или условно-патогенной) флоры ($p < 0,000$), стадия ВИЧ-инфекции ($p < 0,000$), вирусная нагрузка РНК ВИЧ ($p = 0,011$) в крови пациентов и прием АРТ ($p < 0,000$).

Учитывая частый рост *Str. viridans* у ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно в тех случаях, где больше никакой микрофлоры не высевалось, а клинически отмечались явления пневмонии, решено оценить их устойчивость к антибактериальным средствам.

При проведении ДДМ в изучаемых образцах выявлено наличие резистентности к пенициллину у 2,5%, в двух изолятах, что подтверждают другие исследователи [311]. При оценке МПК с помощью прибора AutoScan 4 Microscan (анализатор бактериологический полуавтоматический Beckman Coulter, США) выявлены штаммы, устойчивые к пенициллину (6,7%) и к эритромицину (10,0%).

Отмечена хорошая чувствительность *Streptococcus gr. viridans* к ЦФ III и IV поколения, фторхинолонам и ванкомицину, что можно учитывать при назначении лечения ВИЧ-инфицированным пациентам с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии.

Ивушкиной Л. В. (2013) проведено локальное микробиологическое исследование в Москве с 2010 по 2012 год у больных туберкулезом органов дыхания, находившихся на амбулаторном лечении ($n = 3\,858$) в сравнении с пациентами, получавшими лечение в стационаре ($n = 3\,388$). Описано превалирование регистрации *Streptococcus gr. viridans* в мокроте и БАЛ у 58,4 % и 63,1 % больных в группах соответственно [41]. Отмечено наличие лекарственной устойчивости в обеих группах больных *Streptococcus gr. viridans* к левофлоксацину (от 28,1 % до 50,0 %), моксифлоксацину (до 43,9 %), эритромицину (29,8–40,6 %), линкомицину (10,0–18,2 %), цефазолину (2,0–3,2 %) и рифампицину (30,3–42,0 % штаммов).

О наличии резистентности *Streptococcus gr. viridans* к эритромицину сообщено во многих научных трудах. Limia A. с соавторами отметил резистентность к эритромицину у 17,1 % штаммов [257], в трудах Teng L. J. с соавторами (1998) – у 32 % штаммов [175], а в более поздних работах ученых из Национального университета Каннин–Вонджу всего лишь 9,1 % изолятов [290].

Основной причиной развития вторичных инфекций у ВИЧ-инфицированных является избыточная микробная колонизация верхних и нижних дыхательных путей условно-патогенной микрофлорой и изменение микробиома с последующим заселением и превалированием патогенной микрофлоры [10; 17].

Некоторые авторы считают, что контроль над самой инфекцией ВИЧ утрачен, а уровень вирусемии резко возрастает во время стадии СПИДа, кульминацией которой является смерть инфицированных пациентов. ВИЧ-инфекция является одним из наиболее летальных инфекционных заболеваний со смертностью до 72,5 % [193; 244]. Основной причиной летальных исходов у данной категории больных является генерализация вторичных

заболеваний бактериальной, грибковой, вирусной и паразитарной этиологии (туберкулез, токсоплазмоз, криптококкоз, ЦМВ-инфекция и др.) [352]. Патогномоничным признаком прогрессирования ВИЧ является стойкое снижение CD4+ Т-клеток, приводящее к истощению как клеточного, так и гуморального иммунитета, поэтому, кроме разработанного лечения ВИЧ-инфекции, в настоящее время необходимо уделять большое внимание специфической профилактике инфекционных заболеваний.

Третьей по частоте поражения легочной ткани у ВИЧ-инфицированных пациентов является пневмоцистная пневмония (ПЦП). Известно, что частота, этиологический спектр и тяжесть поражения нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией зависит от количества CD4+ лимфоцитов в крови. При снижении количества лимфоцитов CD4+ в крови менее 200 клеток/мкл у пациентов с ВИЧ-инфекцией развиваются туберкулез, цитомегаловирусная инфекция (11,2 %) и пневмоцистоз (7,2 % случаев) [10; 17; 111].

Пятым этапом исследования проведено открытое проспективное сравнение 286 клинических случаев ПЦП, которые разделены в зависимости от наличия или отсутствия других поражений легочной ткани: 1 группа больных с изолированной ПЦП (n = 132), 2 группа – с сочетанием ПЦП и бактериальной пневмонией (n = 76), 3 группа – с наличием ПЦП и туберкулезом легких (n = 69), 4 группа – с выявленной ПЦП и ЦМВ-пневмонией (n = 9).

На момент поступления в стационар большая доля больных с ВИЧ-инфекцией имела стадию вторичных заболеваний. Во всех группах сравнения уровень CD4+ лимфоцитов по Ме был менее 20 кл/мкл крови. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – это соотношение Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток ($CD3^+ CD4^+ / CD3^+ CD8^+$), – который в норме составляет 1,0–2,5, наиболее высоким по Ме был у пациентов с сочетанием ПЦП и БП, а наименьшим – у ВИЧ-инфицированных с ПЦП и ЦМВ-пневмонией. Известно, что низкий ИРИ коррелирует с высоким риском смертности и развитием оппортунистических заболеваний, также по его уровню можно судить об эффективности АРТ [275]. Уровень вирусной нагрузки в 1-й группе по Ме

составил 1 342 733,1 копий/мл, во 2-й группе – 716 882,8 копий/мл, в 3-й группе – 698 517,3 копий/мл, в 4-й группе – 1 334 268,2 копий/мл ($H = 30,025$; $p = 0,000$). Не принимали АРТ в 1-й группе – 43,9 %, во 2-й группе – 82,9 %, в 3-й группе – 71,0 %, в 4-й группе – 100,0 % больных ($\chi^2 = 7,15$; $p = 0,068$).

Мы посчитали важным оценить длительность жалоб у больных ВИЧ-инфекцией до момента госпитализации. Так, ухудшение самочувствия до госпитализации в стационар отмечалось у больных с изолированной ПЦП (1-я группа) по Ме в течение 19 дней, у пациентов с ПЦП и бактериальной коинфекцией (2-я группа) – 10 дней. Пациенты с ПЦП и туберкулезом (3-я группа) первые признаки заболевания ощущали на протяжении 29,7 дней, а в сочетании с ЦВМ-пневмонией (4-я группа) – 44,2 дня ($H = 132,8$; $p = 0,00$).

При анализе жалоб выявлено, что явления астено-вегетативного синдрома (слабость, недомогание, снижение или отсутствие аппетита, лихорадка выше 38°C) встречались у большинства больных. Мио- и атралгии беспокоили чаще пациентов с сочетанием ПЦП с БП в 64,5 % и с ТБ в 75,4 % ($p = 0,000$). Бронхитический синдром в виде кашля и одышки наблюдался почти у всех больных. Сухой кашель отмечался у каждого второго больного.

При аускультации выслушивалось жесткое и ослабленное везикулярное дыхание с наличием сухих хрипов. Влажные хрипы характерны для пациентов с ПЦП и бактериальной пневмонией у 13,2 % ($p = 0,000$). Сухие хрипы регистрировались у больных ВИЧ-инфекцией с изолированной ПЦП (28,8 %), с сочетанием ПЦП и БП (31,6 %), ПЦП и ТБ легких (66,7 %), ПЦП и ЦВМ пневмонией (44,4 %) ($p = 0,000$).

Викторова И. Б. с соавторами (2020) указывали, что в целом для ПЦП и ЦВМ-пневмонии характерен сухой, малопродуктивный кашель с трудноотделяемой мокротой [38]. Другие авторы – Дж. Бартлетт, Дж. Галлант (2000), М. П. Костинов, А. Г. Чучалин (2018), Э. Р. Самитова (2007) – считают, что у больных с бактериальной пневмонией и туберкулезом характер кашля зависит от степени поражения легочной ткани, возбудителя, сопутствующей патологии (ХОБЛ и т. д.) [10; 127; 128].

Проявления ДН выявлены во всех группах. ДН I степени чаще регистрировалась у больных ВИЧ-инфекцией во 2-й (40,8 %) и 3-й группах (18,8 %), а III степени – у больных с сочетанным поражением легких ПЦП (31,1 %) и ЦМВ пневмонией (100,0 %) соответственно ($p < 0,001$). А. Г. Чучалин утверждает, что существует прямая корреляция между площадью поражения легких и степенью ДН, что мы и наблюдали в нашем исследовании [127].

При пальпации и перкуссии органов брюшной полости выявлялись гепатомегалия, реже спленомегалия во всех группах исследования, что является частым проявлением у ВИЧ-инфицированных пациентов на поздних стадиях при сочетании с вирусной инфекцией (ВГС, ЦМВ) и интоксикацией (экзо и эндо) [17; 36; 194].

При проведении общего анализа крови в группах сравнения выявлены явления умеренной анемии (по Ме от 100,3 до 106,4 г/л) и увеличение СОЭ (от 47,8 до 53,5 мм/час), однако лейкоцитоза у больных ВИЧ-инфекцией с заболеваниями легких не наблюдалось. В 4-й группе отмечались лимфопения (по Ме 5 %; $p = 0,04$) и тромбоцитопения (по Ме $118 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,058$).

В биохимическом клиническом анализе крови повышенный уровень ГГТ (гамма глутамилтрансфераза) отмечался во всех группах с превалированием во 2-й по Ме 126,2 Е/л и 4-й группах по Ме 118,9 Е/л ($p = 0,001$). Протромбиновый индекс оказался ниже нормы в 4-й группе (по Ме 64 %), в 3-й группе составил 78,8 % по Ме. В остальных группах показатель ПТИ регистрировался в пределах нормальных значений ($p = 0,000$).

С реактивный белок (СРБ) является неспецифическим показателем, указывающим на любой воспалительный процесс в организме [272]. При норме до 6 мг/л СРБ был увеличен во всех группах, с максимальными значениями по Ме во 2-й и 3-й группах и с минимальным уровнем в 4-й группе больных ВИЧ-инфекцией ($p = 0,000$) [14].

В период с 1997 по 2006 год проводилось исследование по изучению СРБ у больных с острым инфарктом миокарда в зависимости от ВИЧ-статуса ($n = 487$ ВИЧ-инфицированных и $n = 69\,870$ без ВИЧ-инфекции). По результатам

однофакторного анализа уровень СРБ при остром инфаркте миокарда у больных ВИЧ-инфекцией был в 4 раза выше, по сравнению с больными без ВИЧ-статуса [368].

В другом исследовании ($n = 1\,135$) оценивался уровень СРБ у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с ВГС и без него. Выявлено, что у больных ВИЧ-инфекцией без ВГС СРБ был выше, при этом уровень СРБ не был связан с АРТ, уровнем РНК ВИЧ и количеством CD4+ лимфоцитов. У больных ВИЧ-инфекцией с ВГС отмечался уровень СРБ ниже на 34 % [180].

При изучении СРБ у ВИЧ-инфицированных ($n = 316$) в возрасте от 18 до 60 лет, проживающих в Непале, было выявлено, что при уровне СРБ более 3 мг/л у больных в 2,3 раза увеличивался риск развития симптомов воспаления. В этой же работе авторы указывают на необходимость дальнейшего исследования СРБ у больных ВИЧ-инфекцией для подтверждения его роли в диагностике воспаления [328].

Прокальцитонин (ПКТ) является предшественником кальцитонина, функция которого была открыта совершенно случайно. ПКТ повышался у пациентов с обширными ожогами, а ретроспективно было выявлено, что больные с наиболее высокими показателями ПКТ умерли от септического шока [276]. Увеличение ПКТ происходит после повышения провоспалительных цитокинов при бактериальных и грибковых инфекциях через 3-6 часов от момента развития системной воспалительной реакции [14].

Прогностическое значение повышенного уровня прокальцитонина у больных с острой респираторной вирусной инфекцией ($n = 4\,211$) описано коллективом авторов (A. Kutz и другие, 2015). Повышение ПКТ указывало на неэффективность лечения и приводило к летальному исходу у 6,0 % больных [336].

У 241 взрослого больного ВИЧ-инфекцией, поступившего в больницу в Уганде с кашлем продолжительностью более 2-х недель, уровень ПКТ был более 0,5 нг/мл, коррелировал с уровнем сатурации менее 90 %, частотой дыхательных движений более 30 вдохов в минуту и являлся независимым предиктором госпитальной смертности у 25 % больных [334].

Изучению СРБ и ПКТ у пациентов с соматической патологией посвящено много научных работ как отечественных, так и зарубежных ученых, однако оценка этих показателей недостаточно изучена у больных ВИЧ-инфекцией с заболеваниями органов дыхания с целью дифференциальной диагностики инфекций нижних дыхательных путей.

В нашем исследовании СРБ при норме до 6 мг/л был увеличен во всех группах больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП, с максимальными значениями по Ме во 2-й и 3-й группах и с минимальным уровнем в 4-й группе ($p = 0,000$). Прокальцитонин (ПКТ) при норме до 0,06 нг/мл также оказался высоким во всех группах сравнения. Минимальные значения ПКТ наблюдались в группе больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и ЦМВ пневмонией, максимальные – в группе больных с пневмоцистной и бактериальной пневмонией ($p = 0,000$). Увеличение СРБ и ПКТ наблюдалось у больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП в сочетании с бактериальным поражением и туберкулезом легких. Увеличение СРБ при уровне ПКТ менее 0,12 нг/мл встречалось в группе больных с изолированной ПЦП и в сочетании с ЦМВ-пневмонией.

Определение уровня ЛДГ является вспомогательным методом диагностики при ПЦП у больных ВИЧ-инфекцией [47]. Показатель ЛДГ по Ме в 1-й группе составил 952,7 Ед/л, во 2-й группе – 920,2 Ед/л, в 3-й группе – 894,5 Ед/л, в 4-й группе – 786,5 Ед/л ($H = 3,438$; $p = 0,328$).

Все пациенты осматривались терапевтом, психиатром-наркологом, офтальмологом, фтизиатром. Внебольничная пневмония, психоорганический синдром установлены у большинства больных. Также у большинства пациентов диагностированы вирусный гепатит С, вирусный гепатит В и коинфекция В + С.

Проведение компьютерной рентгенограммы ОГК у больных ВИЧ-инфекцией является наиболее информативным методом при диагностике ПЦП [47]. У больных ВИЧ-инфекцией с изолированной ПЦП встречались интерстициальные изменения (91,7 %), чаще с двусторонней локализацией (92,4 %) и поражением всех долей легких (92,4 %). У больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и БП отмечалась как интерстициальная инфильтрация (65,8 %), так и

паренхиматозная (47,4 %), с двусторонним (100,0 %) и нижнедолевым (56,6 %) поражением. Выявлено наличие плеврального выпота у 21,1 % больных в этой группе. У пациентов с ВИЧ-инфекцией с ПЦП и туберкулезом легких регистрировалась интерстициальная инфильтрация (84,1 %), с двусторонней (92,8%), среднедолевой (53,6%) локализацией, внутригрудная лимфаденопатия (89,9 %). У 62,3 % больных описывалось наличие очаговых теней в легких, у 55,1 % отмечался гидроторакс. У больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и ЦМВ-пневмонией рентгенологическая картина была представлена интерстициальной инфильтрацией (100,0 %) с двусторонним (100,0 %) нижнедолевым (100,0 %) поражением, увеличением внутригрудных лимфатических узлов (100,0 %).

При проведении контрольного рентгенологического обследования в динамике через 14 и 28 дней от дня госпитализации на фоне лечения у части больных ВИЧ-инфекцией отмечалось прогрессирование в виде нарастания инфильтрации в сравнении с первоначальным результатом. Летальный исход у больных с изолированной ПЦП наблюдался в 24 (18,2 %), в сочетании ПЦП и БП в 52 (68,4 %) случаях. При ПЦП и туберкулезе легких смерть наступила у 56 (81,2 %) пациентов, в группе с ЦМВ-пневмонией и пневмоцистозом – у 9 (100,0 %) ($\chi^2 = 99,531$; $p = 0,000$).

При проведении патологоанатомического исследования с помощью гистологического, гистохимического и микробиологического методов подтверждены сочетанные поражения легких у больных ВИЧ-инфекцией. В морфологической диагностике самыми сложными являются случаи сочетанного заболевания, т. к. при ВИЧ-инфекции изменяется иммунный ответ на внедрение патогена, превалируют фаза альтерации и экссудации одновременно со слабой клеточной реакцией [74; 282].

Хмельницкий О. К. (2005) указывает, что при диагностике пневмоцистоза в патологическом материале могут быть сложности в связи с наличием различных стадий развития тканевых форм возбудителя, что решается применением разнообразных методов окраски [141]. При этом патоморфологические изменения

при ПЦП имеют характерные особенности в виде наличия пенистого экссудата в альвеолах, бронхиолах и мелких бронхах, сочетающегося с инфильтративно-пролиферативными изменениями в межальвеолярных перегородках. Агапов М. М. (2020) считает, что при туберкулезе гистологически у больных ВИЧ-инфекцией редко можно наблюдать формирование гигантоклеточных гранулем и указывает на быструю гематогенную диссеминацию с летальным исходом [97].

В нашем исследовании макроскопически при ПЦП у больных ВИЧ-инфекцией легкие имели «резиновоподобную» плотность с выделением пенистого содержимого с геморрагическим оттенком. При сочетании с бактериальной пневмонией отмечался желтовато-грязный, зеленоватый оттенок отделяемого экссудата. При сочетании с ЦМВ пневмонией макроскопически картина легочной ткани не была специфичной, а при туберкулезе отмечались очаги серого цвета от единичных до множественных, переходящих на висцеральную плевру. Внутригрудная лимфаденопатия выражена при ЦМВ-пневмонии и туберкулезе легких в сочетании с ПЦП. [230].

Гистологически подтверждением ПЦП явилось наличие пенистых масс в просвете альвеол с ШИК-положительной окраской. При ЦМВ-пневмонии визуализировались единичные клетки по типу «совиного глаза» (центр ядра занимает крупное базофильное вирусное включение, гетерохроматин располагается у внутренней поверхности кариолеммы, между включением и хроматином выявляется светлая зона) [303].

При бактериальной пневмонии имело значение наличие некроза, диффузной инфильтрации лейкоцитами, эритроцитарных сладжей, стазов в капиллярах межальвеолярных перегородок. Кроме этого, обязательным должен быть результат микробиологического аутопсийного материала, забранного с соблюдением правил стерильности. В нашем исследовании микробная и грибковая флора легочной ткани была подтверждена во всех случаях (100,0 %), но иногда определялась полимикробная этиология бактериальной пневмонии с превалированием внутрибольничной флоры [68].

Американским обществом по инфекционным заболеваниям в госпиталях проанализированы наиболее часто встречающиеся микроорганизмы, способные инфицировать и вызывать инфекционные заболевания у больных с врожденным и приобретенным иммунодефицитом. Была предложена аббревиатура микроорганизмов ESCAPE, где E – *Enterococcus faecium*, S – *Staphylococcus aureus*, C – *Klebsiella pneumoniae*, A – *Acinetobacter baumannii*, P – *Pseudomonas aeruginosa*, E – *Enterobacter spp.*, что в переводе на русский язык означает «выход» [157]. У больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП в сочетании с БП внутрибольничная микрофлора, не подтвержденная ранее, выявлена в 16 (31,0 %) случаях.

При определении маркеров повышенного риска неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП с помощью корреляционного анализа выявлено следующее. Сочетанная ПЦП с ЦМВ-пневмонией или туберкулезом ($r = -0,563$; $p = 0,000$), продолжительность возникновения жалоб на догоспитальном этапе ($r = -0,179$; $p = 0,002$), снижение количества CD4+ лимфоцитов ($r = 0,259$; $p = 0,000$), увеличение вирусной нагрузки РНК ВИЧ ($r = -0,246$; $p = 0,000$), снижение ИРИ ($r = -0,154$; $p = 0,009$) в крови больного увеличивали риск развития летального исхода. Также этому способствовали клиническая стадия ВИЧ-инфекции 4Б и 4В ($r = -0,442$; $p = 0,014$), тромбоцитопения ($r = 0,653$; $p = 0,000$), анемии ($r = 0,282$; $p = 0,000$), эритропении ($r = 0,268$; $p = 0,000$), лейкопении ($r = 0,182$; $p = 0,002$) и гипопроотеинемии ($r = 0,184$; $p = 0,002$) при поступлении в стационар, низкое или нормальное значение СРБ ($r = -0,321$; $p = 0,000$), сниженные показатели ПКТ ($r = -0,199$; $p = 0,001$), верификация КУМ и/или МБТ ($r = -0,155$; $p = 0,016$) в мокроте больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП.

По результатам ANOVA, значимое влияние на исход заболевания оказали 2 предиктора – это уровень вирусной нагрузки и этиология пневмонии ($F = 3,64$; $p = 0,000$) у больных ВИЧ-инфекцией.

Для решения пятой задачи после определения наиболее значимых предикторов неблагоприятных исходов у больных ВИЧ-инфекцией с пневмонией рассчитаны и созданы модели прогноза исхода ВИЧ-инфекции для внедрения и

применения их в практическом здравоохранении. Благодаря математическим моделям и новым программным обеспечениям, таким как CART, R-пакет *rpart*, созданы классификации и регрессионные древовидные модели для изучаемых клинических групп.

Для больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией программное обеспечение предложило наиболее оптимальные две модели исхода ВИЧ-инфекции с высокими процентами вероятности. Все выявленные факторы (предикторы) оценивались только в совокупности. В обеих моделях в первом узле (колоне) программой выбран наиболее достоверный предиктор – уровень CD4+ лимфоцитов в крови (при параметре ≥ 85 кл/мкл), от которого формируется правое и левое плечо.

По результатам многоцентрового когортного исследования больных ВИЧ-инфекцией снижение количества CD4+ лимфоцитов в крови является иммунологическим маркером прогрессирования СПИДа [210]. Кроме того, с уровнем CD4+ лимфоцитов связано развитие многих инфекционных и соматических заболеваний у больных в этой группе, на что указано в работах многих авторов [10; 17; 36].

При уровне CD4+ лимфоцитов ≥ 85 кл/мкл компьютерная программа предлагала оценивать показатель CD8+ лимфоцитов. При параметре CD8+ $< 557,5$ кл/мкл оценивалась стадия ВИЧ-инфекции и при стадии 2В, 3, 4А – по данным модели у пациента определялся благоприятный исход. При стадии ВИЧ-инфекции 4Б и 4В необходим был предиктор возраста, и при возрасте менее 30,5 лет возникала вероятность развития неблагоприятного (летального) исхода. Если возраст больного ВИЧ-инфекцией был старше 30,5 лет, то уровень пульса на момент госпитализации имел одно из решающих значений, и при тахикардии больше или равной 116 ударов в минуту прогноз был неблагоприятным.

При уровне ПТИ более или равном 80,5 % программа построения прогноза зависела от этиологии возбудителя пневмонии. Если у ВИЧ-инфицированного пациента определялся *St. aureus* изолированный и в сочетании с другими

микроорганизмами, *Streptococcus gr. viridans*, а также неуточненная микрофлора (микроорганизм 1, 5, 8), то исход был благоприятным.

При $CD8+ \geq 557,5$ кл/мкл и одновременном уровне ПТИ менее 80,5 % и показателе глюкозы в крови менее 6,1 ммоль/л исход прогнозировался благоприятным. Если же уровень глюкозы определялся более 6,1 ммоль/л и по результатам микробиологического исследования мокроты или бронхо-лаважного экссудата регистрировались *K. pneumoniae* изолированная и в сочетании с др. микроорганизмами, *Str. pneumoniae*, неуточненная грамотрицательная флора (в схеме микроорганизм 2, 4, 7; Таблица 53), следует ожидать неблагоприятный исход. При регистрации неуточненной грамположительной флоры при уровне глюкозы менее 6,1 ммоль/л исход оценивался благоприятным.

При уровне $CD4+$ лимфоцитов в крови < 85 кл/мкл и количестве лейкоцитов в крови $\geq 9,7 \times 10^9$ /л исход заболевания предполагал быть благоприятным. И, напротив, при уровне лейкоцитов $< 9,7 \times 10^9$ /л развивался летальный исход заболевания (Приложение А).

В модели № 2 программное обеспечение в первом узле определило значимый предиктор – количество $CD4+$ лимфоцитов в крови, и при параметре ≥ 109 кл/мкл программа предлагала оценивать показатель гемоглобина при поступлении в стационар. При параметре последнего менее 88 г/л оценивался уровень лейкоцитов в крови больного и при уровне $5,7 \times 10^9$ /л прогноз был неблагоприятным. При уровне лейкоцитов крови более $5,7 \times 10^9$ /л компьютерная программа посчитала важным оценить выявленный микроорганизм из мокроты, БАЛ. При регистрации изолированного *St. aureus*, *K. pneumoniae* или в сочетании с другими микроорганизмами, *H. Influenzae* и *Str. pneumoniae* (микроорганизм 1, 2, 3, 4; Таблица 53), прогноз оценивался как неблагоприятный. Напротив, при наличии в биоматериале *Streptococcus gr. viridans*, неуточненной грамположительной, грамотрицательной и вообще нетипируемой флоры (микроорганизм 5, 6, 7, 8) исход заболевания предполагался благоприятным.

При уровне гемоглобина более 88 г/л важной оказалась также микрофлора, выделенная из респираторного тракта. При верификации *Streptococcus gr. viridans*,

неуточненной грамположительной флоры (микроорганизм 5, 6) прогноз оценивался как благоприятный. При наличии в мокроте или бронхо-лаважной жидкости изолированного *St. aureus*, *K. pneumoniae* или в сочетании с другими микроорганизмами, *H. Influenzae*, *Str. pneumoniae* и неуточненной грамотрицательной флоры (микроорганизм 1, 2, 3, 4, 7) программа перешла на оценивание узла уровня протромбинового индекса и при параметре его менее 87 % прогноз оценивался как неблагоприятный. При регистрации протромбинового индекса более 87 % оценивался показатель цельной капиллярной крови натошак, и при параметре глюкозы менее 6,1 ммоль/л модель прогнозировала благоприятный исход, а при значении более 6,1 ммоль/л – неблагоприятный. Значение глюкозы 6,1 ммоль/л взято как пограничное значение для ранней диагностики нарушения углеводного обмена [4].

При значении CD4+ лимфоцитов в крови менее 109 кл/мкл оценивался уровень лимфоцитов, который при параметре менее 9 % приводил к развитию летального исхода больного ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией. При регистрации лимфоцитов более 9 % программа оценивала показатель вирусной нагрузки, и при количестве менее 100 000 копий/мл – прогноз оценивался как благоприятный. При регистрации вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл важным оказалось значение ИРИ, и при его значении более 0,4 прогноз ожидался благоприятным, а при уровне менее 0,4 – неблагоприятным (Приложение Б).

Панцитопения (дефицит трех ростков клеток, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) часто встречается у больных ВИЧ-инфекцией, что, по мнению одних авторов, связано с прогрессированием ВИЧ, поражением костного мозга, гиперспленизмом [173], по мнению других, с действием лекарственных препаратов АРТ [335]. Но все сходятся в одном, что панцитопения является одним из ведущих факторов, влияющих на летальный исход.

При построении моделей прогноза при ПЦП выделено две наиболее значимые. В данных моделях предикторов гораздо меньше, чем при БП, но точность их выше. ЛДГ является одним из дополнительных критериев верификации при ПЦП [10; 17; 110; 128] и с помощью этого критерия

сформированы два плеча модели. При его значении ≥ 232 ед/л по левому ребру модели значима частота пульса при поступлении в стационар. При уровне менее 95 ударов в минуту вероятность благоприятного исхода повышалась. Если пульс больше 95 ударов в минуту, то оценивался критерий продолжительности дней ухудшения самочувствия до госпитализации. Если у больного ВИЧ-инфекцией с ПЦП ухудшение самочувствия до госпитализации наблюдалось в течение 27 дней, прогноз предполагался благоприятным. При условии ухудшения самочувствия более чем за 28 дней до момента госпитализации предложено оценить уровень сатурации, и при SpO_2 от 85 до 95 % прогноз оценивался благоприятным, при SpO_2 менее 84 % – неблагоприятным.

При показателе ЛДГ менее 232 ед/л (по правому ребру) модель оценивала значения количества тромбоцитов, и при параметрах $\geq 314 \times 10^9$ /л оценивалась сатурация. При регистрации SpO_2 от 85 до 95 % прогноз ожидался благоприятным, а при SpO_2 менее 85 % – неблагоприятным. Если уровень тромбоцитов крови на момент госпитализации оказывался $< 314 \times 10^9$ /л, а SpO_2 более 89 % – прогноз для больного ВИЧ-инфекцией оценивался как благоприятный, напротив, при SpO_2 менее 88 % – неблагоприятный (Приложение В).

Этот факт объясним следующим: у ВИЧ-инфицированных явления панцитопении, и в том числе тромбоцитопении, не редкость, что по некоторым данным связано с действием самого вируса ВИЧ [333]; по другим публикациям, это связано с проявлениями оппортунистических заболеваний или имеющихся, ранее не выявленных патологических состояний костного мозга [179; 227]. Все авторы едины в том, что тромбоцитопения тесно связана с увеличением вирусной нагрузки в крови РНК ВИЧ, со снижением $CD4^+$ лимфоцитов в крови и абсолютным влиянием на неблагоприятный прогноз ВИЧ-инфекции в различных исследуемых когортах [173].

Во второй модели прогноза исхода у больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП программа построила еще один узел, после оценки уровня тромбоцитов – это срок наблюдения пациента с ВИЧ-инфекцией у врача инфекциониста. Если срок более 24,5 месяца то вероятность хорошего исхода высока. У пациентов со сроком

наблюдения в специализированных медицинских учреждениях менее 24,5 месяца – по созданной модели возможен неблагоприятный исход ВИЧ-инфекции.

Созданные модели прогноза для больных ВИЧ-инфекцией с БП апробированы в пульмонологическом отделении БУЗОО «ГКБСМП № 2». Исследование было открытым, проспективным, сравнительным. Пациентов рандомизировали на 2 группы с помощью методов конвертов, согласно возрасту, полу, стадии ВИЧ-инфекции и выявленному этиологическому агенту пневмонии через 2 недели после госпитализации в стационар. Основная группа представлена 58 больными ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией (26 (44,8 %) женщин и 32 (55,2 %) мужчины), средний возраст которых – $(35,6 \pm 1,5)$ лет. Контрольную группу составили 58 больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией (24 (41,4 %) женщины и 34 (58,6 %) мужчины ($\chi^2 = 0,000$; $p = 1,000$), в возрасте $(35,7 \pm 1,6)$ лет ($t = 0,09$, $p = 0,986$).

Оценку эффективности использования изобретения «Способ прогнозирования летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией старше 18 лет с внебольничной бактериальной пневмонией» проводили в основной группе больных.

При сравнении характеристики внебольничной пневмонии, клинической стадии ВИЧ-инфекции, сопутствующих заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения значимых отличий не было выявлено.

Частым микроорганизмом, выявляемым у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией, был *St. aureus* как в виде монокультуры (39,7 % и 44,8 %), так и в виде микробной ассоциации (25,8 % и 18,9 % в 1-й и 2-й группах соответственно) с грамотрицательными микроорганизмами *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*, *E. coli*). Изолированная *K. pneumoniae* была выявлена у 6,9 % и 10,3 %, а двухкомпонентная микробная ассоциация в сочетании с *Candida albicans* – у 10,3 % и 12,1 % в группах больных ВИЧ-инфекцией.

В группах больных ВИЧ-инфекцией назначены следующие схемы лечения АРТ [121]: схема первой линии – это 2НИОТ (тенофовир, ламивудин, фосфазид) + 1ННИОТ (эфавиренз, невирапин) у 72,4 % и 79,3 %. Схема второй линии:

2НИОТ + ингибитор протеазы (калетра) назначена у 24,1 % и 13,8 % больных, 2НИОТ + ингибиторы интегразы (долутегравир, ралтегравир) – у 2,3 % и 6,9 % ВИЧ-инфицированных в группах обследования. Достоверных отличий по частоте назначения различных вариантов АРТ в группах сравнения не было.

У всех больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией основной группы проводилось прогнозирование риска развития неблагоприятного исхода. Из 58 больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией благоприятный исход предположительно должен был составить 53,4 % (31), а, соответственно, неблагоприятный – у 46,5 % (27) пациентов. При использовании моделей была проведена коррекция терапии пациентов, в результате у 22 (81,4 %) больных из группы риска по развитию летального исхода результат лечения оказался положительным. Однако необходимо заметить, что продолжительность лечения в стационаре этих 22 пациентов увеличилась и составила от 23 до 47 дней. У больных в контрольной группе летальный исход был зарегистрирован в 13 (22,4 %) случаях, у больных в основной группе – у 5 (8,6 %) (ТТФ = 0,044; $p < 0,05$).

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 6 месяцев. Оценивалась переносимость АРТ, приверженность к лечению, изменение образа жизни, отказ от вредных привычек. Из 53 больных основной группы АРТ продолжили получать 50 (94,3 %), из 45 пациентов контрольной группы – 41 (91,1 %). Уровень CD4+ лимфоцитов в среднем за три месяца АРТ повысился на $(7 \pm 2,4)$ кл/мкл в 1-й группе и на $(6 \pm 0,4)$ кл/мкл во 2-й группе ($t = 1,7$; $p > 0,05$).

Созданные модели прогноза развития неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с внебольничной бактериальной пневмонией показали точность до 96,5 %, при этом эффективность лечения была увеличена на 37,9 % ($p < 0,05$).

Модели прогноза у больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП были оценены в БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 имени Далматова Д. М.» в 5 инфекционном отделении с помощью открытого проспективного сравнительного исследования. Пациентов рандомизировали на 2 группы с помощью методов конвертов, согласно возрасту, полу, стадии ВИЧ-инфекции и

выявленному этиологическом агенту пневмонии через 2 недели после госпитализации в стационар. В клиническое исследование (основная группа) были включены 36 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, с развившейся верифицированной грибковой (пневмоцистной) пневмонией на фоне ВИЧ-инфекции, получавших лечение в стационаре. Контрольную группу составили больные с аналогичным диагнозом, в том же количестве. Достоверных отличий по полу, возрасту, клинической стадии ВИЧ-инфекции, клинической картине ПЦП, иммунологическим показателям, результатах лабораторных обследований, уровня ДН и сатурации выявлено не было.

При подозрении на ПЦП лечение начиналось немедленно [10; 17; 110] ко-тримоксазолом (триметоприм/сульфаметоксазол) из расчета по триметоприму: 15–20 мг/кг/сут. внутрь или внутривенно капельное введение в течение 21 дня. Больным с тяжелым течением назначался преднизолон 1 мг/кг 2 раза в сутки до 10 дней.

У всех больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП основной группы проводилось прогнозирование риска развития неблагоприятного клинического исхода. Из 36 пациентов благоприятный исход предположительно должен был составить 72,2 % (26), а, соответственно, неблагоприятный – у 27,8 % (10) пациентов. На основании полученных результатов проведена коррекция плана лечения у 10 больных, что позволило улучшить качество лечебно-диагностического процесса в круглосуточном стационаре и достигнуть благоприятного исхода у 8 (80,0 %) ВИЧ-инфицированных. Лечение в стационаре этих 8 больных ВИЧ-инфекцией увеличилось и составило от 28 до 56 дней.

У больных в контрольной группе летальный исход был зарегистрирован в 8 (22,2 %) случаях, у больных в основной группе – у 2 (5,6 %) (ТТФ = 0,049; $p < 0,05$).

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 9 месяцев. Оценивалась переносимость АРТ, приверженность к лечению, изменение образа жизни, отказ от вредных привычек. Из 34 больных основной группы АРТ продолжили получать 33 (97,1 %), из 28 пациентов контрольной группы – 26 (92,9 %). Уровень

CD4+ лимфоцитов в среднем за 9 месяцев АРТ поднялся на $(105 \pm 18,6)$ кл/мкл в 1-й группе и на $(99,4 \pm 17,5)$ кл/мкл ($t = 1,8$; $p > 0,05$).

Созданные модели прогноза развития неблагоприятного клинического исхода у больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП показали точность до 96,6 %, при этом эффективность терапевтических методов лечения была увеличена на 22,2 % ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты исследования по выявлению предикторов неблагоприятного исхода и создание моделей прогноза у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной и ПЦП с учетом территориально-популяционных данных, позволили совершенствовать лечебно-диагностические мероприятия и повысить эффективность лечения больных с учетом индивидуальных особенностей (эпидемиологических, иммунологических, клинических), сопутствующей патологии и конкурирующих заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. Заболевания органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией являются частой причиной летальных исходов (62,9 %), среди которых регистрируются туберкулез (67,9 %), пневмония бактериальная (49,0 %), пневмония неуточненной этиологии (30,9 %) и пневмоцистная пневмония (12,1 %). При построении прогноза до 2023 года у больных ВИЧ-инфекцией при отсутствии антиретровирусной терапии отмечена тенденция к росту летальных исходов от заболеваний органов дыхания в 1,9 раза (темп прироста 81,7 %), от туберкулеза легких – в 2,2 раза (76,5 %), от бактериальной пневмонии – в 2,9 раза (24,4 %), от пневмоцистной пневмонии – в 3,1 раза (51,1 %), от пневмонии неуточненной этиологии – в 2,4 раза (42,8 %).

2. Клинико-диагностические проявления бактериальной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией, являющихся потребителями инъекционных наркотиков (ПИН), характеризовались лихорадочным синдромом (89,5 %), жалобами, не связанными с инфекционным поражением легких (59,3 %), высоким индексом коморбидности Charlson ($9,3 \pm 1,4$; $p = 0,039$), рентгенологическими признаками деструкции (34,9 %; $p < 0,001$) и увеличением площади поражения (43,0 %; $p < 0,001$), сохранением воспалительных изменений в крови на фоне антибактериальной терапии более 2 недель (СОЭ – по Ме 43,5 мм/час ($p = 0,04$); палочкоядерным сдвигом – до 5 % по Ме ($p = 0,01$), что связано с ко- и мультиморбидностью. При микробиологическом исследовании дыхательных путей преобладал *St. aureus* (60,0 %) как моновозбудитель (34,9 %), так и в комбинации с другими микроорганизмами (22,1 %).

3. У больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией без наркологического анамнеза выявлено отсутствие лихорадки (15 %), жалоб, указывающих на инфекционное заболевание легких (63,8 %), наличие коморбидных заболеваний (81,2 %; $p < 0,001$), высокая вирусная нагрузка (Ме 119 500; $p = 0,019$), низкий уровень CD4+ лимфоцитов (Ме 84; $p < 0,001$), поздние стадии ВИЧ-инфекции (86,9 %; $p \leq 0,001$). Этиология пневмонии

представлена *K. pneumoniae* (21,0 %), *Str. pneumoniae* (10,1 %), а также различными возбудителями оппортунистических заболеваний легких (8,7 %) (*Mycobactérium tuberculósis*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cytomegalovirus*).

4. На развитие неблагоприятного исхода в период ближайшего катамнеза (2 месяца) от возникновения бактериальной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией оказывали влияние токсический гепатит ($r = 0,546$; $p < 0,000$), цирроз печени ($r = 0,511$; $p < 0,000$), пристрастие к потреблению инъекционных наркотиков ($r = 0,2612$; $p = 0,002$), сочетание бактериальной флоры с вирусами или грибами ($r = 0,2722$; $p = 0,001$). Выявление вирусов в микробной ассоциации мокроты увеличивает вероятность развития летального исхода ($r = 0,372$; $p < 0,000$).

При анализе длительного катамнеза на развитие неблагоприятного исхода в течение 2 лет от момента выписки из стационара по поводу бактериальной пневмонии оказывали влияние хронический вирусный гепатит В, С, Д и их сочетание ($r = 0,504$; $p < 0,000$), цирроз печени ($r = 0,501$; $p < 0,000$) и оппортунистические заболевания ($r = 0,502$; $p < 0,000$).

5. У больных ВИЧ-инфекцией с клиникой пневмонии при исследовании мокроты выявлялись бактериально-грибковая (67,8 %) и условно-патогенная микрофлора (87,2 %), при этом бактериальные ассоциации связаны с грамположительными кокками ($48,9 \% \pm 1,91 \%$), из которых чаще регистрировались *St. aureus* ($25,4 \% \pm 1,2 \%$) и комменсал *Str. viridans* ($31,2 \% \pm 1,8 \%$), ферментирующие грамотрицательные палочки семейства *Enterobacteriaceae* в ($11,1 \pm 1,1$) %, неферментирующие грамотрицательные бактерии – в ($3,7 \pm 0,7$) % случаев. При переводе больных ВИЧ-инфекцией из других стационаров у 81,8 % выявлялась грамотрицательная нозокомиальная флора.

6. У больных ВИЧ-инфекцией отмечался изолированный рост в мокроте и бронхо-альвеолярном лаваже *Streptococcus gr. viridans* в 28,2 % случаев при наличии рентгенологических признаков поражения легочной ткани в 16,7 % случаев. На рост и массивность контаминации *Str. viridans* в мокроте при концентрации $> 10^6$ КОЕ/мл оказывали влияние рост бактериальных

пневмопатогенов ($F = 38,118$; $p < 0,000$), стадия ВИЧ-инфекции ($F = 5,757$; $p < 0,000$), вирусная нагрузка РНК ВИЧ ($F = 3,757$; $p = 0,011$) и прием антиретровирусной терапии ($F = 9,368$; $p < 0,000$). У больных ВИЧ-инфекцией выявлялись штаммы *Str. viridans*, устойчивые к пенициллину (6,7 %) и эритромицину (10,0 %), с чувствительностью к цефотаксиму, цефтриаксону, цефепиму, фторхинолонам и ванкомицину.

7. Изолированная пневмоцистная пневмония встречалась у 46,2 % больных ВИЧ-инфекцией, в остальных случаях наблюдалось сочетание с бактериальным, туберкулезным и цитомегаловирусным поражением легких со схожими иммунологическими, клиническими и лабораторными проявлениями. Летальность при монопневмоцистозе составляла 18,2 %, при пневмоцистозе и бактериальной пневмонии – 68,4 %, в сочетании с туберкулезом легких – 81,1 %, а с цитомегаловирусной (ЦМВ) пневмонией – 100,0 %.

8. На развитие неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с изолированной и сочетанной пневмоцистной пневмонией влияли: сочетание пневмоцистной пневмонии с туберкулезом и цитомегаловирусной пневмонией ($r = -0,563$; $p = 0,000$); продолжительность возникновения жалоб на догоспитальном этапе ($r = -0,179$; $p = 0,002$); снижение количества CD4+ лимфоцитов ($r = 0,259$; $p = 0,000$); увеличение вирусной нагрузки РНК ВИЧ ($r = -0,246$; $p = 0,000$); снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) ($r = -0,154$; $p = 0,009$) в крови; клиническая стадия ВИЧ-инфекции 4Б и 4В ($r = -0,442$; $p = 0,014$); явления тромбоцитопении ($r = 0,653$; $p = 0,000$), анемии ($r = 0,282$; $p = 0,000$), эритропении ($r = 0,268$; $p = 0,000$), лейкопении ($r = 0,182$; $p = 0,002$) и гипопроотеинемии ($r = 0,184$; $p = 0,002$) при поступлении в стационар; низкое или нормальное значение С-реактивного белка (СРБ) ($r = -0,321$; $p = 0,000$); подавленный синтез прокальцитонина ($r = -0,199$; $p = 0,001$).

9. Благодаря математическим моделям и новым программным разработкам CART, R-пакет *rpart* созданы регрессионные древовидные модели прогнозирования развития неблагоприятного течения заболевания у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной и пневмоцистной пневмонией с учетом

индивидуальных особенностей (эпидемиологических, иммунологических, клинических) больного, сопутствующей патологии и конкурирующих заболеваний. Созданные модели повышали эффективность терапевтических методов лечения больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией на 37,9 % ($p < 0,05$), а с пневмоцистной пневмонией – на 22,2 % ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях объективного контроля, анализа и в дальнейшем профилактических обоснованных действий учреждениям Роспотребнадзора, медицинским учреждениям, Центрам по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями при регистрации пневмонии и взятии эпидемиологического номера в эпидбюро предлагается дополнить информационный блок сведениями по наличию либо отсутствию у пациента ВИЧ-инфекции, регистрируемого возбудителя и лечения АРТ. Проводить мониторинг пневмонии по этиологическому агенту с оценкой факторов риска заболевания.

2. Больным ВИЧ-инфекцией с подозрением на бактериальное поражение легких показано проведение компьютерной томографии органов грудной клетки и диагностической бронхоскопии с забором бронхоальвеолярного лаважа для молекулярно-генетического и микробиологического исследований. При наличии наркологического анамнеза осуществлять посев крови и ЭХО-кардиографию для исключения поражений клапанного аппарата сердца. Тактику ведения и лечения больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией проводить с учетом его ко- и мультиморбидных заболеваний.

3. С целью повышения эффективности лечения и достижения благоприятного исхода после перенесенной бактериальной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией осуществлять контроль за приемом АРТ, лечением хронических вирусных заболеваний печени и оппортунистических заболеваний ($r = 0,502$; $p < 0,000$).

4. У больных ВИЧ-инфекцией с клинико-рентгенологическими проявлениями пневмонии и выявлением в мокроте или бронхоальвеолярном лаваже изолированного комменсала *Streptococcus gr. viridans* проводить определение резистентности микроорганизма к антибактериальным препаратам с последующей коррекцией лечения.

5. Для контроля эффективности и своевременной коррекции лечения

больных ВИЧ-инфекцией с диагностированной пневмоцистной пневмонией при отрицательной клинико-рентгенологической динамике необходимо провести исследование бронхоальвеолярного лаважа методом ПЦР на ДНК *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jiroveci*, *Cytomegalovirus*.

6. В практическом здравоохранении и в учебном процессе подготовки врачей использовать созданные компьютерные прогностические модели для предупреждения неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной и пневмоцистной пневмонией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 90-90-90: амбициозные цели, приближающие победу над эпидемией СПИДа. – Текст : электронный // ЮНЭДС : Интернет-портал. – URL: <https://www.unaids.org/ru/resources/909090> (дата обращения: 12.06.2019).
2. Аджаблаева, Д. Н. Качество жизни детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей / Д. Н. Аджаблаева, М. А. Саидова // Молодежный инновационный вестник. – 2018. – Т. 7, № S1. – С. 53.
3. Азовцева, О. В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией / О. В. Азовцева, А. А. Петрова // Norwegian Journal of Development of the International Science. – 2018. – № 17-2. – С. 7–9.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – DOI: 10.14341/DM221S1. – Текст : электронный. – Москва, 2019. – 216 с. – URL: https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12211/9339?locale=ru_RU (дата обращения : 12.06.2019).
5. Анализ основных причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных / О. В. Азовцева, Т. Е. Богачева, В. Р. Вебер, Г. С. Архипов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 84–91.
6. Астровко, А. П. Анализ структуры множественно лекарственно-устойчивых форм туберкулеза и эффективности их лечения у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией / А. П. Астровко, Е. М. Скрыгина, Г. Л. Гуревич // Рецепт. – 2017. – № 1. – С. 38–46.
7. Бабаева, И. Ю. Рентгенологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / И. Ю. Бабаева, О. П. Фролова, О. В. Демихова // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 10. – С. 20–25.
8. Бактериологическая и молекулярно-генетическая верификация бактериемии у ВИЧ-инфицированных больных / Н. С. Соловьева, Т. Ф. Оттен,

В. Ю. Журавлев [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 248–253.

9. Баранов, А. А. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций / А. А. Баранов, Н. И. Брико, Л. С. Намазова-Баранова – Текст : электронный // Lvrach.ru : Интернет-портал. – URL: <https://www.lvrach.ru/2012/04/15435406> (дата обращения: 14.06.19).

10. Барлет, Д. Д. Инфекции дыхательных путей: практическое руководство по диагностике и лечению инфекций респираторного тракта / Д. Д. Барлет. – пер. с англ. – Москва : Бином, 2000. – 192 с.

11. Батищева, Т. Л. Предикторы неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза легких : специальность 14.01.16 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Батищева Татьяна Леонидовна ; Омский государственный медицинский университет. – Новосибирск, 2017. – 22 с. – Библиогр.: с. 21–22. – Место защиты: Новосибирский гос. мед. ун-т. – Текст : непосредственный.

12. Боровицкий, В. С. Пневмоцистная пневмония. Этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение (лекция) / В. С. Боровицкий // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – № 1. – С. 13–20.

13. Вдоушкина, Е. С. Особенности летальности при внебольничных пневмониях специфической и неспецифической этиологии больных ВИЧ-инфекцией / Е. С. Вдоушкина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – Т. 5, № 6. – С. 16–21.

14. Вельков, В. В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин / В. В. Вельков. – Москва : ЗАО «ДИАКОН», 2015. – 117 с.

15. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2020 г. : справка / Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями : [сайт]. – URL : <https://www.29spid.ru/upload/статистика%20по%20России%2031.12.2020.pdf> (дата обращения : 01.06.2021). – Текст :

электронный.

16. ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге / Т. Н. Виноградова, А. Г. Рахманова, О. Н. Леонова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 92 (2). – С. 269–272.

17. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство / под ред. В. В. Покровского. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЕОТАР – Медиа, 2020 – 696 с.

18. ВИЧ-инфекция у взрослых : клинические рекомендации, 2017 / Национальная ассоциация специалистов в области ВИЧ/СПИДа : [сайт]. – URL : <http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyh/> (дата обращения : 01.06.2019).

19. Вишневский, В. И. Влияние тиотриазолина на состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных внебольничной пневмонией / В. И. Вишневский, И. И. МIRONENKO, О. В. Демьяненко // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2018. – № 4. – С. 558–567.

20. Владимиров, А. В. Структура причин смерти пациентов с ВИЧ-инфекцией в различных возрастных группах населения / А. В. Владимиров, Э. Б. Цыбикова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2018. – № 3 (61). – С. 10.

21. Влияние ВИЧ-инфекции и туберкулеза на степень дифференцировки Т-лимфоцитов периферической крови / Е. В. Васильева, И. В. Кудрявцев, Г. В. Максимов [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 151–161.

22. Влияние отягощающих факторов на течение внебольничной пневмонии (клинический случай) / В. Ф. Каменев, А. А. Копелев, Ю. Б. Червякова [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2019. – Т. 42, № 1. – С. 31–38.

23. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации, 2019. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : Интернет-портал. – URL: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/>

clin_recomend%20%D0%A0%D0%A4.pdf (дата обращения : 07.10.2020).

24. Внебольничные пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией / И. Б. Викторова, В. Н. Зимина, И. В. Дадыка [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99 (4). – С. 22–28.

25. Волкова, Г. В. Летальные случаи у ВИЧ-инфицированных женщин, родивших детей / Г. В. Волкова, Е. Б. Ястребова // СПИД, секс, здоровье. – 2009. – № 2. – С. 16–18.

26. Волчков, В. А. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при острой дыхательной недостаточности / В. А. Волчков, О. Н. Титова, С. М. Черный. – Казань, 2014. – 30 с.

27. Воронин, Е. Е. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации / Е. Е. Воронин, И. Б. Латышева // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 9 (142). – С. 6–8.

28. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и массивность бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом / В. Н. Зимина, О. Е. Микова, Т. А. Варецкая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 17–23.

29. Генерализованный микобактериоз у пациента с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа / Т. Ф. Оттен, Н. В. Фоменкова, М. Ю. Майская [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 57–62.

30. Динамика и структура смертности больных ВИЧ-инфекцией в Сибирском Федеральном округе в 2006–2015 гг. / О. А. Пасечник, Л. И. Левахина, А. Т. Тюменцев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 86–92.

31. Динамика распространенности серотипов и антибиотикорезистентности носоглоточных пневмококков, выделенных у детей в 2010–2016 гг.: результаты ретроспективного когортного исследования / Н. А. Маянский, Н. М. Алябьева, О. А. Пономаренко [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16 (5). – С. 413–423.

32. Диспансерное наблюдение за ВИЧ-инфицированными пациентами в

Сибирском федеральном округе в 2013–2017 годах : Информационное письмо / сост. Е. С. Довгополук, Л. И. Левахина, А. Т. Тюменцев [и др.] – Омск, 2018. – 15 с.

33. Диссеминированный и генерализованный туберкулез легких и оппортунистические заболевания у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией / А. В. Мишина, В. Ю. Мишин, А. Л. Собкин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 68–70.

34. Довгополук, Е. С. Эпидемическая ситуация и оказание лечебно-диагностической помощи ВИЧ-инфицированным пациентам в Сибирском Федеральном округе в 2020 году / Е. С. Довгополук, Л. И. Левахина, А. Т. Тюменцев // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 45–46.

35. Донецкая, Э. Г.-А. Клиническая микробиология: Руководство для специалистов клинической лабораторной диагностики / Э. Г.-А. Донецкая. – Москва : ГЕОТАР-Медия, 2011. – 480 с.

36. Ермак, Т. Н. Оппортунистические (вторичные) заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации: структура, клиническая диагностика, лечение. Часть 1. Туберкулез и пневмоцистная пневмония / Т. Н. Ермак // Фарматека. – 2010. – № 4. – С. 52–56.

37. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95 (6). – С. 9–21.

38. Заболевания легких при ВИЧ-инфекции / И. Б. Викторова, В. Н. Зимина, С. Ю. Дегтярева [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 5–18.

39. Зимина, В. Н. Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и лечения, профилактика / В. Н. Зимина, А. В. Астафьев // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 488–497.

40. 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.

41. Игнашина, Л. В. Мониторинг оппортунистической микрофлоры при вторичных инфекциях органов дыхания у больных туберкулезом легких и динамика устойчивости к антибактериальным препаратам штаммов *Streptococcus* группы *viridans* / Л. В. Игнашина // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2013. – № 2. – С. 39–44.

42. Инструкция по применению набора реагентов для выявления ДНК *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae* в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационнофлуоресцентной детекцией. «АмплиСенс *Mycoplasma pneumoniae/Chlamydomphila pneumoniae*-FL». – Москва : ФБУН «ЦНИИЭ», 2012. – 41 с.

43. Инструкция по применению набора реагентов для выявления ДНК *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуорисцентной детекцией. «АмплиСенс *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*)-FL». – Москва : ФБУН «ЦНИИЭ», 2011. – 22 с.

44. Инструкция по применению набора реагентов для выявления и количественного определения ДНК вируса Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловируса (CMV) и вируса герпеса 6 типа (HHV6) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени». «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL». – Москва : ФБУН «ЦНИИЭ», 2019. – 25 с.

45. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я Венгерова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1104 с.

46. Информационный бюллетень – Всемирный День борьбы со СПИДом 2021.– Текст : электронный // ЮНЭЙДС : Интернет-портал. – URL: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf (дата

обращения: 29.11.2021).

47. Каражас, Н. В. Пневмоцистоз. Современное состояние проблемы / Н. В. Каражас // Альманах клинической медицины. – 2010. – № 23. – С. 49–55.

48. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2007. – 780 с.

49. Клебсиеллезные (Фридлендеровские) пневмонии / П. В. Власов, Г. Е. Лобанов, Я. Х. Евлоева [и др.] // Медицинская визуализация. – 2008. – № 2. – С. 60–65.

50. Клебсиеллезный неонатальный сепсис / Х. С. Хаертынов, В. А. Анохин, И. В. Николаева [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – № 11 (1). – С. 82–86.

51. Клинико-микробиологические характеристики бактериемий, вызванных стрептококками группы «*viridans*» у детей с онкогематологическими заболеваниями / М. В. Панина, Г. А. Клясова, Г. А. Новичкова [и др.] // Онкогематология. – 2014. – № 4. – С. 7–15.

52. Клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в Омской области / О. А. Пасечник, В. Л. Стасенко, Е. В. Матущенко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 88–92.

53. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство : в 2 т. / под ред. В. В. Долгова, В. В. Меншикова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т. 1. – 928 с.

54. Клинические особенности течения внебольничных пневмоний, вызванных *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, у ВИЧ-инфицированных пациентов / В. В. Николенко, Н. Н. Воробьева, А. В. Николенко [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, № 5. – С. 9–14.

55. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России / Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, Т. Н. Трофимова [и др.] // ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 9–25.

56. Коротяев, А. И. Медицинская микробиология, иммунология и

вирусология / А. И. Коротяев, С. А. Бабичев. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2008. – 767 с.

57. Котелевец, Е. П. Микробиологический мониторинг возбудителей, выделенных от больных с внебольничной пневмонией / Е. П. Котелевец // «Научно-практический электронный журнал Аллея Науки». – 2018. – Т. 2, № 8 (24). – С. 324–327.

58. Кравченко, А. В. Оппортунистические (вторичные) поражения у больных с ВИЧ-инфекцией. Инфекции, вызываемые другими микобактериями. ВИЧ-инфекция и СПИД / А. В. Кравченко, В. Н. Зимина. – Москва, 2013 – С. 160–163.

59. Краснова, Е. В. Особенности проявления корреляторов системы крови на ВИЧ-инфекцию при первичном её выявлении / Е. В. Краснова // Сетевой научно-практический журнал. Серия физиология. – 2015. - № 1. - С. 32-39.

60. Куделя, Л. М. Особенности течения пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Л. М. Куделя, В. Г. Каширских, Ю. В. Балабанова // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 1. – С. 15–20.

61. Кузин, А. А. Использование медико-экономического подхода в оценке социально-эпидемиологической значимости болезней органов дыхания / А. А. Кузин, В. Н. Емельянов, А. П. Губанов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. – № 1. – С. 74–76.

62. Кузьмина, Н. В. Генерализованный туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов в условиях Северного региона / Н. В. Кузьмина, Н. В. Нелидова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2018. – № 4 (38). – С. 20–23.

63. Кульчавеня, Е. В. Влияние ВИЧ-инфицированности на структуру внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке / Е. В. Кульчавеня // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 89–95.

64. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии: Методические рекомендации МР 4.2.0114-16. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. – 65 с.

65. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний: Методические указания МУК 4.2.3115-13. – Москва : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. – 39 с.

66. Леонова, О. Н. Тяжелые и коморбидные формы ВИЧ-инфекции: клиника, эпидемиология, оказание медико-социальной помощи : специальности 14.01.09 «Инфекционные болезни», 14.02.03 «Общественное здоровье и здравоохранение» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора мед. наук / Леонова Ольга Николаевна ; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2019. – 42 с. : ил. – Библиогр. с. 36–41. – Место защиты: Первый С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова. – Текст : непосредственный.

67. Мавликеев, М. О. Краткий курс гистологической техники. Учебно-методическое пособие / М. О. Мавликеев, С. С. Архипова, О. Н. Чернова [и др.]. – Казань : Казан. ун-т, 2020. – 107 с.

68. Макаренко, Г. И. Бактериологический пейзаж в отделениях стационарного лечебного учреждения / Г. И. Макаренко, В. П. Мудров, В. Н. Нелюбин // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2. – № 18 (315). – С. 14–16.

69. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) : [сайт]. – URL : <http://mkb-10.com> (дата обращения : 28.05.2020). – Текст : электронный.

70. Методы бактериологического исследования условно патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии : методические рекомендации / сост. А. Н. Калюк. – Москва, 1991. – 36 с. – URL : <https://docs.cntd.ru/document/1200119101> (дата обращения : 02.02.2021). – Текст : электронный.

71. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний : Методические указания МУК 4.2.3115-13 от 21.10.2013. – Текст : электронный. – Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов : Интернет-портал. – URL :

<https://docs.cntd.ru/document/1200110295> (дата обращения : 13.06.19).

72. Михайловский, А. М. Пневмоцистная пневмония у больных с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекцией по данным патоморфологических исследований / А. М. Михайловский, С. А. Чуркин // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 28–32.

73. Морфологические аспекты ВИЧ-инфекции / под ред. Ю. Г. Пархоменко [и др.]. – Москва : Литтерра, 2016. – 168 с.

74. Морфологические особенности пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции / Ю. Р. Зюзя, Ю. Г. Пархоменко, В. Н. Зимина [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 5. – С. 56–61.

75. Морфофункциональные особенности лимфатических узлов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих вирусологически эффективную антиретровирусную терапию / Н. И. Гуляева, Г. Г. Фрейдн, К. М. Шмагель [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25, № 3. – С. 120–127.

76. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике поражения легких у больного терминальной стадией ВИЧ-инфекции / И. Ю. Насникова, С. П. Морозов, А. В. Девяткин [и др.] // Кремлевская медицина. – 2009. – № 4. – С. 87–91.

77. Наркомания, ВИЧ, туберкулез: особенности мультиморбидности в современных условиях / Е. А. Бородулина, И. Л. Цыганков, Б. Е. Бородулин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 18–21.

78. Нечаева, О. Б. Мониторинг туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / О. Б. Нечаева // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, № 30 (327). – С. 24–33.

79. Нечаева, О. Б. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России / О. Б. Нечаева, А. С. Подымова // Медицинский альянс. – 2018. – № 1. – С. 6–16.

80. Ниворожкина, Л. И. Статистические методы анализа данных: учебник / Л. И. Ниворожкина, С. В. Арженовский, А. А. Рудяга. – Москва : Риор, 2018. – 320 с.

81. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256 с.

82. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. – 220 с.

83. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254с.

84. Олейник, А. Ф. Значение коморбидности при ВИЧ-инфекции / А. Ф. Олейник, В. Х. Фазылов // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – № 1 (18). – С. 101–108.

85. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2. 1890-04 от 04.03.2004. – Текст : электронный. – Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов : Интернет-портал. – URL : <http://docs.cntd.ru/document/1200038583> (дата обращения : 14.06.2019).

86. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации. – Москва, 2018. – 206 с. – URL : <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>. – Текст : электронный (дата обращения : 20.02.2018).

87. Опыт применения компьютерной томографии высокого разрешения легких в диагностике и оценке результатов лечения внебольничной пневмонии / А. В. Струтынский, А. Л. Юдин, Д. В. Семенов [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 68–70.

88. Основные клинические причины летальных исходов у ВИЧ-

инфицированных больных в Омской области в 2012–2015 годах / Л. В. Пузырева, А. Д. Сафонов, О. И. Назарова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 59–64.

89. Оценка влияния заболевания ВИЧ-инфекции на качество жизни населения в регионе / И. В. Баскакова, А. С. Подымова, И. Д. Тургель [и др.] // Экономика региона. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 114–126.

90. Пантелеев, А. М. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство / под ред. В. В. Покровского. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2014. – 528 с.

91. Патент RU2097766C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/49. Способ прогнозирования течения ВИЧ-инфекции : № 94020017/14 : заявл. 31.05.1994 : опубл. 27.11.1997 / Рахманова А. Г., Голубев Д. Б., Борисова В. В. ; заявитель и патентообладатель Санкт-Петербургская мед. акад. последипломн. обр-я., НИИ гриппа РАМН. – 5 с. : ил.

92. Патент RU2306566C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ быстрого прогнозирования заболевания у больных ВИЧ-инфекцией : № 2006103325/15 : заявл. 06.02.06 : опубл. 20.09.07 / Амбалов Ю. М., Сизякина Л. П., Перепечай С. Д. ; заявители и патентообладатели Амбалов Ю. М., Сизякина Л. П., Перепечай С. Д. – 7 с : ил.

93. Патент RU2325102C1 Российская Федерация, МПК A61B 5/00, A61B 5/145, G01N 33/48. Способ прогнозирования длительности течения острой пневмонии : № 2007106677/14 : заявл. 21.02.07 : опубл. 27.05.08 / Бойченко Т. А., Бабцева А. Ф., Романцова Е. Б. ; заявитель и патентообладатель Амурская гос. мед. акад. – 4 с. : ил.

94. Патент RU2476887C2 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ прогнозирования развития осложнений у больных внебольничной пневмонией : № 2010149905/15 : заявл. 03.12.02.10 : опубл. 27.02.12 / Кочегарова Е. Ю., Колосов В. П., Нарышкина С. В. ; заявитель и патентообладатель Дальневост. научн. центр физиол. и патол. дыхания СО РАМН. – 4 с. : ил.

95. Патент RU2626558C1 Российская Федерация, МПК А61В5/00. Способ дифференциальной диагностики туберкулеза легких, внебольничной пневмонии, саркоидоза органов дыхания, злокачественных новообразований : № 2016119209 : заявл. 17.05.16 : опубл. 28.07.17 / Лаушкина Ж. А., Краснов В. А. ; заявитель и патентообладатель Новосибирский науч.-исслед. ин-т туберкулеза. – 12 с. : ил.

96. Патент RU2689682C2 Российский Федерация, МПК А61В 5/00, А61В 5/01, А61В 5/107, А61В 8/00. Способ прогнозирования развития СПИДа у ВИЧ-инфицированных пациентов : № 2017105175 : заявл. 16.02.17 : опубл. 28.05.19 / Сполохова М. А., Пономарев С. Б., Аверьянова Е. Л., Горохов М. М. ; заявитель и патентообладатель Ижевский гос. тех. ун-т им. М. Т. Калашникова. – 5 с. : ил.

97. Патологическая анатомия туберкулеза на фоне инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита / М. М. Агапов, В. А. Цинзерлинг, Н. Ю. Семенова [и др.] // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 2. – С. 12–19.

98. Пневмоцистная и цитомегаловирусная пневмония как проявление синдрома восстановления иммунной системы / С. Ю. Дегтярева, В. Н. Зимина, Е. Н. Белобородова [и др.] // Трудный пациент. – 2019. – № 11–12. – С. 32–35.

99. Покровский, В. В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни / В. В. Покровский, Н. Н. Ладная, А. В. Покровская // Демографическое обозрение. – 2017. – Т. 4, № 1. – С. 65—82.

100. Покровский, В. И. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции / В. И. Покровский, В. В. Покровский, О. Г. Юрин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 1. – С. 7–10.

101. Полухина, О. В. Микробиологический мониторинг возбудителей инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов : специальность 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидат медицинских наук / Полухина Ольга Васильевна ; Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2015. – 20 с. : ил. – Библиогр.: с.18–21. – Место защиты : Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины

им. А. М. Никифорова

102. Поражение легких у больных с наркотической зависимостью / В. В. Войцеховский, Н. В. Коржова, Н. Д. Гоборов [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 68. – С. 79–91.

103. Правила постановки диагноза ВИЧ-инфекции. Методическое письмо. Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний. – Москва, 2007. – Т. 4. – С. 4–23.

104. Проблема антибиотикорезистентности основных возбудителей внебольничной пневмонии и пути её преодоления / А. С. Сарсекеева, А. Н. Жумагалиева, М. Ю. Фролова [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2014. – № 1. – С. 57–59.

105. Прогнозирование вероятности отдаленного летального исхода инсульта по данным территориально-популяционного регистра / О. А. Ключихина, Л. В. Стаховская, Е. А. Полунина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 33–37.

106. Пузырева, Л. В. Человеческий фактор как противостояние в борьбе с ВИЧ-инфекцией / Л. В. Пузырева, М. В. Барыбова // Санитарный врач. – 2018. – № 8 (175). – С. 29–35.

107. Рачина, С. А. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых / С. А. Рачина, Н. В. Иванчик, Р. С. Козлов // Практическая пульмонология. – 2016. – № 4. – С. 40–47.

108. Редкие оппортунистические заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов: атипичный микобактериоз / Н. Р. Михайлова, Т. Н. Калинина, Е. И. Лосин [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 3. – С. 212–217.

109. Рекомендации EACS 10.0 / EACS European AIDS Clinical Society. – 2019. – 123 с.

110. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней

заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ – Текст : электронный // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – № 4. – URL : <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive/edition/9974> (дата обращения : 12.06.2017).

111. Розенберг, В. Я. Анализ смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией на примере региона с высокой распространенностью инфекции / В. Я. Розенберг, Ю. К. Плотникова, Е. Е. Воронин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, № 1 (98). – С. 40–47.

112. Российская Федерация. Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года : [Утверждена Распоряжением Правительства Российской Федерации от 21 декабря 2020 года № 3468-р]. – Москва, 2020. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

113. Российская Федерация. О Порядке проведения патолого-анатомических вскрытий : [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06 июня 2013 года № 354н]. – Москва, 2013. – Доступ из справочно-правовой системы «Гарант.Ру».

114. Российская Федерация. Об утверждении плана мероприятий по реализации Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу : [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 20 апреля 2017 года № 754-р] – Москва, 2017. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

115. Российская Федерация. Приказы. О совершенствовании противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации : редакция от 05 июня 2017 года : [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2003 г. № 109]. – Москва, 2017. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

116. Российская Федерация. Приказы. Об организации службы профилактики СПИД в РСФСР : [приказ Министерства здравоохранения РСФСР

от 24 апреля 1989 года № 62]. – Москва, 1989. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

117. Российская Федерация. Приказы. Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного и статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» : [Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17 марта 2006 года № 166]. – Москва, 2006. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

118. Российская Федерация. Приказы. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) (ред. от 21.02.2020) : [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 08 ноября 2012 года № 689н] – Москва, 2012. – Доступ из информационно-правовой системы Гарант.Ру.

119. Российская Федерация. Приказы. Об утверждении Правил проведения обязательного медицинского освидетельствования на выявление вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) : [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 года № 1129н] – Москва, 2020. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

120. Российская Федерация. Приказы. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (обследование в целях установления диагноза и подготовки к лечению) : [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 ноября 2018 года № 796н]. – Москва, 2018. – Доступ из информационно-справочной системы КонсультантПлюс.

121. Российская Федерация. Приказы. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии тяжелой степени тяжести с осложнениями: [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09 ноября 2012 года № 741н]. – Москва, 2012. – Доступ из

информационно-справочной системы КонсультантПлюс.

122. Российская Федерация. Приказы. Об утверждении форм первичной медицинской документации учреждений здравоохранения : [Приказ Министерства здравоохранения Союза Советских Социалистических Республик от 4 октября 1980 года № 1030]. – Москва, 1980. – Доступ из информационно-правовой системы Гарант.Ру.

123. Российская Федерация. Санитарно-эпидемиологические правила. Безопасность работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности) : СП 1.3.3118-13 : [Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 ноября 2013 года № 64] – Москва, 2014. – Доступ из информационно-правовой системы Гарант.Ру.

124. Российская Федерация. Санитарно-эпидемиологические правила. Профилактика вирусного гепатита В : СП 3.1.12341-08 : [Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 февраля 2008 года № 14] – Москва, 2008. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

125. Российская Федерация. Санитарно-эпидемиологические правила. Профилактика вирусного гепатита С : СП 3.1.3112-13 : [Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22 октября 2013 года № 58] – Москва, 2013. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

126. Российская Федерация. Санитарно-эпидемиологические правила. Профилактика ВИЧ-инфекции : СП 3.1.5.2826-10 : [Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11 января 2011 года № 1] – Москва, 2011. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

127. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / под ред М. П. Костинова, А. Г. Чучалина. – Москва : Группа МДВ, 2018. – 304 с.

128. Самитова, Э. Р. Случай сочетания пневмоцистной пневмонии с

диссеминированным туберкулезом легких у больного ВИЧ-инфекцией / Э. Р. Самитова, Т. Н. Ермак, Б. М. Груздев // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2007. – № 1. – С. 81–83.

129. Синегнойная инфекция у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и проблемы её вакцинопрофилактики / Д. А. Благовидов, О. И. Симонова, М. П. Костинов [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2015. – № 6. – С. 54–60.

130. Синопальников, А. И. «Трудная» пневмония. Пособие для врачей / А. И. Синопальников, А. А. Зайцев. – Москва, 2010. – 56 с.

131. Синопальников, А. И. Внебольничная пневмония у взрослых / А. И. Синопальников // Consiliummedicum. – 2009. – № 2. – С. 128–137.

132. Соболева, Е. В. Адаптация ВИЧ-положительных больных в кризисной ситуации установления диагноза / Е. В. Соболева, М. А. Курбатова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2014. – № 5 (7). – С. 35–38.

133. Создание прогноза в Excel для Windows : Интернет-портал. – URL : <https://support.office.com/ru-ru/article/Создание-прогноза-в-excel-для-windows-22c500da-6da7-45e5-bfdc-60a7062329fd> (дата обращения : 13.06.2019). – Текст : электронный.

134. Сочетанные ВИЧ-ассоциированные инфекции легких – особенности морфологической верификации и дифференциальной диагностики / Ю. Р. Зюзя, Ю. Г. Пархоменко, В. Н. Зимина [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2012. – № 1. – С. 21–26.

135. Степанова, Е. В. Цитомегаловирусная инфекция у больных ВИЧ / Е. В. Степанова, О. Н. Леонова, В. И. Кабанова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 66–73.

136. Туберкулез периферических лимфатических узлов: эпидемиологическая характеристика / Е. В. Кульчавеня, Е. Ю. Ковешникова, М. М. Мерганов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 10. –

С. 30–34.

137. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в регионе с высоким распространением ВИЧ / Е. С. Вдоушкина, Е. А. Бородулина, А. В. Калинин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 64–65.

138. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих наркотики, в практике врача фтизиатра / Е. А. Бородулина, Е. С. Скворцова, Б. Е. Бородулин [и др.] // Медицинский альманах. – 2014. – № 2 (32). – С. 68–71.

139. Туберкулез у лиц с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией / Л. В. Поддубная, Т. В. Зырянова, О. В. Игонина [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – № 4. – С. 67–76.

140. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. – Москва : ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.

141. Хмельницкий, О. К. Патоморфология микозов человека / О. К. Хмельницкий, Н. М. Хмельницкая. – Санкт-Петербург : Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 432 с.

142. Холкина, Ю. В. Неонатальная пневмоцистная пневмония / Ю. В. Холкина, М. А. Мартынова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 720–722.

143. Цитомегаловирусная болезнь (ЦМВБ) у взрослых: клинические рекомендации. – Москва : НКО «Международная ассоциация специалистов в области инфекций», 2016. – 60 с.

144. Цыбикова, Э. Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России: статистика и взаимосвязи / Э. Б. Цыбикова, В. В. Пунга, Л. И. Русакова // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 9–17.

145. Чучалин, А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов. – Смоленск : МАКМАХ, 2010. – 34 с.

146. Чучалин, А. Г. Пульмонология. Национальное руководство /

А. Г. Чучалин, В. Н. Абросимов, С. Н. Авдеев. – Москва : Геотар-Медиа; 2018. – 800 с.

147. Чучалин, А. Г. Пульмонология. Национальное руководство / А. Г. Чучалин, В. Н. Абросимов, С. Н. Авдеев. – Москва : Геотар-Медиа, 2018. – 800 с.

148. Шилова, Е. В. Лечение септической пневмонии на фоне ангиогенного сепсиса, ассоциированного с парентеральной наркоманией / Е. В. Шилова, Т. И. Мартыненко // Проблемы клинической медицины. – 2005. – № 2. – С. 54–61.

149. Шитиков, В. К. Классификация, регрессия и другие алгоритмы Data Mining с использованием R / В. К. Шитиков, С. Э. Мاستицкий. – Текст : электронный // Интернет-портал. – URL : <https://github.com/ranalytics/data-mining> (дата обращения : 14.06.19).

150. Шитиков, В. К. Экотоксикология и статистическое моделирование эффекта с использованием R / В. К. Шитиков. – Тольятти : ИЭВБ РАН, 2016. – 149 с.

151. Шкурба, А. В. Сепсис как мультидисциплинарная проблема современной медицины и случай молниеносного течения клебсиеллезного сепсиса / А. В. Шкурба, А. С. Скицюк, А. Е. Артемов // Клиническая инфектология и паразитология. – 2014. – Т. 2, № 9. – С. 147–161.

152. Эпидемиологические особенности внебольничных пневмоний в экстремальных природно-климатических условиях / Р. С. Рахманов, Н. Н. Потехина, И. А. Гришин [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – № 4 (289). – С. 53–56.

153. Эпидемическая ситуация и состояние лечебно-диагностической работы по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2017-2018 гг. Аналитический обзор. – Омск : Омский НИИПИ, 2019. – URL : <http://oniipi.org/category/imd/2018-год> (дата обращения : 14.06.2019). – Текст : электронный.

154. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 году / Е. С. Довгополук, Л. В. Пузырева, А. Д. Сафонов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и

иммунобиологии. – 2016. – № 2. – С. 37–41.

155. Яковенко, М. П. Катамнез на первом году жизни детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела/ М. П. Яковенко, Е. И. Клещенко, Д. А. Каюмова // Лечащий врач. – 2017. – № 11. – С. 51–54.

156. Ярец, Ю. И. Интерпретация результатов иммунограммы / Ю. И. Ярец, – Гомель : ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2020. – 38 с.

157. 10 x '20 Progress – development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America / H. W. Boucher, G. H. Talbot, D. K. Benjamin [et al.] // Clin Infect Dis. – 2013. – Vol. 56 (12). – P. 1685–94.

158. A biofilm matrix-associated protease inhibitor protects *Pseudomonas aeruginosa* from proteolytic attack / B. S. Tseng, C. Reichhardt, G. E. Merrihew [et al.] // mBio. – 2018. – Vol. 9 (2). – P. e00543–18. DOI: 10.1128/mBio.00543-18.

159. A *Klebsiella pneumoniae* Regulatory Mutant Has Reduced Capsule Expression but Retains Hypermucoviscosity / K. A. Walker, T. A. Miner, M. Palacios [et al.] // mBio. – 2019. – Vol. 10 (2). – P. e00089-19. DOI: 10.1128/mBio.00089-19.

160. A longitudinal characterization of the Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis airway microbiome / T. E. Woo, R. Lim, A. A. Heirali [et al.] // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9 (1). – P. 6871. DOI: 10.1038/s41598-019-42862-y

161. A narrative review of relationship between gut microbiota and neuropsychiatric disorders: mechanisms and clinical application of probiotics and prebiotics / H. Yang, Y. Liu, R. Cai [et al.] // Ann Palliat Med. – 2021. – Vol. 10 (2). – P. 2304–2313. DOI: 10.21037/apm-20-1365.

162. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie // J. Chron. Dis. – 1987. – Vol. 40 (5). – P. 373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

163. Accurate and dynamic predictive model for better prediction in medicine and healthcare / H. O. Alanazi, A. H. Abdullah, K. N. Qureshi, A. S. Ismail // Ir. J. Med.

Sci. – 2018. – Vol. 187 (2). – P. 501–513. DOI: 10.1007/s11845-017-1655-3.

164. Acidosis stimulates nitric oxide production and lung damage in rats / A. Pedoto, J. E. Caruso, J. Nandi [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1999. – Vol. 195. – P. 397–402. DOI: 10.1164/ajrccm.159.2.9802093.

165. Activity of antimicrobial combinations against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a rat model and time-kill assay / P. V. Toledo, A. A. Aranha Junior, L. N. Arend [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59. – P. 4301–4. DOI: 10.1128/AAC.00323-15.

166. Afessa, B. Bacterial pneumonia in hospitalized patients with HIV infection: the Pulmonary Complications, ICU Support, and Prognostic Factors of Hospitalized Patients with HIV (PIP) Study / B. Afessa, B. Green // *Chest.* – 2000. – Vol. 117 (4). – P. 1017–1022. DOI: 10.1378/chest.117.4.1017

167. Age-related changes in the level and kinetics of pulmonary cytokine and chemokine responses to *Streptococcus pneumoniae* in mouse pneumonia models / P. Janesch, L. Stulik, H. Rouha [et al.] // *Cytokine.* – 2018. – Vol. 17 (111). – P. 389–397. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.09.012.

168. Age-stratified burden of pneumococcal community acquired pneumonia in hospitalised Canadian adults from 2010 to 2015 / J. LeBlanc, M. ElSherif, L. Ye [et al.] // *BMJ Open Respir Res.* – 2020. – Vol. 7 (1). – P. e000550. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000550.

169. Airway host-microbiome interactions in chronic obstructive pulmonary disease / Z. Wang, B. Maschera, S. Lea [et al.] // *Respir. Res.* – 2019. – Vol. 20. – P. 113. DOI: 10.1186/s12931-019-1085-z.

170. Alanazi, H. O. A critical review for developing accurate and dynamic predictive models using machine learning methods in medicine and health care / H. O. Alanazi, A. H. Abdullah, K. N. Qureshi // *J. Med. Syst.* – 2017. – Vol. 41 (4). – P. 69–87. DOI: 10.1007/s10916-017-0715-6.

171. Alanio, A. *Pneumocystis jirovecii* detection in asymptomatic patients: what does its natural history tell us? / A. Alanio, S. Bretagne // *F1000Research.* – 2017. –

Vol. 6. – P. 739–745. DOI: 10.12688/f1000research.10619.1.

172. An AIDS-Denialist Online Community on a Russian Social Networking Service: Patterns of Interactions With Newcomers and Rhetorical Strategies of Persuasion / P. Meylakhs, Y. Rykov, O. Koltsova, S. Koltsov // *Journal of Medical Internet Research*. – 2014. – Vol. 16 (11). – P. e261. DOI: 10.2196/jmir.3338.

173. Anemia and thrombocytopenia in the cohort of HIV-infected adults in northwest Ethiopia: a facility-based cross-sectional study / T. Deressa, D. Damtie, M. Workineh [et al] // *EJIFCC*. – 2018. – Vol. 29 (1). – P. 36–47.

174. Antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus* species that cause septicemia in neutropenic patients / M. Venditti, P. Baiocchi, C. Santini [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. – 1989. – Vol. 33. – P. 580–2. DOI: 10.1128/AAC.33.4.580.

175. Antimicrobial susceptibility of viridans group streptococci in Taiwan with an emphasis on the high rates of resistance to penicillin and macrolides in *Streptococcus oralis* / L. J. Teng, P. R. Hsueh, Y. C. Chen [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother*. – 1998. – Vol. 41 (6). – P. 621–7. DOI: 10.1093/jac/41.6.621.

176. Architecture of cell-cell junctions in situ reveals a mechanism for bacterial biofilm inhibition / C. E. Melia, J. R. Bolla, S. Katharios-Lanwermyer [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2021. – Vol. 118 (31). – P. e2109940118. DOI: 10.1073/pnas.2109940118.

177. Arias, S. L. Biophysical determinants of biofilm formation in the gut / S. L. Arias, I. L. Brito // *Curr Opin Biomed Eng*. – 2021. – Vol. 18. – P. 100275. DOI: 10.1016/j.cobme.2021.100275

178. Assessing endocrine and immune parameters in human immunodeficiency virus-infected patients before and after the immune reconstitution inflammatory syndrome / L. Rateni, S. Lupo, L. Racca [et al.] // *Arch. Endocrinol. Metab*. – 2018. – Vol. 62, № 1. – P. 64–71. DOI: 10.20945/2359-3997000000010.

179. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS / A. D. Shaw, K. Raghunathan,

F. W. Peyerl [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2014. – Vol. 12. – P. 1897. DOI: 10.1007/s00134-014-3505-3.

180. Association of HIV infection and HIV/HCV coinfection with C-reactive protein levels: the fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM) study / J. Reingold, C. Wanke, D. Kotler [et al.] // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2008. – Vol. 48 (2). – P. 142–8. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181685727.

181. Associations between fungal and bacterial microbiota of airways and asthma endotypes / A. Sharma, B. Laxman, E. T. Naureckas [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 144. – P. 1214–1227. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.025.

182. α -Tocopherol Attenuates the Severity of *Pseudomonas aeruginosa*-induced Pneumonia / B. M. Wagener, N. Anjum, C. Evans [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2020. – Vol. 63 (2). – P. 234–243. DOI: 10.1165/rcmb.2019-0185OC.

183. Atypical *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in previously untreated patients with CLL on single-agent ibrutinib / I. E. Ahn, T. Jerussi, M. Farooqui [et al.] // *Blood.* – 2016. – Vol. 128 (15). – P. 1940–1943. DOI: 10.1182/blood-2016-06-722991

184. Azoulay, É. Critically Ill Patients With HIV: 40 Years Later / É. Azoulay, N. de Castro, F. Barbier // *Chest.* – 2020. – Vol. 157 (2). – P. 293–309. DOI: 10.1016/j.chest.2019.08.002.

185. Bacteremia caused by viridans streptococci in 71 children / C. Gaudreau, G. Delage, D. Rousseau [et al.] // *Can Med Assoc J.* – 1981. – Vol. 125 (11). – P. 1246–9.

186. Bacteremic pneumococcal pneumonia in adults admitted to a general hospital. Experience in 60 cases / Z. M. L. Rioseco, O. R. Riquelme, O. M. Riquelme [et al.] // *Rev. méd. Chile.* – 2018. – Vol. 146 (7). – P. 839–845. DOI: 10.4067/s0034-98872018000700839.

187. Bacterial biogeography of adult airways in atopic asthma / J. Durack, Y. J. Huang, S. Nariya [et al.] // *Microbiome.* – 2018. – Vol. 6. – P. 104. DOI: 10.1186/s40168-018-0487-3.

188. Bacterial community acquired pneumonia in HIV-infected inpatients in the highly active antiretroviral therapy era / G. Madeddu, E. M. Porqueddu, F. Cambosu [et

al.] // *Infection*. – 2008. – Vol. 36 (3). – P. 231–6.

189. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group / R. E. Hirschtick, J. Glassroth, M. C. Jordan [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1995. – Vol. 333, № 13. – P. 845-851. DOI: 10.1056/NEJM199509283331305.

190. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIVinfected women in the HIV epidemiologic research (HER) study / R. Kohli, Y. Lo, P. Homel [et al] // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43 (1). – P. 90–8. DOI: 10.1086/504871.

191. Bacterial topography of the healthy human lower respiratory tract / R. P. Dickson, J. R. Erb-Downward, C. M. Freeman [et al] // *MBio*. – 2017. – Vol. 8. – P. 02287–16. DOI: 10.1128/mBio.02287-16.

192. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America / H. W. Boucher, G. H. Talbot, J. S. Bradley [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2009. – Vol. 48 (1). – P. 1–12. DOI: 10.1086/595011.

193. Becerra, J. C. Recent Insights into the HIV/AIDS Pandemic / J. C. Becerra, L. S. Bildstein, J. S. Gach // *Microb Cell*. – 2016. – Vol. 3 (9). – P. 451–475. DOI: 10.15698/mic2016.09.529.

194. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis / D. Viasus, G. Del Rio-Pertuz, A. F. Simonetti [et al.] // *J Infect*. – 2016. – Vol. 72 (3). – P. 273–82. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.01.002.

195. Birlutiu, V. Viridans streptococcal infective endocarditis associated with fixed orthodontic appliance managed surgically by mitral valve plasty: A case report / V. Birlutiu, R. M. Birlutiu, V. S. Costache // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97 (27). – P. 11260. DOI: 10.1097/MD.00000000000011260.

196. Borsa, N. Animal Models of Pneumococcal pneumonia / N. Borsa, M. D. Pasquale, M. I. Restrepo // *Int J Mol Sci*. – 2019. – Vol. 20 (17) – P. 4220. DOI: 10.3390/ijms20174220.

197. Botía-Sánchez, M. B Cells and Microbiota in Autoimmunity / M. Botía-Sánchez, M. E. Alarcón-Riquelme, G. Galicia // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22 (9). – P. 4846. DOI: 10.3390/ijms22094846.
198. Bowel Biofilms: Tipping Points between a Healthy and Compromised Gut? / H. L. P. Tytgat, F. L. Nobrega, J. van der Oost, W. M. de Vos // *Trends Microbiol.* – 2019. – Vol. 27 (1). – P. 17–25. DOI: 10.1016/j.tim.2018.08.009.
199. Bowen, L. CNS immune reconstitution inflammatory syndrome / L. Bowen, A. Nath, B. Smith // *Handb. Clin. Neurol.* – 2018. – Vol. 152. – P. 167–176. DOI: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00013-X.
200. Braga, B. P. Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis in immunocompromised patients with systemic autoimmune diseases / B. P. Braga, S. Prieto-González, J. Hernández-Rodríguez // *Med Clin (Barc).* – 2019. – Vol. 152 (12), № 21. – P. 502–507. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.01.010.
201. Breakthrough viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving levofloxacin prophylaxis in a Japanese hospital / M. Kimura, H. Araoka, A. Yoshida [et al] // *BMC Infect Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 372. DOI: 10.1186/s12879-016-1692-y.
202. Breiman, L. Classification and Regression Trees / L. Breiman. – New York, 1984. – 368 p.
203. Breiman, L. Random Forests / L. Breiman. – DOI: 10.1023/A:1010933404324. – Text : electronic. // *Machine Learning* – 2001. – Vol. 45 (5). – URL : <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1010933404324> (accessed : 12.06.2019).
204. Broder, S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic / S. Broder // *Antiviral Res.* – 2010. – Vol. 85 (1). – P. 1–18. DOI: 10.1016/j.antiviral.2009.10.002.
205. Brown, T. T. Multimorbidity and Burden of Disease / T. T. Brown, G. Guaraldi // *Interdiscip Top Gerontol Geriatr.* – 2017. – Vol. 42. – P. 59–73. DOI: 10.1159/000448544.

206. Bruchfeld, J. Tuberculosis and HIV Coinfection / J. Bruchfeld, M. Correia-Neves, G. Källenius. – DOI: 10.1101/cshperspect.a017871. – Text : electronic. // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2015. – URL : <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/5/7/a017871> (accessed : 12.06.2019).
207. Bruckner, D. A. Nomenclature for aerobic and facultative bacteria / D. A. Bruckner, P. Colonna // Clin. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 25. – P. 1–10. DOI: 10.1086/520421.
208. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: A literature review / A. Torres, C. Cillóniz, F. Blasi [et al.] // Respir Med. – 2018. – Vol. 137. – P. 6–13. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.02.007.
209. Burkitt lymphoma in adolescents and young adults: management challenges / M. Dozzo, F. Carobolante, P. M. Donisi [et al.] // Adolesc Health Med Ther. – 2016. – Vol. 8. – P. 11–29. DOI: 10.2147/AHMT.S94170.
210. Cancer incidence among HIV-positive women in British Columbia, Canada: Heightened risk of virus-related malignancies / K. A. Salters, A. Cescon, W. Zhang [et al.] // HIV Med. – 2016. – Vol. 17 (3). – P. 188–95. DOI: 10.1111/hiv.12290.
211. Caret: Classification and Regression Training : [website]. – URL : <https://cran.r-project.org/web/packages/caret/index.html> (accessed : 12.06.2019). – Text : electronic.
212. CD56 NK IL-7R α expression negatively associates with HCV level, and IL-7-induced NK function is impaired during HCV and HIV infections / C. J. Judge, L. Kostadinova, K. E. Sherman [et al.] // J. Leukoc Biol. – 2017. – Vol. 102 (1). – P. 171–184. DOI: 10.1189/jlb.5A1116-456R.
213. Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review / A. Torres, J. D. Chalmers, C. S. Dela Cruz [et al.] // Intensive Care Med. – 2019. – Vol. 45 (2). – P. 159–171. DOI: 10.1007/s00134-019-05519-y.
214. Changes in human fecal microbiota due to chemotherapy analyzed by TaqMan-PCR, 454 sequencing and PCR-DGGE fingerprinting / J. Zwielehner, C. Lassl,

B. Hippe [et al] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6 (12). – P. e28654. DOI: 10.1371/journal.pone.0028654.

215. Charles, T. P. Human Immunodeficiency Virus Infection and Host Defense in the Lungs / T. P. Charles, J. E. Shellito // Semin Respir Crit Care Med. – 2016. – Vol. 37 (2). – P. 147–56. DOI: 10.1055/s-0036-1572553.

216. Chen, S. C. Cryptococcus gattii infections / S. C. Chen, W. Meyer, T. C. Sorrell // Clin Microbiol Rev. – 2014. – Vol. 27 (4). – P. 980–1024. DOI: 10.1128/CMR.00126-13.

217. Cissé, O. H. Comparative genomics suggests that the human pathogenic fungus *Pneumocystis jirovecii* acquired obligate biotrophy through gene loss / O. H. Cissé, M. Pagni, P. M. Hauser // Genome Biol Evol. – 2014. – Vol. 6 (8). – P. 1938–1948. DOI: 10.1093/gbe/evu155.

218. Clinical features and prognosis of pneumocystis pneumonia in patients treated with rituximab for autoimmune diseases / W. Zhang, X. Wang, Y. Hu [et al] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2020. – Vol. 100 (8). – P. 614–618. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.08.010.

219. Clinically relevant model of pneumococcal pneumonia, ARDS, and nonpulmonary organ dysfunction in mice / J. E. Gotts, O. Bernard, L. Chun [et al.] // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2019. – Vol. 317 (5). – P. 717–736. DOI: 10.1152/ajplung.00132.2019.

220. Community-acquired bacterial pneumonia in adult HIV-infected patients / C. Cillóniz, C. García-Vidal, A. Moreno [et al.] // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2018. – Vol. 16 (7). – P. 579–588. DOI: 10.1080/14787210.2018.1495560.

221. Community-acquired pneumonia visualized on CT scans but not chest radiographs: pathogens, severity, and clinical outcomes / C. P. Upchurch, C. G. Grijalva, R. G. Wunderink [et al.] // Chest. – 2018. – Vol. 153 (3). – P. 601–610. DOI: 10.1016/j.chest.2017.07.035.

222. Comparative proteomic analysis of Gib2 validating its adaptor function in *Cryptococcus neoformans* / G. O. Bruni, B. Battle, B. Kelly [et al.]. – DOI:

10.1371/journal.pone.0180243. – Text : electronic. // PLoSOne. – 2017. – Vol. 12 (7). – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0180243> (accessed : 12.06.2019).

223. Comparison of Different Scoring Systems for Prediction of Mortality and ICU Admission in Elderly CAP Population / C. Lv, Y. Chen, W. Shi [et al.] // *Clin Interv Aging*. – 2021. – Vol. 16. – P. 1917–1929. DOI: 10.2147/CIA.S335315.

224. Confirmation of HIV-like sequences in respiratory tract bacteria of Cambodian and Kenyan HIV-positive pediatric patients / V. Zajac, L. Matelova, A. Liskova [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2011. – Vol. 17 (3). – P. 154–8. DOI: 10.12659/msm.881449.

225. Congenital cytomegalic inclusion disease with disseminated Herpes simplex infection / J. Amidzic, N. Vuckovic, I. Capo, A. F. Levakov // *Malaysian J Pathol*. – 2019. – Vol. 41 (1). – P. 75–78.

226. Copy number variation of mitochondrial DNA genes in *Pneumocystis jirovecii* according to the fungal load in BAL specimens / C. Valero, M. J. Buitrago, M. Gits-Muselli [et al.] // *Front Microbiol*. – 2016. – Vol. 7. – P. 1413. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01413.

227. Correlates of health-related quality of life among adults receiving combination antiretroviral therapy in coastal Kenya / M. K. Nyongesa, P. Mwangi, S. W. Wanjala [et al.] // *Health Qual Life Outcomes*. – 2020. – Vol. 18 (1). – P. 169. DOI: 10.1186/s12955-020-01421-0.

228. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the etiologic agents of cryptococcosis / K. J. Kwon-Chun, J. A. Fraser, T. L. Doering [et al.]. – DOI: 10.1101/cshperspect.a019760. – Text : electronic. // *Cold Spring Harb Perspect Med*. – 2014. – Vol. 4 (7). – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24985132?dopt=Abstract> (accessed : 12.06.2019).

229. Currier, J. S. CROI 2019: Complications and Coinfections in HIV Infection / J. S. Currier, D. V. Havlir // *Topics in Antiviral Medicine*. – 2019. – Vol. 27 (1). – P. 34–40.

230. Cytomegaloviral or Pneumocystis Jiroveci Pneumonia Increases Mortality in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Pulmonary Hemorrhage: Evidence from Bronchoalveolar Lavage Fluid / Y. S. Sun, D. F. Huang, F. C. Lin [et al.] // J. Rheumatol. – 2019. – Vol. 46 (3). – P. 251–258. DOI: 10.3899/jrheum.180104.

231. Cytomegalovirus pneumonia with progressive lung volume loss / Y. Shionoya, H. Kasai, J. Terada [et al.] // Am J Case Rep. – 2018. – Vol. 19. – P. 1393–1397. DOI: 10.12659/AJCR.911708.

232. Cytomegalovirus replication in semen is associated with higher levels of proviral HIV DNA and CD4+ T cell activation during antiretroviral treatment / S. Gianella, M. Massanella, D. D. Richman [et al.] // J. Virol. – 2014. – Vol. 88 (14). – P. 7818–27. DOI: 10.1128/JVI.00831-14.

233. David, H. Pneumococcal Pneumonia: mechanisms of Infection and Resolution Chest / H. David, K. B. Moira, J. M. Timothy // Chest. – 2012. – Vol. 142 (2). – P. 482–491. DOI: 10.1378/chest.12-0210.

234. Defining Community-Acquired Pneumonia as a Public Health Threat: Arguments in Favor from Spanish Investigators / C. Cillóniz, R. Menéndez, C. García-Vidal [et al.] // Med Sci (Basel). – 2020. – Vol. 8 (1). – P. 6. DOI: 10.3390/medsci8010006.

235. Detection of Pneumocystis jirovecii by quantitative real-time PCR in oral rinses from Pneumocystis pneumonia asymptomatic human immunodeficiency virus patients / M. G. Fraczek, S. Ahmad, M. Richardson [et al.] // J. Mycol Med. – 2019. – Vol. 29 (2). – P. 107–111. DOI: 10.1016/j.mycmed.2019.04.001.

236. Determinants of hospitalizations for pneumonia among Finnish drug users / O. O. Olubamwo, I. N. Onyeka, A. Aregbesola [et al.] // SAGE Open Med. – 2018. – Vol. 6. DOI: 10.1177/2050312118784311.

237. Diagnosis of Haemophilus influenzae Pneumonia by Nanopore 16S Amplicon Sequencing of Sputum / J. Moon, Y. Jang, N. Kim [et al.] // Emerg Infect Dis. – 2018. – Vol. 24 (10). – P. 1944–1946. DOI: 10.3201/eid2410.180234.

238. Dickson, R. P. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of

pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis / R. P. Dickson, J. R. Erb-Downward, G. B. Huffnagle // *Lancet Respir Med.* – 2014. – Vol. 2. – P. 238–246. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70028-1.

239. Differentiation between *Streptococcus pneumoniae* and other viridans group streptococci by matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry / R. Y. Yahiaoui, W. H. Goessens, E. E. Stobberingh, A. Verbon // *Clin Microbiol Infect.* – 2020. – Vol. 26 (8). – P. 1088. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.11.024.

240. Differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* complex from non-tubercular mycobacteria by nested multiplex PCR targeting IS6110, MTP40 and 32kD alpha antigen encoding gene fragments / P. Sinha, A. Gupta, P. Prakash [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 123. DOI: 10.1186/s12879-016-1450-1.

241. Disks for antibiotic susceptibility testing 50 disks cartridge. Study of susceptibility to antimicrobial agents : [website]. – URL : http://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/inserts/CDG/en/Literature/inserts/66098_01_2011_GB.pdf (accessed: 12.06.2019). – Text : electronic.

242. Distinct susceptibility of HIV vaccine vector-induced CD4 T cells to HIV infection / S. Auclair, F. Liu, Q. Niu [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2018. – Vol. 14 (2). – P. e1006888. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006888.

243. Dulanto, C. A. Risk factors for Viridans group Streptococcal bacteremia in neutropenic and non-neutropenic patients: a single center case-case-control study / A. C. Dulanto, N. Sinaii, T. N. Palmore // *Open Forum Infect Dis.* – 2017. – Vol. 5 (1). – P. 260. DOI: 10.1093/ofid/ofx260.

244. Early Treatment of Primary HIV Infection Is Associated with Decreased Mortality / A. N. Pinto, P. Grey, A. Shaik [et al.] // *AIDS research and human retroviruses.* – 2018. – Vol. 34 (11). – P. 936–941. DOI: 10.1089/AID.2017.0284

245. Elevated cancer-specific mortality among HIV-infected patients in the United States / A. E. Coghill, M.S. Shiels, G. Suneja, E. A. Engels // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33 (21). – P. 2376–83. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5967.

246. Epidemiological outbreaks of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia are not

limited to kidney transplant recipients: genotyping confirms common source of transmission in a liver transplantation unit / G. Desoubaux, M. Dominique, F. Morio [et al] // *J Clin Microbiol.* – 2016. – Vol. 54 (5). – P. 1314–20. DOI: 10.1128/JCM.00133-16.

247. Epidemiology and distribution of 10 superantigens among invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Germany from 2009 to 2014 / M. Imöhl, C. Fitzner, S. Perniciaro, M. van der Linden // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12 (7). – P. e0180757. DOI: 10.1371/journal.pone.0180757.

248. Epidemiology of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia and (Non-)use of Prophylaxis / A. Dunbar, A. Schauwvlieghe, S. Algoe [et al] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 224. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00224.

249. EpiTools epidemiological calculators : [websait]. – URL : <http://epitools.eu/content.php?page=home> (accessed : 11.09.2017). – Text : electronic.

250. Ergin, A. Classical and new approaches in laboratory diagnosis of viridans streptococci / A. Ergin // *Mikrobiyol Bul.* – 2010. – Vol. 44 (3). – P. 495–503.

251. Eshwara, V. K. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update / V. K. Eshwara, C. Mukhopadhyay, J. Rello // *Indian J Med Res.* – 2020. – Vol. 151 (4). – P. 287–302. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1678_19.

252. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children in northern Taiwan / C. J. Chen, P. Y. Lin, M. H. Tsai [et al] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2012. – Vol. 31 (11). – P. 196–201. DOI: 10.1097/INF.0b013e31826eb5a7.

253. Evaluation of the airway microbiome in nontuberculous mycobacteria disease / I. Sulaiman, B. G. Wu, Y. Li [et al.] // *Eur Respir J.* – 2018. – Vol. 52. – P. 1800810. DOI: 10.1183/13993003.00810-2018.

254. Executive summary: Prevention and treatment of opportunistic infections and other coinfections in HIV-infected patients: May 2015 / J. A. Iribarren, R. Rubio, K. Aguirrebengoa [et al.] // *Enferm Infecc Microbiol Clin.* – 2016. – Vol. 34 (8). – P. 517–23. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.02.025.

255. Fan, Y. Gut microbiota in human metabolic health and disease / Y. Fan,

O. Pedersen // *Nat Rev Microbiol.* – 2021. – Vol. 19 (1). – P. 55–71. DOI: 10.1038/s41579-020-0433-9.

256. Faure, E. *Pseudomonas aeruginosa* in Chronic Lung Infections: How to Adapt Within the Host? / E. Faure, K. Kwong, D. Nguyen // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2416. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02416.

257. Five-year analysis of antimicrobial susceptibility of the *Streptococcus milleri* group Eur / A. Limia, M. L. Jiménez, T. Alarcón, M. López-Brea // *J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 18 (6). – P. 440–444. DOI: 10.1007/s100960050315.

258. Flemming, H. C. Bacteria and archaea on Earth and their abundance in biofilms / H. C. Flemming, S. Wuertz // *Nat Rev Microbiol.* – 2019. – Vol. 17 (4). – P. 247–260. DOI: 10.1038/s41579-019-0158-9

259. Freeman, M. L. Partners in Crime: The Role of CMV in Immune Dysregulation and Clinical Outcome During HIV Infection / M. L. Freeman, M. M. Lederman, S. Gianella // *Curr HIV/AIDS Rep.* – 2016. – Vol. 13 (1). – P. 10–19. DOI: 10.1007/s11904-016-0297-9.

260. Gastrointestinal Kaposi sarcoma / V. Kesar, U. Shergill, V. Kesar, E. Ivanina // *Indian J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 37 (6). – P. 567–568. DOI: 10.1007/s12664-018-0918-x.

261. Genetic influence of Toll-like receptors on non-HIV cryptococcal meningitis: An observational cohort study / Y. K. Jiang, J. Q. Wu, H. Z. Zhao [et al] // *EBioMedicine.* – 2018. – Vol. 37. – P. 401–409. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.10.045.

262. Genome analysis of three *Pneumocystis* species reveals adaptation mechanisms to life exclusively in mammalian hosts / L. Ma, Z. Chen, W. da Huang [et al.] // *Nat Commun.* – 2016 – Vol. 7. – P. 10740. DOI: 10.1038/ncomms10740.

263. Gerber, B. S. The patient physician relationship in the Internet age: future prospects and the research agenda / B. S. Gerber, A. R. Eiser // *Journal of Medical Internet Research* – 2001. – Vol. 3 (2). – P. e15. DOI: 10.2196/jmir.3.2.e15.

264. Gianella, S. Cytomegalovirus and HIV: A Dangerous Pas de Deux /

S. Gianella, S. Letendre // *J Infect Dis.* – 2016. – Vol. 1 (214) – P. 67–74. DOI: 10.1093/infdis/jiw217.

265. Giordano, N. P. Outer Membrane Lipid Secretion and the Innate Immune Response to Gram-Negative Bacteria / N. P. Giordano, M. B. Cian, Z. D. Dalebroux // *Infect Immun.* – 2020. – Vol. 88 (7). – P. 00920–19. DOI: 10.1128/IAI.00920-19.

266. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease / D. R. Feikin, C. Feldman, A. Schuchat, E. N. Janoff // *Lancet Infect Dis.* – 2004. – Vol. 4 (7). – P. 445–55. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01060-6.

267. Gut microbiota in HIV-pneumonia patients is related to peripheral CD4 counts, lung microbiota, and in vitro macrophage dysfunction / M. K. Shenoy, D. W. Fadrosh, D. L. Lin [et al.] // *Microbiome.* – 2019. – Vol. 7 (1). – P. 37. DOI: 10.1186/s40168-019-0651-4.

268. Gut Microbiota Regulation and Their Implication in the Development of Neurodegenerative Disease / P. Sun, L. Su, H. Zhu [et al.] // *Microorganisms.* – 2021. – Vol.9 (11). – P. 2281. DOI: 10.3390/microorganisms9112281.

269. Guto, J. A. Estimated burden of fungal infections in Kenya / J. A. Guto, C. C. Bii, D. W. Denning // *J Infect DevCtries.* – 2016. – Vol. 10 (8). – P. 777–784. DOI: 10.3855/jidc.7614.

270. *Haemophilus influenzae* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. The Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas / E. Cordero, J. Pachón, J. Girón-González [et al.] // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* – 2000. – Vol. 30. – P. 461–5. DOI: 10.1086/313690.

271. He, H. *Staphylococcus aureus* Pneumonia in the Community / H. He, R. G. Wunderink // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 41 (4). – P. 470–479. DOI: 10.1055/s-0040-1709992.

272. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP): Its relationship with metabolic syndrome and Framingham Risk Score / S. Y. Zahari, E. Hanif, S. C. Thambiah, [et al] // *Malays J Pathol.* – 2021. – Vol. 43 (1). – P. 33–40.

273. HIV infection does not influence clinical outcomes in hospitalized patients with bacterial community-acquired pneumonia: results from the CAPO international cohort study / D. Christensen, C. Feldman, P. Rossi [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2005. – Vol. 41 (4). – P. 554–6. DOI: 10.1086/432063.

274. HIV-1 infection is associated with depletion and functional impairment of *Mycobacterium tuberculosis*-Specific CD4 T cells in Individuals with Latent Tuberculosis Infection / C. L. Day, D. A. Abrahams, L. D. Harris [et al.] // *J Immunol.* – 2017. – Vol. 199 (6). – P. 2069–2080. DOI: 10.4049/jimmunol.1700558.

275. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality / S. Serrano-Villar, T. Sainz, S. A. Lee [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2014. – Vol. 10 (5). – P. e1004078. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004078.

276. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care / K. Thygesen, J. Mair, E. Giannitsis [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2012. – Vol. 33 (18). – P. 2252–2257. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs154.

277. Humoral immune responses to *Streptococcus pneumoniae* in the setting of HIV-1 infection / L. Zhang, Z. Li, Z. Wan [et al.] // *Vaccine.* – 2015. – Vol. 33 (36). – P. 4430–6. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.06.077.

278. Identification of bacterial pathogens and antimicrobial resistance directly from clinical urines by nanopore-based metagenomic sequencing / K. Schmidt, S. Mwaigwisya, L. C. Crossman [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2017. – Vol. 72. – P. 104–114. DOI: 10.1093/jac/dkw397.

279. Improved penicillin susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and increased penicillin consumption in Japan, 2013–18 / S. Tsuzuki, T. Akiyama, N. Matsunaga [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15 (10). – P. e0240655. DOI: 10.1371/journal.pone.0240655.

280. In vitro activity of oral antimicrobial agents against pathogens associated with community-acquired upper respiratory tract and urinary tract infections: A five

country surveillance study / D. J. Biedenbach, R. E. Badal, M. Y. Huang [et al.] // *Infect Dis Ther.* – 2016. – Vol. 5 (3). – P. 139–53. DOI: 10.1007/s40121-016-0112-3.

281. Incidence, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia: A population-based study / A. Bjarnason, J. Westin, M. Lindh [et al.] // *Open Forum Infect Dis.* – 2018. – Vol. 5. – P. 010. DOI: 10.1093/ofid/ofy010.

282. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection / P. K. Drain, K. L. Bajema, D. Dowdy [et al.] // *Clin Microbiol Rev.* – 2018. – Vol. 31 (4). – P. 00021–18. DOI: 10.1128/CMR.00021-18.

283. Infective endocarditis – a word of caution on non-typical bacteria / K. Giannakopoulos, C. Zompolou, M. Behnes [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2016. – Vol. 20. – P. 4782–5.

284. Inflammatory responses in blood samples of human immunodeficiency virus infected patients with pulmonary infections / N. Benito, A. Moreno, X. Filella [et al.] // *Clin Diagn Lab Immunol.* – 2004. – Vol. 11 (3). – P. 608–14. DOI: 10.1128/CDLI.11.3.608-614.2004.

285. Interactions between Gut Microbiota and Immunomodulatory Cells in Rheumatoid Arthritis / H. Xu, H. Zhao, D. Fan [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2020. – Vol. 9. – P. 2020. DOI: 10.1155/2020/1430605.

286. Invasive *Haemophilus influenza* infections in men with HIV infection / R. Steinhart, A. L. Reingold, F. Taylor [et al.] // *JAMA.* – 1992. – Vol. 268 (23). – P. 3350–2.

287. Investigation of *Pneumocystis jirovecii* Infection and Colonization in Immunocompromised Patients with Pneumonia / H. Gülbudak, C. Öztürk, S. Kuyugöz, S. T. Ülger // *Mikrobiyol Bul.* – 2020. – Vol. 54 (4). – P. 583–595. DOI: 10.5578/mb.69853.

288. Isoniazid prophylactic therapy for the prevention of tuberculosis in HIV infected adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / H. T. Ayele, M. S. Mourik, T. P. Debray, M. J. M. Bonten // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (11). – P. e0142290. DOI: 10.1371/journal.pone.0142290.

289. Kanne, J. P. Pneumocystis jiroveci pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV infection / J. P. Kanne, D. R. Yandow, C. A. Meyer // AJR Am J Roentgenol. – 2012. – Vol. 198 (6). – P. 555–561. DOI: 10.2214/AJR.11.7329.
290. Kim, Y. H. Antibiotic Resistance of Viridans Group Streptococci Isolated from Dental Plaques / Y. H. Kim, S. Y. Lee // Biocontrol Sci. – 2020. – Vol. 25 (3). – P. 173–178. DOI: 10.4265/bio.25.173.
291. Kourtis, A. P. Contraception for HIV-infected adolescents / A. P. Kourtis, A. Mirza. – DOI: 10.1542/peds.2016-1892. – Text : electronic // Pediatrics. – 2016. – Vol. 138 (3). – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27573084> (accessed : 12.06.2019).
292. KPC-2 and OXA-48 carbapenemase-harbours Enterobacteriaceae detected in an Austrian wastewater treatment plant / H. Galler, G. Feierl, C. Petternel [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2014. – Vol. 20 (2). – P. 132–4. DOI: 10.1111/1469-0691.12336
293. Kuhn, M. The caret Package / M. Kuhn. – Text : electronic // Max Kuhn's github.io sites : Internet portal. – 2019. – URL : <https://topepo.github.io/caret/> (accessed: 12.06.2019).
294. Kulpa, D. A. HIV persistence in the setting of antiretroviral therapy: when, where and how does HIV hide? / D. A. Kulpa, N. Chomont // J. Virus Erad. – 2015. – Vol. 1 (2). – P. 59–66.
295. Laboratory surveillance of antimicrobial resistance and multidrug resistance among Streptococcus pneumoniae isolated in the Kinki region of Japan, 2001-2015 / H. Toda, K. Satoh, M. Komatsu [et al.] // J. Infect Chemother. – 2018. – Vol. 24 (3). – P. 171–176. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.12.010.
296. Lawani, M. B. The respiratory microbiome of HIV-infected individuals / M. B. Lawani, A. Morris // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2016. – Vol. 14 (8). – P. 719–29. DOI: 10.1080/14787210.2016.1206469.
297. Lin, L. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis

and human diseases / L. Lin, J. Zhang // BMC Immunol. – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 2. DOI: 10.1186/s12865-016-0187-3.

298. Lohse, N. The road to success. Long-term prognosis for persons living with HIV in Denmark – time trends and risk factors / N. Lohse // Dan Med J. – 2016. – Vol. 63 (2). – P. B5210.

299. Long-term trends in the incidence of peritoneal dialysis-related peritonitis disclose an increasing relevance of streptococcal infections: A longitudinal study. / J. E. Santos, C. R. Magariños, L. G. Gago [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15 (12). – P. e0244283. DOI: 10.1371/journal.pone.0244283.

300. Macrophage-derived extracellular vesicles mediate smooth muscle hyperplasia: role of altered miRNA cargo in response to HIV infection and substance abuse / H. Sharma, M. Chinnappan, S. Agarwal [et al.] // FASEB J. – 2018. – Vol. 32 (9). – P. 5174–5185. DOI: 10.1096/fj.201701558R.

301. Madeddu, G. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients / G. Madeddu, L. M. Fiori, M. M. Stella // Curr Opin Pulm Med. – 2010. – Vol. 16 (3). – P. 201–7. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283375825.

302. Man, W. H. The microbiota of the respiratory tract: Gatekeeper to respiratory health / W. H. Man, W. A. de Steenhuijsen Piters, D. Bogaert // Nat. Rev. Microbiol. – 2017. – Vol. 15. – P. 259–270. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.14.

303. Martin, W. J. Role of alveolar macrophages in host defense against *Pneumocystis carinii* / W. J. Martin, R. Pasula // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2000. – Vol. 23. – P. 434–435. DOI: 10.1165/ajrcmb.23.4.f203.

304. Mechanisms regulating neutrophil survival and cell death / M. L. Gabelloni, A. S. Trevani, J. Sabatté, J. Geffner // Semin Immunopathol. – 2013. – Vol. 35. – P. 423–37. DOI: 10.1007/s00281-013-0364-x.

305. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Iran: A systematic review and meta-analysis / M. Dadashi, M. J. Nasiri, F. Fallah [et al.] // Journal of Global Antimicrobial Resistance. – 2017. – Vol. 12. – P. 96–103. DOI: 10.1016/j.jgar.2017.09.006.

306. Methods in Lung Microbiome Research / S. M. Carney, J. C. Clemente, M. J. Cox [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2020. – Vol. 62 (3). – P. 283–299. DOI: 10.1165/rcmb.2019-0273TR.

307. Microbiology and clinical characteristics of viridans group streptococci in patients with cancer / F. Guerrero-Del-Cueto, C. Ibanes-Gutiérrez, C. Velázquez-Acosta [et al.] // *Braz J Infect Dis.* – 2018. – Vol. 22 (4). – P. 323–327. DOI: 10.1016/j.bjid.2018.06.003.

308. Milgrim, L. M. Mucociliary clearance abnormalities in the HIV-infected patient: a precursor to acute sinusitis / L. M. Milgrim, J. S. Rubin, C. B. Small // *Laryngoscope.* – 1995. – Vol. 105. – P. 1202–1208. DOI: 10.1288/00005537-199511000-00012.

309. Misra, S. Of «Cotton Balls» and «Owl's eyes» / S. Misra, A. Gupta, R. K. Saran // *Malays J Pathol.* – 2020. – Vol. 42 (3). – P. 487–490.

310. Modulation of the inflammatory response to *Streptococcus pneumoniae* in a model of acute lung tissue infection / F. Xu, D. Droemann, J. Rupp [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2008. – Vol. 39 (5). – P. 522–9. DOI: 10.1165/rcmb.2007-0328OC.

311. Molecular demonstration of outbreak in stem cell transplant patients: evidence for transmission in the daycare center / C. Robin, A. Alanio, M. Gits-Muselli [et al.] // *Front Microbiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 700. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00700.

312. Molecular relationships and antimicrobial susceptibilities of viridans group streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients / H. Wisplinghoff, R. R. Reinert, O. Cornely, H. Seifert // *J Clin Microbiol.* – 1999. – Vol. 37 (6). – P. 1876–80. DOI: 10.1128/JCM.37.6.1876-1880.1999.

313. Mortality in an urban cohort of HIV-infected and at-risk drug users in the era of highly active antiretroviral therapy/ R. Kohli, Y. Lo, A. A. Howard [et al] // *Clin Infect Dis.* – 2005. – Vol. 41 (6). – P. 864–72. DOI: 10.1086/432883.

314. Mucosal barrier injury-associated bloodstream infections in pediatric oncology patients / H. Hakim, A. L. Billett, J. Xu [et al.] // *Pediatr Blood Cancer.* –

2020. – Vol. 67 (8). – P. 28234. DOI: 10.1002/pbc.28234.

315. Murray, J. F. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated pulmonary disease / J. F. Murray // *Clin Chest Med.* – 2013. – Vol. 34 (2). – P. 165–179. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.02.004.

316. Nam, K. Y. Systemic Moxifloxacin in Streptococcus viridans Endophthalmitis / K. Y. Nam, S. J. Lee, J. Y. Kim // *Ocul Immunol Inflamm.* – 2019. – Vol. 27 (1). – P. 155–161. DOI: 10.1080/09273948.2017.1353103.

317. Needham, B. D. Fortifying the barrier: the impact of lipid A remodelling on bacterial pathogenesis / B. D. Needham // *Nat Rev Microbiol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 467–81. DOI: 10.1038/nrmicro3047.

318. Nevez, G. Pneumocystis jirovecii / G. Nevez, P. M. Hauser, S. Le Gal // *Trends Microbiol.* – 2020. – Vol. 28 (12). – P. 1034–1035. DOI: 10.1016/j.tim.2020.03.006.

319. Nosocomial bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus infected subjects: incidence, risk factors and outcome / M. Tumbarello, K. de Gaetano Donati, S. Bertagnoli [et al.] // *EurRespir J.* – 2001. – Vol. 17 (4). – P. 636–640. DOI: 10.1183/09031936.01.17406360.

320. Nosocomial streptococcal blood stream infections in the SCOPE Program: species occurrence and antimicrobial resistance. The Scope Hospital Study Group / M. A. Pfaller, R. N. Jones, S. A. Marshall [et al.] // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 1997. – Vol. 29 (4). – P. 259–63. DOI: 10.1016/s0732-8893(97)00159-4.

321. Opportunistic infections in HIV-Infected patients differ strongly in frequencies and spectra between patients with low CD4+ cell counts examined postmortem and compensated patients examined antemortem irrespective of the HAART era / M. K. Powell, K. Benková, P. Selinger [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0162704. – Text: electronic // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11 (9). – URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162704> (accessed: 12.06.2019).

322. Oral cavity fungal flora among HIV-positive people / S. Andrusiów, Z. Pawlak, I. Zendran [et al.] // *Przegl Epidemiol.* – 2020. – Vol. 74 (1). – P. 33–42.

DOI: 10.32394/pe.74.04.

323. Pathobiont release from dysbiotic gut microbiota biofilms in intestinal inflammatory diseases: a role for iron? / A. G. Buret, J. P. Motta, T. Allain [et al.] // J Biomed Sci. – 2019. – Vol. 26 (1). – P. 1. DOI: 10.1186/s12929-018-0495-4.

324. Peculiarities of course of extramural pneumonia among military servicemen in conditions of local war and armed conflicts / A. N. Kuchmin, M. A. Kharitonov, A. A. Shevelev [et al.] // Voen Med Zh. – 2010. – Vol. 331 (3). – P. 25–35.

325. *Pneumocystis jirovecii* airborne transmission between critically ill patients and health care workers / S. Valade, E. Azoulay, C. Damiani [et al.] // Intensive Care Med. – 2015. – Vol. 41 (9). – P. 1716–8. DOI: 10.1007/s00134-015-3835-9.

326. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients-authors' response / C. Cordonnier, S. Cesaro, G. Maschmeyer [et al.] // J Antimicrob Chemother. – 2016. – Vol. 71 (9). – P. 2379–85. DOI: 10.1093/jac/dkw580.

327. Pneumocystosis during HIV infection / El. M. Fane, M. Sodqi, A. Oulad Lahsen [et al.] // Rev Pneumol Clin. – 2016. – Vol. 72 (4). – P. 248–54. DOI: 10.1016/j.pneumo.2016.04.004.

328. Poudel-Tandukar, K. C-reactive protein and depression in persons with Human Immunodeficiency Virus infection: the Positive Living with HIV (POLH) Study / K. Poudel-Tandukar, E. R. Bertone-Johnson, P. H. Palmer // Brain Behav Immun. – 2014. – Vol. 42. – P. 89–95. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.06.004.

329. Poyart, C. Taxonomic dissection of the *Streptococcus bovis* group by analysis of manganese-dependent superoxide dismutase gene (*sodA*) sequences: reclassification of «*Streptococcus infantarius* subsp. *coli*» as *Streptococcus lutetiensis* sp. nov. and of *Streptococcus bovis* 11.2 as *Streptococcus pasteurianus* sp. nov. / C. Poyart, G. Quesne, P. Trieu-Cuot // Int. J. Syst. E vol. Microbiol. – 2002. – Vol. 52. – P. 1247–1255. DOI: 10.1099/00207713-52-4-1247.

330. Predictive and prognostic factors in patients with blood-cultura-positive

community-acquired pneumococcal pneumonia / R. Amaro, A. Liapikou, C. Cilloniz [et al] // *Eur Respir J.* – 2016. – Vol. 48 (3). – P. 797–807. DOI: 10.1183/13993003.00039-2016.

331. Predictors of viridans streptococcal shock syndrome in bacteremic children with cancer and stem-cell transplant recipients / A. Gassas, R. Grant, S. Richardson [et al.] // *Journal of clinical oncology.* – 2004. – Vol. 22 (7). – P. 1222–7. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.108.

332. Prevalence of nasal colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in outpatients living with HIV/AIDS in a Referential Hospital of the Northeast of Brazil / C. Soares, C. Lira, M. Cunha [et al.] // *BMC Res Notes.* – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 1186. DOI: 10.1186/s13104-018-3899-z.

333. Primary hepatic Burkitt's lymphoma as first manifestation of HIV-AIDS in a hepatitis B seropositive adult: when defences fail / A. J. Reyes, K. Ramcharan, S. Aboh, W. Greaves. – DOI: 10.1136/bcr-2016-217620. – Text: electronic // *BMJ Case Rep.* – 2016. – Vol. 16. – URL : <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2016-217620> (accessed : 12.06.2019).

334. Procalcitonin predicts mortality in HIV-infected Ugandan adults with lower respiratory tract infections / S. Tokman, C. F. Barnett, L. G. Jarlsberg [et al.] // *Respirology.* – 2014. – Vol. 19 (3). – P. 382–8. DOI: 10.1111/resp.12237.

335. Profile of HIV-Infected Hispanics with Pancytopenia / E. J. Santiago-Rodríguez, A. M. Mayor, D. M. Fernández-Santos [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2015. – Vol. 13 (1). – P. 1301–38. DOI: 10.3390/ijerph13010038.

336. Prognostic value of procalcitonin in respiratory tract infections across clinical settings / A. Kutz, M. Briel, M. Christ-Crain [et al.] // *Crit Care.* – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 74. DOI: 10.1186/s13054-015-0792-1.

337. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection / D. Rimland, T. R. Navin, J. L. Lennox [et al.] // *AIDS.* – 2002. – Vol. 16 (1). – P. 85–95. DOI: 10.1097/00002030-200201040-00011.

338. *Pseudomonas aeruginosa* LasB protease impairs innate immunity in mice and humans by targeting a lung epithelial cystic fibrosis transmembrane regulator-IL-6-

antimicrobial-repair pathway / V. Saint-Criq, B. Villeret, F. Bastaert [et al.] // *Thorax*. – 2018. – Vol. 73. – P. 49–61. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210298.

339. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century / N. Benito, A. Moreno, J. M. Miro, A. Torres // *European Respiratory Journal*. – 2012. – Vol. 39 (3). – P. 730–45. DOI: 10.1183/09031936.00200210.

340. Pulmonary infiltrates in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy in Spain / N. Benito, A. Rañó, A. Moreno [et al.] // *J. Acquir Immune Defic Syndr*. – 2001. – Vol. 27 (1) – P. 35–43. DOI: 10.1097/00126334-200105010-00006.

341. Quality of life improvement in resource-limited settings after one year of second-line antiretroviral therapy use among adult men and women / T. S. Torres, L. J. Harrison, A. M. La Rosa [et al.] // *AIDS*. – 2018. – Vol. 32 (5). – P. 583–593. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001738.

342. Rapid pathogen identification in bacterial pneumonia using real-time metagenomics / K. M. Pendleton, J. R. Erb-Downward, Y. Bao [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2017. – Vol. 196. – P. 1610–2. DOI: 10.1164/rccm.201703-0537LE.

343. Relationship between human immunodeficiency virus (HIV-1) infection and chronic periodontitis / T. L. S. Pólvara, Á. V. V. Nobre, C. Tirapelli [et al.] // *Expert Rev Clin Immunol*. – 2018. – Vol. 14 (4). – P. 315–327. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1459571.

344. Replication of CMV in the gut of HIV-infected individuals and epithelial barrier dysfunction / E. Maidji, M. Somsouk, J. M. Rivera [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.ppat.1006202. – Text: electronic // *PLoS Pathog*. – 2017. – Vol. 13 (2). – URL : <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/papers/28241080> (accessed : 12.06.2019).

345. Review of cytomegalovirus coinfection in HIV-infected individuals in Africa / H. L. Grønberg, S. Jespersen, B. L. Hønge [et al.] // *Rev Med Virol*. – 2017. – Vol. 27 (1). – P. e1907. DOI: 10.1002/rmv.1907.

346. Samuelson, D. R. Regulation of lung immunity and host defense by the

intestinal microbiota / D. R. Samuelson, D. A. Welsh, J. E. Shellito // *Front Microbiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 1085. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01085..

347. Schleifer, K. H. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the genus *Enterococcus* nom. rev as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. / K. H. Schleifer, R. Kilpper-Balz // *Int. J. Syst. Bacteriol.* – 1984. – Vol. 34. – P. 31–34. DOI: 10.1099/00207713-34-1-31.

348. Selik, R. M. Trends in diseases reported on US death certificates that mentioned HIV infection, 1987–1999 / R. M. Selik, R. H. Jr. Byers, M. S. Dworkin // *J. Acquir Immune Defic Syndr.* – 2002. – Vol. 29. – P. 378–387. DOI: 10.1097/00126334-200204010-00009.

349. Serious complications of bacteremia caused by Viridans streptococci in neutropenic patients with cancer / A. Marron, J. Carratalà, E. González-Barca [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2000. – Vol. 31 (5). – P. 1126–30. DOI: 10.1086/317460.

350. Sexuality and HIV prevention: consensus and dissent of Catholic youths / P. L. Santos Couto, M. Santos Paiva, J. Freitas de Oliveira [et al.]. – DOI: 10.17533/udea.iee.v36n2e06. – Text: electronic.// *Invest Educ Enferm.* – 2018. – Vol. 36 (2). – URL : <https://paperity.org/p/207783544/sexuality-and-hiv-prevention-consensus-and-dissent-of-catholic-youths> (accessed : 12.06.2019).

351. Shivaswamy, U. Drug resistance pattern of mycobacterial isolates in HIV and non-HIV population in South India / U. Shivaswamy, S. M. Neeiambike // *Lang India.* – 2016. – Vol. 33 (1). – P. 27–31. DOI: 10.4103/0970-2113.173054.

352. Song, J. Y. Diagnosis of pneumococcal pneumonia: current pitfalls and the way forward / J. Y. Song, B. W. Eun, M. H. Nahm // *Diagnosis Infect Chemother.* – 2013. – Vol. 45 (4). – P. 351–66. DOI: 10.3947/ic.2013.45.4.351

353. Sungurlu, S. The Role of Biomarkers in the Diagnosis and Management of Pneumonia / S. Sungurlu, R. A. Balk // *Clin Chest Med.* – 2018. – Vol. 39 (4). – P. 691–701. DOI: 10.1016/j.ccm.2018.07.004.

354. Synergistic activity of colistin plus rifampin against colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* / C. Tascini, E. Tagliaferri, T. Giani [et al.] //

Antimicrob Agents Chemother. – 2013. – Vol. 57 (8). – P. 3990–3. DOI: 10.1128/AAC.00179-13.

355. Taramasso, L. Bloodstream infections in HIV-infected patients / L. Taramasso, P. Tatarelli, A. Di Biagio // *Virulence*. – 2016. – Vol. 7 (3). – P. 320–328. DOI: 10.1080/21505594.2016.1158359.

356. Taz, K. A. Nasal Colonization of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* among Healthcare Providers in a Tertiary Care Hospital, Bangladesh / K. A. Taz, M. Jobayer, S. M. Shamsuzzaman // *Mymensingh Med J*. – 2019. – Vol. 28 (3). – P. 627–633.

357. The association between Cytomegalovirus co-infection with *Pneumocystis pneumonia* and mortality in immunocompromised non-HIV patients / E. P.Korkmaz, Z. N. Töreyn, P. Nahid [et al] // *Clin Respir J*. – 2018. – Vol. 12 (11). – P. 2590–2597. DOI: 10.1111/crj.12961.

358. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae* / G. Wang, G. Zhao, X. Chao [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2020. – Vol. 17 (17). – P. 6278. DOI: 10.3390/ijerph17176278.

359. The full benefits of adult pneumococcal vaccination: A systematic review / E. T. Cafiero-Fonseca, A. Stawasz, S. T. Johnson [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0186903. – Text: electronic // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12 (10). – URL : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0186903> (accessed : 12.06.2019).

360. The impact of HIV on presentation and outcome of bacterial sepsis and other causes of acute febrile illness in Gabon / M. Huson, R. Kalkman, S. Stolp [et al.] // *Infection*. – 2015. – Vol. 43 (4). – P. 443-51. DOI: 10.1007/s15010-015-0753-2.

361. The Pathogenic Factors from Oral Streptococci for Systemic Diseases / H. Yumoto, K. Hirota, K. Hirao [et al] // *Int J Mol Sci*. – 2019. – Vol. 20 (18). – P. 4571. DOI: 10.3390/ijms20184571.

362. The prognostic value of serum albumin levels and respiratory rate for community-acquired pneumonia: A prospective, multi-center study / L. Zhao, J. Bao,

Y. Shang [et al] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16 (3). – P. e0248002. DOI: 10.1371/journal.pone.0248002.

363. The role of F-18 FDG PET/CT in evaluating the impact of HIV infection on tumor burden and therapy outcome in patients with Hodgkin lymphoma / I. O. Lawal, N. E. Nyakale, L. M. Harry [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2017. – Vol. 44 (12). – P. 2025–2033. DOI: 10.1007/s00259-017-3766-5.

364. The Versatile *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Matrix Protein CdrA Promotes Aggregation through Different Extracellular Exopolysaccharide Interactions / C. Reichhardt, H. M. Jacobs, M. Matwichuk [et al.] // J. Bacteriol. – 2020. – Vol. 202 (19). – P. e00216–20. DOI: 10.1128/JB.00216-20.

365. Travi, G. Cytomegalovirus pneumonia in hematopoietic stem cell recipients / G. Travi, S. A. Pergam // J Intensive Care Med. – 2014. – Vol. 29 (4). – P. 200–212. DOI: 10.1177/0885066613476454.

366. Treatment of KPC-producing Enterobacteriaceae: suboptimal efficacy of polymyxins / M. S. Oliveira, D. B. Assis, M. P. Freire [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2015. – Vol. 21 (2). – P. 179.e1–7. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.07.010.

367. Trends and predictors of non-communicable disease multimorbidity among adults living with HIV and receiving antiretroviral therapy in Brazil / J. L. Castilho, M. M. Escuder, V. Veloso [et al] // J. Int. AIDS Soc. – 2019. – Vol. 22 (1). – P. e25233. DOI: 10.1002/jia2.25233.

368. Triant, V. A. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction / V. A. Triant, J. B. Meigs, S. K. Grinspoon // J Acquir Immune Defic Syndr. – 2009. – Vol. 51 (3). – P. 268–73. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181a9992c

369. Tuberculosis and HIV coinfection in Europe: looking at one reality from two angles / M. J. van der Werf, C. Ködmön, P. Zucs [et al.] // AIDS. – 2016. – Vol. 30 (18). – P. 2845–2853. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001252.

370. Tuberculosis-related mortality in people living with HIV in Europe and Latin America: an international cohort study / D. N. Podlekareva, A. M. Efsen,

A. Schultze [et al] // *Lancet HIV*. – 2016. – Vol. 3 (3). – P. 120–31. DOI: 10.1016/S2352-3018(15)00252-0.

371. Tunkel, A. R. Infections caused by Viridans streptococci in patients with neutropenia / A. R. Tunkel, K. A. Sepkowitz // *Clin Infect Dis*. – 2002. – № 34. – P. 1524–1529. DOI: 10.1086/340402.

372. Vaillant, J. A. A. HIV-1 Associated Opportunistic Infections / A. A. J. Vaillant, R. Naik. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2019. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539787/> (accessed : 12.06.2019). – Text: electronic.

373. Vega, L. E. HIV infection and its effects on the development of autoimmune disorders / L. E. Vega, L. R. Espinoza // *Pharmacol. Res*. – 2018. – Vol. 129. – P. 1–9. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.01.005.

374. Viridans streptococci causing community acquired pneumonia / M. Freitas, A. Castelo, G. Petty, E. Carvalho // *Archives of disease in childhood*. – 2006. – Vol. 91 (9). – P. 779–780. DOI: 10.1136/adc.2006.094847.

375. Viridans streptococcus peritonitis in peritoneal dialysis: clinical characteristics and comparison with concurrent polymicrobial infection / Y. Liu, B. C. Cheng, J. W. Liu [et al.] // *BMC Nephrol*. – 2018. – Vol. 19 (1). – P. 271. DOI: 10.1186/s12882-018-1078-z.

376. Virologic correlates of anti-CMV IgG levels in HIV-1 infected men / S. Gianella, S. R. Morris, E. Tatro [et al.] // *J Infect Dis*. – 2014. – Vol. 209. – P. 452–456. DOI: 10.1093/infdis/jit434.

377. White, P. L. Diagnosis and management of *Pneumocystis jirovecii* infection // P. L. White, M. Backx, R. A. Barnes // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2017. – Vol. 15 (5). – P. 435–447. DOI: 10.1080/14787210.2017.1305887.

378. WHO Case Definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV Related Disease in Adults and Children. – Geneva: World Health Organisation, 2007. – URL : <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging.pdf> (accessed : 12.06.2019).

– Text: electronic.

379. Wu, B. G. The Lung Microbiome and Its Role in Pneumonia / B. G. Wu, L. N. Segal // Clin Chest Med. – 2018. – Vol. 39. – P. 677–689. DOI: 10.1016/j.ccm.2018.07.003.

380. Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV-infected persons at a district-level HIV clinic / D. T. Nguyen, N. D. Bang, N. Q. Hung [et al] // Inf. J. Tyberc Lung Dis. – 2016. – Vol. 20 (2). – P. 211–7. DOI: 10.5588/ijtld.15.0705.

381. Young, V. B. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians / V. B. Young // BMJ. – 2017. – Vol. 356. – P. 831. DOI: 10.1136/bmj.j831.

382. Zhai, S. Progressive multifocal leukoencephalopathy / S. Zhai, B. J. Brew // Handb Clin Neurol. – 2018. – Vol. 152. – P. 123–137. DOI: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00010-4.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АМП	антимикробные препараты
АРТ	антиретровирусная терапия
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
БАЛ	бронхо-альвеолярный лаваж
БП	бактериальная пневмония
БУЗОО	бюджетное учреждение здравоохранения Омской области
«ЦПБСИЗ»	«Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»
ВГВ	вирусные гепатит В
ВГС	вирусный гепатит С
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ВПГ	вирус простого герпеса
ВЭБ	вирус Эпштейн-Барр
ГГТ	Гамма-глутамилтрансфераза
ДДМ	диско-диффузный метод
ДИ	доверительный интервал
ДН	дыхательная недостаточность
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕМИСС	единая межведомственная информационно-статистическая система
ИГ	иммунограмма
ИГГ	иммуноглобулин G
ИГМ	иммуноглобулин M
ИНДП	инфекции нижних дыхательных путей
ИРИ	иммунорегуляторный индекс

ИФА	иммуноферментный анализ
КОЕ/мл	колониеобразующие единицы жизнеспособных микроорганизмов на 1 миллилитр материала
КТ ОГК	компьютерная томография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛЖВ	лица, живущие с ВИЧ-инфекцией
лица БОМЖ	лица без определенного места жительства
МБТ	микобактерия туберкулеза
Me	медиана
МПА	мясо-пептонный агар
МПБ	мясо-пептонный бульон
МПК ₉₀	минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90 % исследованных штаммов
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСКТ ОГК	мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки
НИОТ	нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НТМБ	нетуберкулезный микобактериоз
ОГК	органы грудной клетки
ОКИ	острые кишечные инфекции
ООН	организация объединённых наций
ОРВИ	острые респираторно-вирусные инфекции
ПАВ	психоактивные вещества
ПИН	потребители инъекционных наркотиков
ПКТ	прокальцитонин
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЦП	пнеумоцистная пневмония
ПЦР	полимеразная цепная реакция

РГ ОГК	рентгенограмма органов грудной клетки
РНК	рибонуклеиновая кислота
РФ	Российская Федерация
СМП	скорая медицинская помощь
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
СРБ	с-реактивный белок
СФО	Сибирский Федеральный округ
США	Соединенные Штаты Америки
ТБ	туберкулез
ТП	темп прироста
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФГБОУ ВО	Федеральное государственное бюджетное образовательное
ОмГМУ МЗ РФ	учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ	цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	центральная нервная система
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭхоКГ	эхокардиография
CART	Classification and Regression Tree
CD4+ – CD4+	лимфоциты
CD8+ – CD8+	лимфоциты
F	критерий Фишера
H-критерий	непараметрический критерий анализа Краскела – Уоллиса
MRSA	метициллинрезистентный золотистый стафилококк
U-критерий	непараметрический критерий анализа Манна – Уитни

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования, 1-я часть. С. 72
2. Рисунок 2 – Дизайн исследования, 2-я часть. С. 73
3. Рисунок 3 – Дизайн исследования, 3-я часть. С. 74
4. Рисунок 4 – Дизайн исследования, 4-я часть. С. 75
5. Рисунок 5 – Дизайн исследования, 5-я часть. С. 76
6. Рисунок 6 – Дизайн исследования, 6-я часть. С. 77
7. Рисунок 7 – Летальность среди больных ВИЧ-инфекцией
пациентов на территории Омской области по гендерному признаку
в период с 2012 по 2017 год (%). С. 101
8. Рисунок 8 – Сравнение умерших больных ВИЧ-инфекцией в
период с 2012 по 2017 год по возрасту на момент установки
ВИЧ-инфекции (лет): А – по возрасту на момент смерти (лет);
Б – по срокам наблюдения в СПИД-центре (мес); В – по методу
Краскела – Уоллиса. С. 103
9. Рисунок 9 – Результат сравнения уровня CD4+ лимфоцитов (А)
и уровня вирусной нагрузки (Б) среди умерших больных
ВИЧ-инфекцией в период с 2012 по 2017 год методом
Краскелу – Уоллиса. С. 105
10. Рисунок 10 – Прогноз вероятного развития летальных исходов до
2023 г. у больных ВИЧ-инфекции без антиретровирусной терапии
на территории Омской области (ДИ 95,0 %). С. 115
11. Рисунок 11 – Прогноз вероятного развития летальных исходов до
2023 г. у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания
без антиретровирусной терапии на территории Омской области
(ДИ 95,0 %). С. 115
12. Рисунок 12 – Прогноз вероятного развития летальных исходов до
2023 г. у больных ВИЧ-инфекцией без антиретровирусной терапии

- при возникновении заболеваний органов дыхания на территории Омской области (ДИ 95,0 %). С. 116
13. Рисунок 13 – Прогноз вероятного развития летальных исходов до 2023 г. у больных ВИЧ-инфекцией без антиретровирусной терапии при возникновении туберкулеза органов дыхания на территории Омской области (ДИ 95,0 %). С. 117
14. Рисунок 14 – Прогноз вероятного развития летальных исходов до 2023 г. у больных ВИЧ-инфекцией, не принимающих антиретровирусную терапию при возникновении пневмонии на территории Омской области (ДИ 95,0 %). С. 117
15. Рисунок 15 – Прогноз возможного развития летальных исходов до 2023 г. от у больных ВИЧ-инфекцией, не принимающих антиретровирусную терапию при развитии бактериальной пневмонии на территории Омской области (ДИ 95,0%). С. 118
16. Рисунок 16 – Прогноз возможного развития летальных исходов до 2023 г. у больных ВИЧ-инфекцией, не принимающих антиретровирусную терапию при развитии пневмоцистной пневмонии на территории Омской области (ДИ 95,0 %). С. 119
17. Рисунок 17 – Прогноз возможного развития летальных исходов до 2023 г. у больных ВИЧ-инфекцией, не принимающих антиретровирусную терапию от неуточненной пневмонии на территории Омской области (ДИ 95,0%). С. 119
18. Рисунок 18 – Данные абсолютного количества CD4+ лимфоцитов (А) и уровня вирусной нагрузки РНК ВИЧ (Б) у пациентов в группах сравнения методом Краскела – Уоллиса. С. 159
19. Рисунок 19 – Результат дисперсионного анализа ANOVA у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения: по стадии ВИЧ-инфекции и степени массивности роста *Str. viridans* (А); по уровню вирусной нагрузки РНК ВИЧ и вторичных заболеваний (Б);

- по количеству CD4+ и стадии ВИЧ-инфекции (В); по обнаружению грибов *Candida* в мокроте и зеве на высеивание микроорганизма (Г). С. 163
20. Рисунок 20 – Результаты сравнения уровня вирусной нагрузки (А) и количества CD4+ лимфоцитов (Б) по методу Краскеллу – Уоллиса в группах сравнения. С. 168
21. Рисунок 21 – Результаты сравнения продолжительности жалоб до момента госпитализации в стационар по методу Краскеллу – Уоллиса в группах сравнения. С. 169
22. Рисунок 22 – Результаты сравнения СРБ (А) и ПКТ (Б) по методу Краскеллу – Уоллиса в группах сравнения больных ВИЧ-инфекцией. С. 176
23. Рисунок 23 – Фотоснимки гистологического материала легочной ткани больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией. В просвете альвеол определяется пенистая розовая масса. Панацинарная эмфизема (В). Масса симпластов, десквамация эпителия (Б, Г). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$ (А, В, Г); $\times 40$ (Б). С. 181
24. Рисунок 24 – Фотоснимки гистологического материала легочной ткани больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией. В просвете альвеол определяется пенистая розовая масса ШИК положительная. Окраска ШИК альциановый синий $\times 10$ (А, В); $\times 60$ (Б). С. 182
25. Рисунок 25 – Фотоснимки гистологического материала легочной ткани больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией и бактериальной пневмонией. А, Б – Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$ (А); $\times 40$ (Б). В, Г – Окраска ШИК альциановый синий, $\times 10$ С. 183

26. Рисунок 26 – Фотоснимки гистологического материала легочной ткани больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией и туберкулезом легких. А, Б – Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$ (А); $\times 40$ (Б). С. 186
27. Рисунок 27 – Фотоснимки гистологического материала легочной ткани больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией и ЦМВ-пневмонией. А, Б – Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$ (А); $\times 40$ (Б). С. 187
28. Рисунок 28 – Фотоснимки гистологического материала легочной ткани больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией, ЦМВ-пневмонией и криптококкозом. А, Б – окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$ (А); $\times 100$ масляная иммерсия (Б, В). С. 189
29. Рисунок 29 – Графическое выражение результатов корреляционного анализа в группах сравнения: влияние уровня тромбоцитов и эритроцитов (А), количества лейкоцитов и лимфоцитов (Б), параметров ИРИ и уровня CD4+ лимфоцитов на исход клинического случая ПЦП у больного ВИЧ-инфекцией. С. 193
30. Рисунок 30 – Данные статистического анализа ANOVA, влияния вирусной нагрузки РНК ВИЧ в крови и вида ПЦП (изолированной или сочетанной) на исход ВИЧ-инфекции в течение 2-х месяцев. . . . С. 194
31. Таблица 1 – Социальная характеристика пациентов в группах обследования, абс. (%). С. 64
32. Таблица 2 – Социальная характеристика пациентов в обследованных группах, абс. (%). С. 69
33. Таблица 3 – Балльная оценка наличия сопутствующих заболеваний при расчете индекса коморбидности Charlson. С. 80
34. Таблица 4 – Показатели клеточного и гуморального иммунитета у взрослого. С. 82

35. Таблица 5 – Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мкг/мл) и диаметр зон подавления роста (мм) для стрептококков группы А, В, С, G (b-гемолитические). С. 88
36. Таблица 6 – Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК мкг/мл и диаметр зон подавления роста (мм) для стрептококков группы *viridans*. С. 89
37. Таблица 7 – Результат автоматического вычисления информативности предикторов неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией. С. 98
38. Таблица 8 – Результат автоматического вычисления значимости предикторов неблагоприятного исхода у ВИЧ-инфицированных пациентов с ПЦП. С. 99
39. Таблица 9 – Данные социального статуса умерших от ВИЧ-инфекции в Омской области с 2012 по 2017 год, абс. (%). С. 102
40. Таблица 10 – Распределение умерших больных ВИЧ-инфекцией от наличия или отсутствия АРТ в Омской области с 2012 по 2017 год, абс. (%). С. 106
41. Таблица 11 – Данные клинико-патогенетических вариантов заболевания у умерших больных ВИЧ-инфекцией в Омской области с 2012 по 2017 год, абс. (%). С. 107
42. Таблица 12 – Распределение больных ВИЧ-инфекцией, умерших от заболеваний органов дыхания в Омской области с 2012 по 2017 год, абс. (%). С. 108
43. Таблица 13 – Распределение больных ВИЧ-инфекцией, умерших от туберкулеза органов дыхания в Омской области с 2012 по 2017 год, абс. (%). С. 109
44. Таблица 14 – Распределение больных ВИЧ-инфекцией, умерших от пневмонии в Омской области с 2012 по 2017 год, абс. (%). С. 110

45.	Таблица 15 – Частота заболеваний ЦНС по данным основного патологоанатомического диагноза в группе умерших с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области в период с 2012 по 2017 год, абс. (%).	С. 113
46.	Таблица 16 – Способ госпитализации в стационар пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 123
47.	Таблица 17 – Диагноз при поступлении в стационар у пациентов в изучаемых группах, абс. (%).	С. 124
48.	Таблица 18 – Характеристика жалоб у пациентов в изучаемых группах, абс. (%).	С. 125
49.	Таблица 19 – Сопутствующие заболевания у больных в группах сравнения, абс. (%).	С. 128
50.	Таблица 20 – Результаты обследования пациентов в изучаемых группах, Ме.	С. 130
51.	Таблица 21 – Клинические стадии ВИЧ-инфекции у пациентов в изучаемых группах, абс. (%).	С. 131
52.	Таблица 22 – Характеристика рентгенологических изменений ОГК у пациентов в группах сравнения, абс. (%).	С. 133
53.	Таблица 23 – Данные общего клинического анализа крови при поступлении в стационар у пациентов в группах сравнения, Ме. . . .	С. 134
54.	Таблица 24 – Данные биохимического анализа крови у пациентов при поступлении в стационар в группах сравнения, Ме.	С. 135
55.	Таблица 25 – Данные общего анализа крови через 2 недели лечения в стационаре у пациентов в группах сравнения, Ме.	С. 136
56.	Таблица 26 – Результаты микробиологического и молекулярно – генетического исследования мокроты и бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией в группах сравнения, абс., %.	С. 137
57.	Таблица 27 – Исходы у пациентов в группах сравнения, абс., %. . . .	С. 141

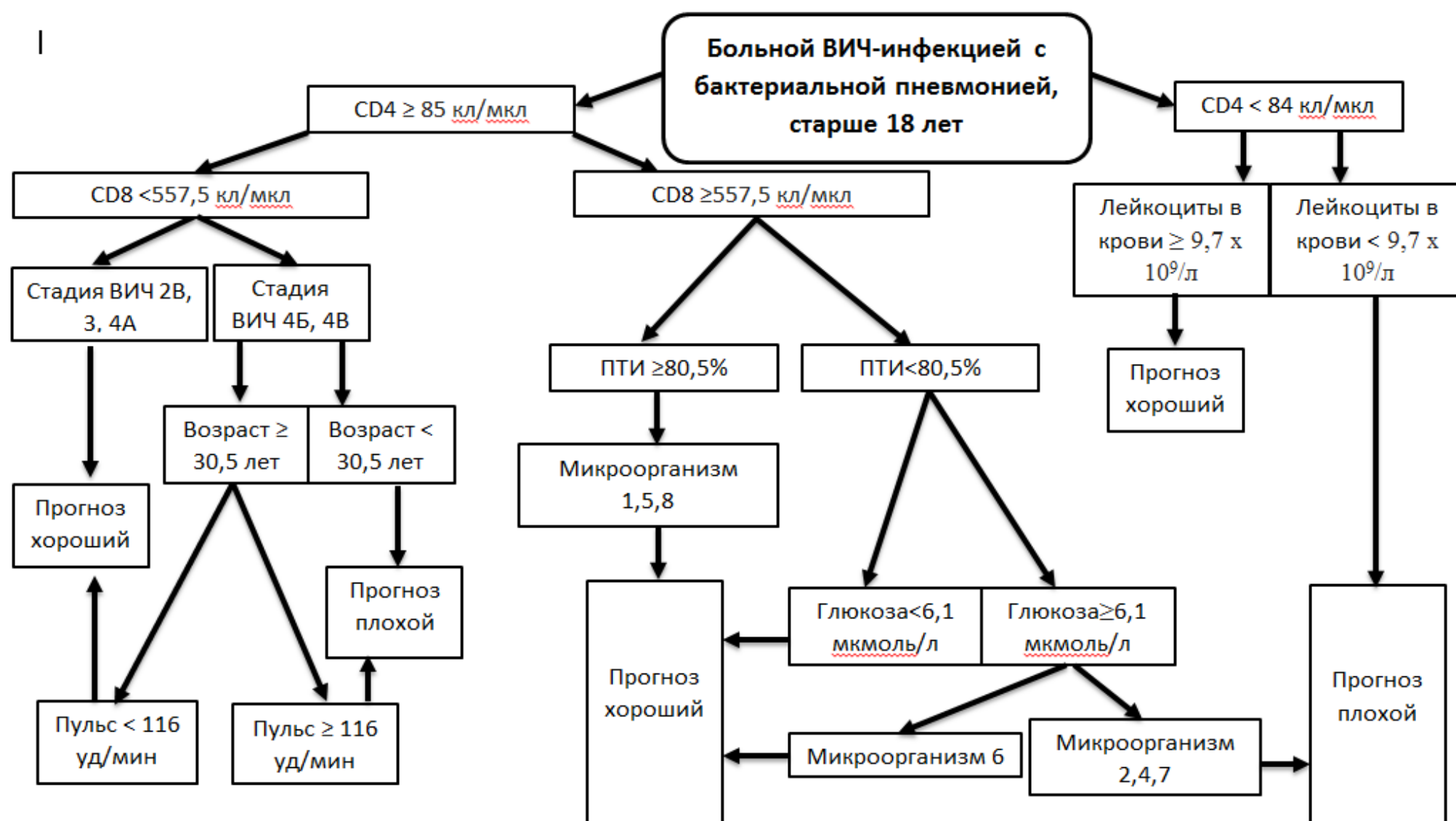
58. Таблица 28 – Данные сравнения исхода и результатов микробиологического исследования мокроты у ВИЧ-инфицированных пациентов с бактериальной ко-инфекцией нижних дыхательных путей, абс., %. С. 142
59. Таблица 29 – Характеристика ВИЧ-инфицированных больных по нозологии инфекций нижних дыхательных путей, в период с 2012 по 2018 год. С. 147
60. Таблица 30 – Характеристика летальных случаев у больных ВИЧ-инфекцией по нозологии инфекций нижних дыхательных путей, в период с 2012 по 2018 год. С. 149
61. Таблица 31 – Структура родового и видового состава микроорганизмов выявленных в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией с ИНДП (n = 619), абс. (%). С. 150
62. Таблица 32 – Микробные ассоциации, выявленные в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией с ИНДП (n = 619), абс. (%). С. 152
63. Таблица 33 – Структура родового и видового состава грибов, выявленных в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией с ИНДП (n = 619), абс. (%). С. 153
64. Таблица 34 – Данные рентгенологического обследования ОГК в группах сравнения больных ВИЧ-инфекцией с ИНДП, абс. (%). . . . С. 157
65. Таблица 35 – Характеристика вторичных/оппортунистических заболеваний на момент госпитализации в стационар у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения, абс. (%). С. 158
66. Таблица 36 – Клиническая стадия ВИЧ-инфекции у больных в группах сравнения, абс. (%). С. 159
67. Таблица 37 – Характеристика результатов степени контаминации *Streptococcus gr. viridans* у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения, абс. (%). С. 160

68. Таблица 38 – Характеристика выявления грибов рода *Candida* и других грибов в материале у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения, абс. (%). С. 161
69. Таблица 39 – Результаты дискриминантного анализа факторов, влияющих на массивный рост *Str. viridans* в мокроте более 10^6 КОЕ/мл в обследуемых группах больных ВИЧ-инфекцией. С. 162
70. Таблица 40 – Результаты микробиологического исследования чувствительности *Streptococcus gr. viridans* к антибактериальным препаратам (n = 78). С. 164
71. Таблица 41 – Результаты МПК антибактериальных препаратов к штаммам *Streptococcus gr. viridans* (n = 30). С. 165
72. Таблица 42 – Характеристика показателей иммунограмм у больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и другими коинфекциями легких в группах сравнения на день поступления в стационар, Ме. С. 168
73. Таблица 43 – Характеристика жалоб у пациентов в обследованных группах, часть 1, абс. (%). С. 170
74. Таблица 44 – Характеристика жалоб у пациентов в группах обследования, часть 2, абс. (%). С. 171
75. Таблица 45 – Аускультативная картина в легких у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения, абс. (%). С. 172
76. Таблица 46 – Частота регистрации дыхательной недостаточности у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения на момент поступления в стационар, абс. (%). С. 173
77. Таблица 47 – Данные общего клинического анализа крови у пациентов в группах сравнения на момент поступления в стационар, Ме. С. 173
78. Таблица 48 – Данные клинического биохимического анализа крови у пациентов в группах исследования, Ме. С. 175

79. Таблица 49 – Данные сопутствующей патологии у пациентов в группах обследования, абс. (%). С. 177
80. Таблица 50 – Характеристика рентгенологических описаний КТ ОГК у пациентов в группах сравнения, абс. (%). С. 178
81. Таблица 51 – Результаты микробиологического исследования аутопсийного материала легочной ткани у больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП и БП (n = 52), абс. (%). С. 184
82. Таблица 52 – Данные корреляционного анализа у пациентов в группах обследования. С. 192
83. Таблица 53 – Схематическое шифрование выявленных этиологических микроорганизмов у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией. С. 196
84. Таблица 54 – Характеристика внебольничной бактериальной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией сравниваемых групп, абс. (%). С. 201
85. Таблица 55 – стадии ВИЧ-инфекции у больных в группах сравнения, абс. (%). С. 202
86. Таблица 56 – Сопутствующие заболевания у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией в группах сравнения, абс. (%). С. 202
87. Таблица 57 – Результаты микробиологического и молекулярно-генетического исследования мокроты и бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией в группах сравнения, абс. (%). С. 204
88. Таблица 58 – Схемы АРТ, назначаемые больным ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией в группах обследования, абс. (%). С. 205
89. Таблица 59 – Схемы АРТ, назначаемые больным ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией в группах обследования, абс. (%). С. 209

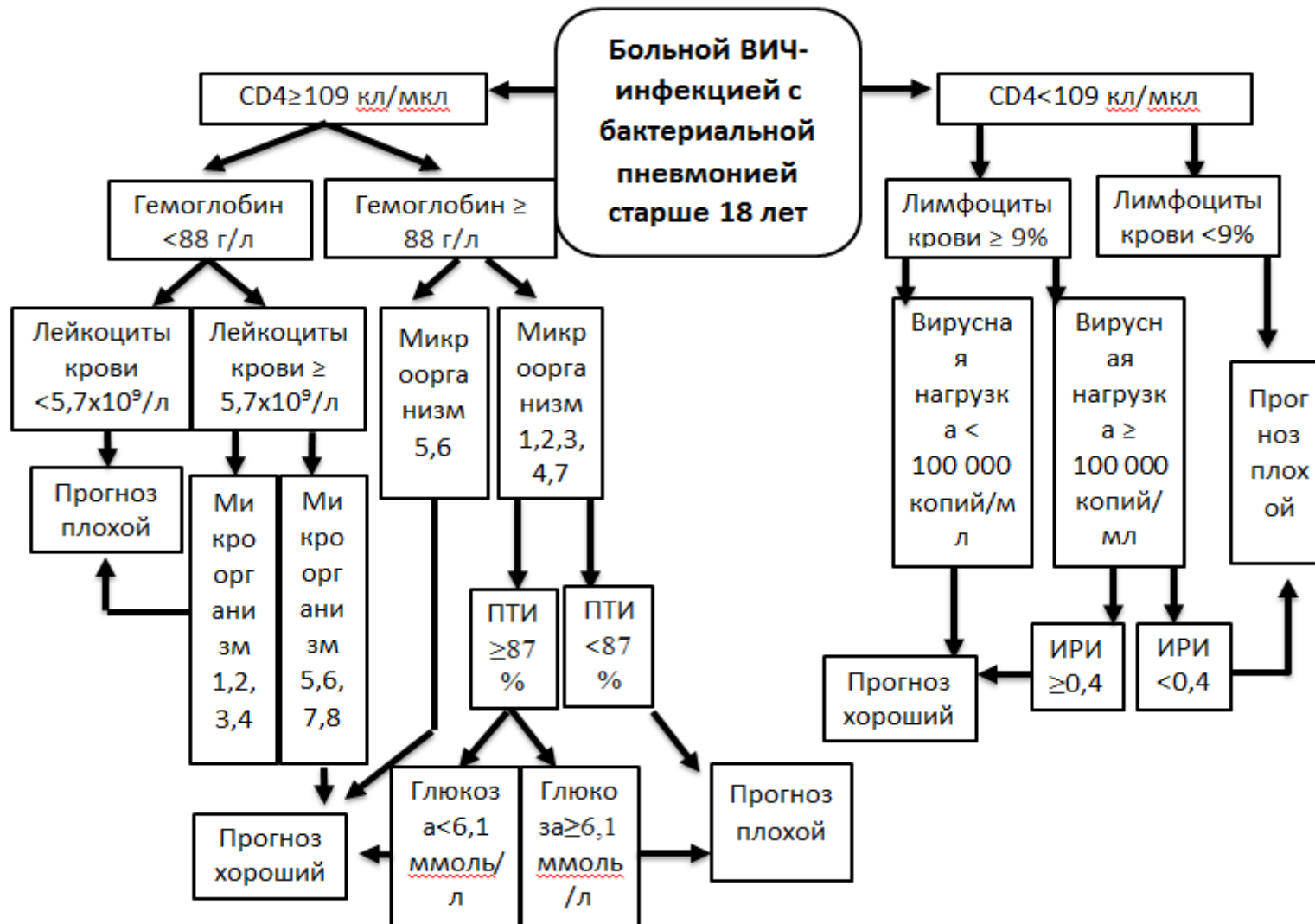
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное)

Модель № 1 прогноза исхода больного ВИЧ-инфекцией при развитии бактериальной пневмонии



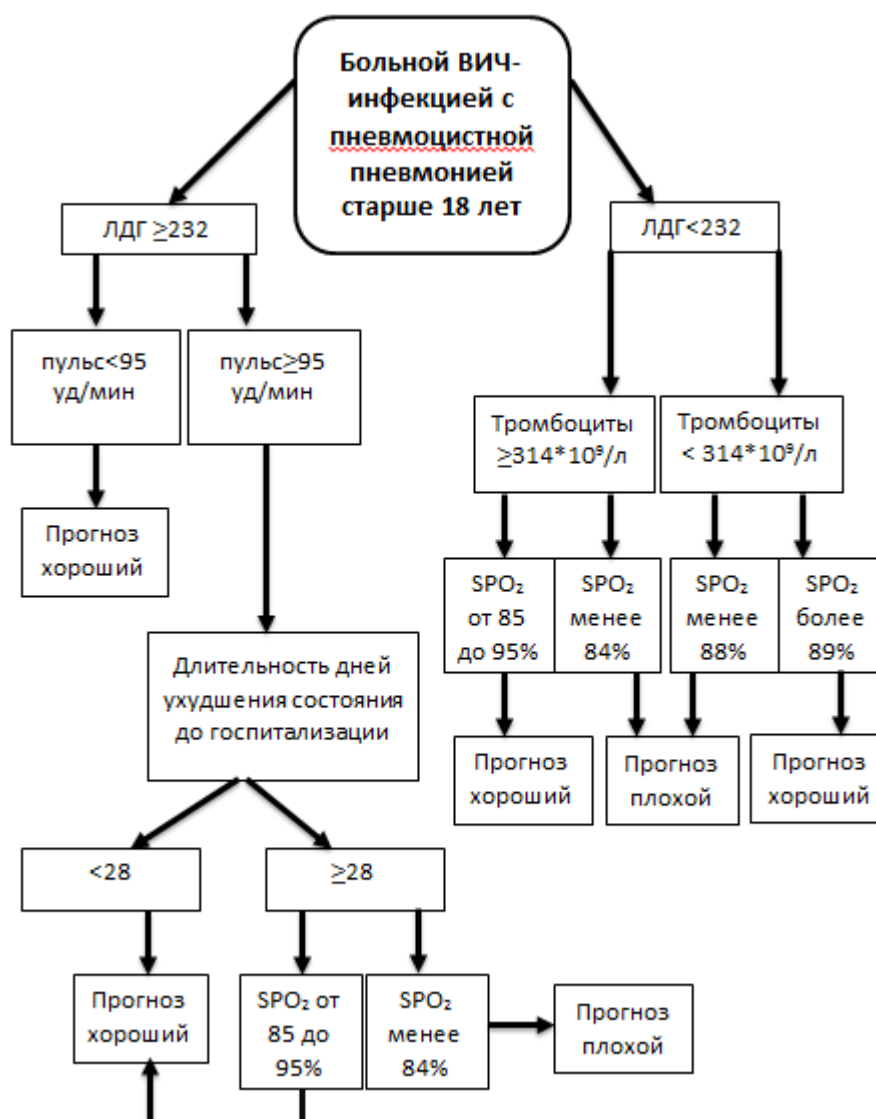
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное)

Модель № 2 прогноза исхода больного ВИЧ-инфекцией при развитии бактериальной пневмонии



ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное)

Модель № 3 прогноза исхода больного ВИЧ-инфекцией при развитии пневмоцистной пневмонии



ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное)

Модель № 4 прогноза исхода больного ВИЧ-инфекцией при развитии пневмоцистной пневмонии

