

На правах рукописи

Пузырёва Лариса Владимировна

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

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2022

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

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Мордык Анна Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Фазылов Вильдан Хайруллаевич

(Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры инфекционных болезней)

доктор медицинских наук, доцент

Ястребова Елена Борисовна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии)

доктор медицинских наук, профессор

Бородулина Елена Александровна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии)

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

Защита диссертации состоится «_____» _____ 202__ г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <http://ngmu.ru/dissertation/517>)

Автореферат разослан «_____» _____ 202__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

И. В. Куимова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Эпидемия ВИЧ-инфекции продолжает свое распространение во многих регионах России (Воронин Е. Е., Латышева И. Б., 2016; Нечаева О. Б., 2017, 2018; Покровский В. В., 2020; Torres T. S. et al., 2018). 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 (Нечаева О. Б., 2017, 2018; Баскакова И. В. и др., 2020; Довгополук Е. С., Левахина Л. И., Тюменцев А. Т., 2021; Torres T. S. et al., 2018).

Инфекции нижних дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных встречаются в 70 % случаев и являются основной причиной заболеваемости и смертности (Вдоушкина Е. С., 2016; Зимина В. Н., Астафьев А. В., 2016; Пузырева Л. В. и др., 2016; Зимина В. Н., 2017; Владимиров А. В., 2018; Викторова И. Б. и др., 2020; Olubamwo O. O. et al., 2018; Day C. L. et al., 2017). 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 (Бородуллиная Е. А. и др., 2014; Николенко В. В. и др., 2016; Васильева Е. В. и др., 2017; Каменев В. Ф., 2019; Викторова И. Б. и др., 2020; Войцеховский В. В. и др., 2018; Olubamwo O. O. et al., 2018; He H., Wunderink R. G., 2020). Частыми возбудителями внебольничной пневмонии является условно-патогенная микрофлора (*St. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, семейства *Enterobacter*), а также атипичные возбудители (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) (Полухина О. В., 2015; Котелевец Е. П., 2018; Костинова М. П., Чучалина А. Г., 2018; Bjarnason A. et al., 2018).

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 (Панина М. В. и др., 2014; Dulanto A. C., Sinaii N., Palmore T. N., 2017; Pólvor T. L. S. et al., 2018; Marron A. et al., 2020; Liu Y. et al., 2018; Yumoto H. et al., 2019). Однако роль *Str. viridans* у ВИЧ-инфицированных пациентов не изучена.

Пневноцистная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией заканчивается летально в 60 % (Korkmaz E. P. et al., 2018; Auclair S. et al., 2018; Fraczek M. G. et al., 2019; Dunbar A. et al., 2020). В литературе не описан пневмоцистоз в сочетании с бактериальными и вирусными поражениями ко-инфекций нижних дыхательных путей.

У больных ВИЧ-инфекцией встречаются коморбидные заболевания и состояния, которые необходимо оценивать индивидуально с учетом мультиморбидности (Беляков Н. А., 2016; Олейник А. Ф., Фазылов В. Х., 2017; Леонова О. Н., 2019; Brown T. T., Guaraldi G., 2017; Castilho J. L. et al., 2019).

В связи с высокой летальностью больных ВИЧ-инфекцией с пневмониями представляется целесообразным выделить основных этиологических агентов поражения легочной ткани и факторов 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 (Зими́на В. Н. и др., 2017; Кульчавеня Е. В., 2018; Викторова И. Б. и др., 2021; Auclair S. et al., 2018; Sun Y. S. et al., 2019), массивную колонизацию микробной и вирусной флорой бронхоальвеолярного дерева (Shivaswamy U., Neeiambike S. M., 2016; Flemming H. C., Wuertz S., 2019; Shenoy M. K. et al., 2019), отсутствие антиретровирусной терапии (АРТ) (Волкова Г. В., Ястребова Е. Б., 2009; Зими́на В. Н., Астафьев А. В., 2016; Мишина А. В. и др., 2018; Леонова О. Н., 2019; Викторова И. Б. и др., 2021; Freeman M. L., Lederman M. M., Gianella S., 2016; Shionoya Y. et al., 2019), наличие вредных привычек (Бородулли́на Е. А. и

др., 2014; Каменев В. Ф. и др., 2019), другие – на сложность диагностики и отсутствие разработанных алгоритмов (Зими́на В. Н., Астафьев А. В., 2016; Викторова И. Б. и др., 2020). Отмечено, что пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией, страдающих наркоманией, протекают тяжелее, чем у больных без наркологического анамнеза (Бородулли́на Е. А. и др., 2014; Николенко В. В. и др., 2016; Васильева Е. В. и др., 2017; Каменев В. Ф. и др., 2019; Викторова И. Б. и др., 2020; Olubamwo O. O. et al., 2018; Torres A. et al., 2019; He H., Wunderink R. G., 2020), 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 (Shenoy M. K. et al., 2019). Роль комменсала *Streptococcus gr. viridans* в микробиоме больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией неизвестна.

Пневмоцистная пневмония описывается многими авторами как монозаболевание (Auclair S. et al., 2018; Korkmaz E. P. et al., 2018; Fraczek M. G. et al., 2019; Dunbar A. et al., 2020), но на практике чаще встречается сочетанное поражение легких у больных ВИЧ-инфекцией. В настоящее время по мере увеличения старения больного ВИЧ-инфекцией растет его мультиморбидность (Бе́ляков Н. А. и др., 2016; Леонова О. Н., 2019), что будет только утяжелять состояние пациента (Олейник А. Ф., Фазылов В. Х., 2017) и вызывать сложности в диагностике заболеваний в связи с наличием различной симптоматики (Brown T. T., Guaraldi G., 2017; Castilho J. L. et al., 2019).

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 АРТ, 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, клиничко-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 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 *Srt. viridans*, среди которых в половине случаев имелись клиничко-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 АРТ. 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 ЦМВ-пневмонией.

Изучены закономерности формирования неблагоприятного исхода и разработаны модели регрессионной древовидной методологии (ЭВМ 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 (ПЦП) 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, повысить 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 %), вызванные бактериальной флорой в 49 % случаев, 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 проявлениями (наличием полостей распада в легких) 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 больного ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией на период ближайшего (2 месяца) и отдаленного катамнеза (2 года) 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 изолированное монопоражение встречалось в 46,2 % случаев, в остальных отмечалось сочетание бактериальных и вирусных ко-инфекций с пневмоцистозом, при этом на развитие летального исхода влияли сочетание пневмоцистной пневмонии с туберкулезом и ЦМВ-пневмонией, продолжительность возникновения жалоб на догоспитальном этапе, снижение количества CD4+ лимфоцитов, увеличение вирусной нагрузки РНК ВИЧ, снижение иммунорегуляторного индекса, анемия, эритропения, лейкопения и гипопропротеинемия, а также нормальное значение С-реактивного белка и прокальцитонина 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 Национальном конгрессе 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-м 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 Омского государственного медицинского университета (Омск, 2019) и на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний» Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск, 2019).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Омского государственного медицинского университета по теме: «Коморбидные заболевания при туберкулезе и ВИЧ-инфекции», номер государственной регистрации АААА-А19-119012190018-7, и Новосибирского государственного медицинского университета 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 Инфекционной клинической больницы № 1 имени Далматова Д. М., Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1, Клинического противотуберкулезного диспансера № 4 г. Омска. Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе

кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета и кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета.

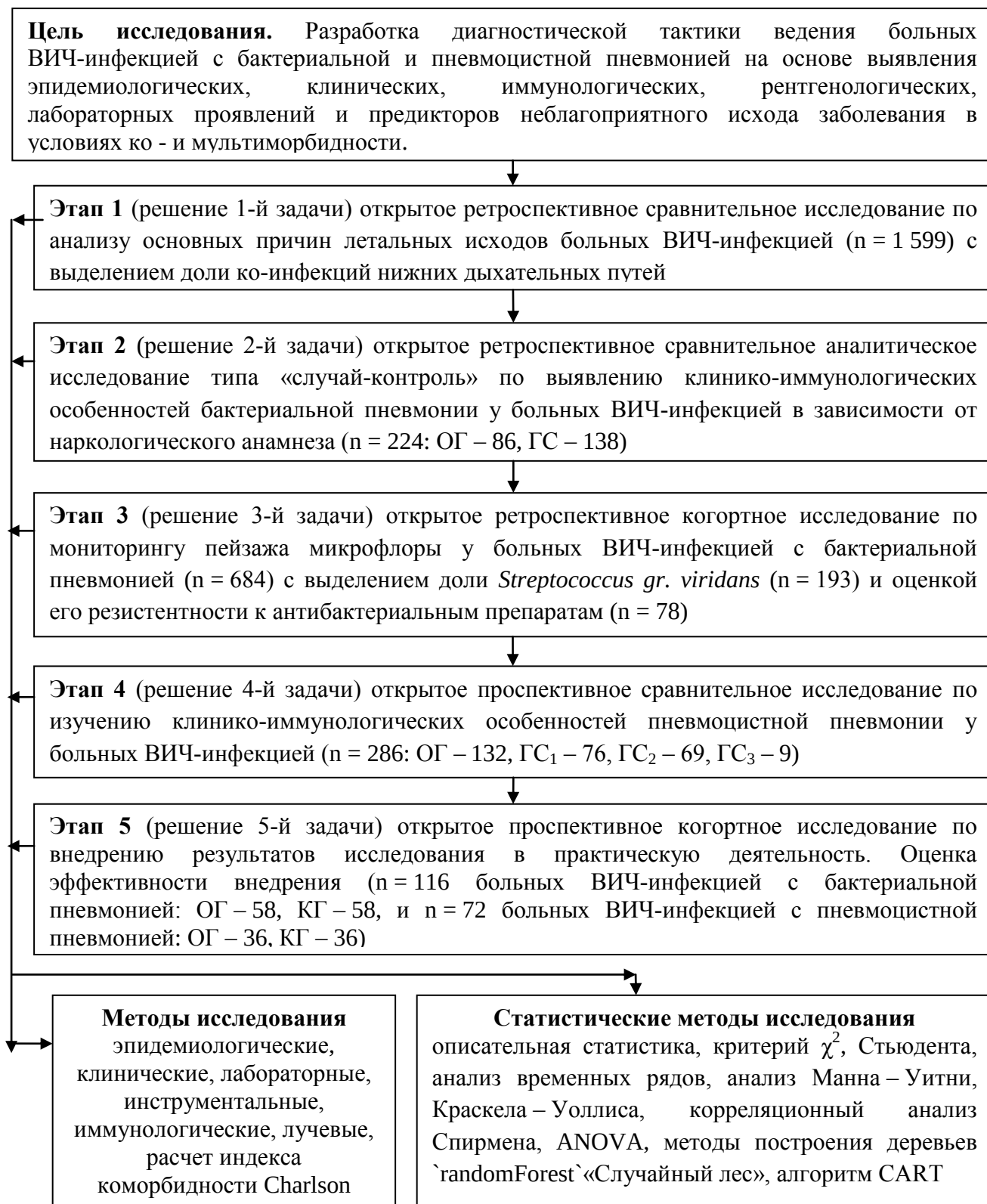
Публикации. По теме диссертации опубликовано 36 работ, в том числе 1 свидетельство о регистрации базы данных и 31 статья в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание 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 изданиях.

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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено этическим комитетом, выполнено на кафедре фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Репрезентативность выборки оценивалась в программе «EpiTools epidemiological calculators», по результатам которого для изучения сочетания ВИЧ-инфекции и пневмонии необходимо сформировать группу в 458 человек. В нашем исследовании общее количество выборки составило 2 981 человек.



Примечания: ОГ – основная группа, ГС – группа сравнения, КГ – контрольная группа.

Рисунок 1 – Схема исследования

На первом этапе (1-я задача) открытого ретроспективного исследования проанализированы летальные исходы больных ВИЧ-инфекцией ($n = 1\,599$) с 2012 по 2017 год с оценкой эпидемиологических, социальных, клинических, иммунологических методов обследования и эффективности лечения пневмонии.

На втором этапе (2-я задача) открытого ретроспективного сравнительного аналитического исследования по типу «случай-контроль» проведена оценка клинико-иммунологических особенностей бактериальной пневмонии (БП) у больных ВИЧ-инфекций, в зависимости от наркологического анамнеза в 224 случаях.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, ВИЧ-инфекция, БП с доказанным возбудителем, данные наркологического анамнеза (эпиданамнез, наличие признаков бактериального эндокардита, данных объективного осмотра в виде наличия следов инъекций, инъекционного «колодца»). Основная группа больные ВИЧ-инфекцией с БП и наркологическим анамнезом ($n = 86$): мужчин – 48 (55,8 %), женщин – 38 (44,2 %), средний возраст ($34,4 \pm 1,8$) года; группа сравнения с аналогичными заболеваниями, но без наркологического анамнеза ($n = 138$): мужчин – 87 (63,0 %), женщин – 51 (37,0 %), средний возраст ($34,6 \pm 1,5$) года ($t = 1,8$; $p = 0,75$).

Для решения 3-й задачи проводилось открытое ретроспективное когортное исследование по мониторингу пейзажа микрофлоры мокроты у больных ВИЧ-инфекцией с наличием БП ($n = 684$) для выделения родового и видового состава микроорганизмов. Критерии включения: ВИЧ-инфекция, клинико-рентгенологические признаки бактериальной пневмонии, возраст старше 18 лет. Частым представителем микрофлоры мокроты у больных ВИЧ-инфекцией встречался комменсал *Str. viridans* ($n = 193$), в связи с чем были сформированы 4 группы: 1-я группа ЛЖВ с 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 пневмонией и наличием в мокроте *Str. viridans* без другой

бактериальной флоры (основная) ($n = 114$); 3-я группа пациентов признаками пневмонии и наличием в мокроте *Str. viridans* в сочетании с микобактерией туберкулеза (МБТ) (методом микроскопии, бактериологическим, методом ПЦР) ($n = 19$); 4-я группа больных без наличия признаков пневмонии, но наличием в мокроте *Str. viridans* ($n = 35$). Средний возраст больных в 1-й группе составил ($33,7 \pm 1,3$) года, во 2-й – ($32,5 \pm 1,5$) года, в 3-й – ($32,5 \pm 1,6$) года, в 4-й – ($32,6 \pm 1,3$) года ($t = 0,83$; $p = 1,12$).

На четвертом этапе (4-я задача) анализировали и выявляли клинико-иммунологические особенности ПЦП у больных ВИЧ-инфекцией ($n = 286$). Критерии включения: возраст старше 18 лет, ВИЧ-инфекция, доказанная ПЦП (клинико-рентгенологически и методом ПЦР). 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. 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 – сочетание ПЦП с БП ($n = 76$), 3-я группа – сочетание ПЦП с туберкулезом легких ($n = 69$), 4-я группа – сочетание ПЦП с ЦМВ-пневмонией ($n = 9$). Средний возраст больных в 1-й группе составил ($35,1 \pm 1,4$) года, во 2-й группе – ($30,2 \pm 1,7$) года, в 3-й – ($33,8 \pm 1,7$) года, в 4-й – ($30,1 \pm 1,6$) года ($t = 1,682$; $p = 0,197$). По половому признаку отличия не выявлены ($\chi^2 = 0,926$; $p = 0,819$).

Пятым этапом (5-я задача) разработаны и внедрены модели персонифицированного прогнозирования характера течения и исхода ВИЧ-инфекции у пациентов с БП и ПЦП, а также проведена оценка их эффективности в практическом здравоохранении в открытом проспективном сравнительном исследовании. Критерии включения: возраст старше от 18 до 65 лет, ВИЧ-инфекция в сочетании с подтвержденной этиологией (бактериальной или пневмоцистной) пневмонией. 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.

Для оценки эффективности модели «Способ прогнозирования летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией старше 18 лет с внебольничной бактериальной пневмонией» приняли участие 116 больных ВИЧ-инфекцией с БП. Основная группа ($n = 58$) пациентов, у которых использовались разработанные модели прогноза ВИЧ-инфекции, а группа сравнения ($n = 58$) – без использования разработанных моделей. Средний возраст больных в 1-й группе ($35,6 \pm 1,5$) года, во 2-й группе – ($35,7 \pm 1,6$) года ($t = 0,09$; $p = 0,986$).

Для оценки эффективности модели «Способ прогнозирования летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией старше 18 лет с пневмоцистной пневмонией» были включены в исследование 72 больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП. Основная группа ($n = 36$) пациентов, у которых использовались разработанные модели прогноза ВИЧ-инфекции, группа сравнения ($n = 36$) – без использования разработанных моделей. Средний возраст больных в 1-й группе ($34,3 \pm 1,4$) года, во 2-й группе – ($33,2 \pm 1,2$) года ($t = 0,09$; $p = 0,994$).

В работе использовали эпидемиологические (сбор анамнеза в целом, уточнение и детализация по ВИЧ-инфекции, пути передачи, пристрастия к наркотическим препаратам, АРТ, посещению центра СПИД, наличию контактных лиц), клинические основные (опрос, осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация больного) и клинические дополнительные (рентгенологические данные, данные УЗИ, ЭКГ, ФБС) методы. Из лабораторных методов применяли данные ИФА (полуавтоматический иммуноферментный анализатор Multiskan FC со встроенным шейкером, планшетом на 96 лунок, спектральным диапазоном 340–850 нм. («Thermo Scientific», США) + антигена p24); системы «ErbaBLOT» (система для автоматизации различных вариантов иммуноблота и вестерн-блота, определения авидности с максимальным одновременным охватом 48 стрипов («Erba Lachema», Чехия), амплификатора для проведения количественной ПЦР РНК ВИЧ (CFX Opus 96 (Bio-Rad, США), гематологических анализаторов (ABACUS junior 18, Swelab Alfa, Mindray

BC-5150 и автоматического Hemolux19), анализаторов мочи (Dirui H 100, Urometer 720, CLINITEK Status+ (Siemens Healthcare Diagnostics, США) и Микролаб-600 (Фотометр биохимический специализированный ФБС-01-1). Для проведения биохимического анализа крови использовали: автоматический анализатор серии KONELAB PRIME 30 («Thermo Fisher Scientific Oy», Финляндия), полуавтоматический биохимический анализатор HumaLyzer 3000 с проточной кюветой и внешним термостатом (Human GmbH, Германия), анализатор электролитов Eazylyte plus (Medica, США), анализатор глюкозы и лактата Eco Twenty (Care Diagnostica, Германия), коагулометр HUMACLOT DUO («Human GmbH», Германия). Оценка иммунологического статуса больных ВИЧ-инфекцией проводили на базе БУЗОО «ЦПБСИЗ» проточным цитометром производства Beckman Coulter (США) и проточным цитофлуориметром Navios производства Beckman Coulter Life Sciences (США). Применяли оптический реакционный модуль CFX96 для системы ПЦР в реальном времени (компания Bio-Rad, США) 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» наборами реагентов «АмплиСенс»®.

Бактериологическое исследование мокроты начинали с первичной микроскопии, затем проводили первичный посев на 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*). Накапливали чистую культуру, изучали биологические свойства полученного микроорганизма и окончательно идентифицировали возбудитель. Степень колонизации и чувствительности к антибактериальным препаратам у *Str. viridans* определяли прибором AutoScan 4 Microscan (анализатор бактериологический полуавтоматический Beckman Coulter, США).

Гистологические, гистохимические и микробиологические методы

исследования проводились согласно общепринятым методикам. 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).

Расчитывался индекс коморбидности по методике М. Е. Charlson (1987).

Лечение внебольничной пневмонии проводилось согласно клиническим рекомендациям Российского респираторного общества «Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации» (2019), лечение ВИЧ-инфекции и лечение пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией – по федеральным клиническим рекомендациям «Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ» (2019).

Расчеты и графический анализ полученных данных проводился с использованием программ Microsoft Office, Excel стандартный 2010, 2016, Statistica 13.0 (англоязычная версия). Использовали методы описательной статистики. При сравнении качественных переменных применяли χ^2 Пирсона, при наличии наблюдаемых случаев ≤ 10 рассчитывали χ^2 с поправкой Йейтса, а если случаев было ≤ 5 – точный тест Фишера (ТТФ). При нормальном распределении применяли метод U-критерий Манна – Уитни (U) (для сравнения двух независимых выборок) и ранговый дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса (H) (для сравнения более 2 независимых групп). Проводился факторный дисперсионный анализ ANOVA, с оценкой критерия фишера (F), корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Создание моделей прогноза проводилось с использованием Random Forest, алгоритма CART (Classification and Regression Tree) с использованием пакета «caret». Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структура причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от стадии заболевания, наличия антиретровирусной терапии, с выделением основных этиологических факторов и долей

ко-инфекций на территории Омской области. В анализируемой когорте больных ВИЧ-инфекцией ($n = 1\,599$) на момент летального исхода в 2012 г. количество CD4+ лимфоцитов по Ме составило 300 кл/мкл (ДИ: 212; 578), в 2013 г. – 200 кл/мкл (ДИ: 18; 304), в 2014 г. – 88 кл/мкл (ДИ: 0; 304), в 2015 г. – 212 кл/мкл (ДИ: 84; 372). В 2016 г. и 2017 гг. уровень CD4+ лимфоцитов по Ме у умерших больных ВИЧ-инфекцией был 110 кл/мкл и 102 кл/мкл (ДИ: 36; 208 и 38; 212 соответственно) ($p < 0,001$, Н-критерий Краскела – Уоллиса). Уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ у умерших в период с 2012 по 2014 год составил 311 112, 364 756 и 221 486 копий/мл соответственно, в 2015 г. – по Ме 461 722 копий/мл, в 2016 и 2017 гг. – 507 881 и 720 831 копий РНК ВИЧ/мл ($p < 0,05$, Н-критерий Краскела – Уоллиса). В 2012 г. охват АРТ умерших ВИЧ-инфицированных составлял 6,8 %, а в 201 г. – 44,2 % ($p < 0,001$, χ^2). Однако большая доля больных (81,1 %) начала принимать АРТ в течение последнего года. За 6 лет увеличилась доля отказов от терапии с 10,3 % в 2012 г. до 28,2 % в 2017 г. ($p < 0,001$; χ^2). Клинико-патогенетические варианты ВИЧ-инфекции были следующими: 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-я клиническая стадия ВИЧ-инфекции: 52,1 %; 35,2 %; 20,8 %; 24,7 % соответственно ($p = 0,000$; χ^2). В последующие годы отмечалось резкое превалирование 4Б стадии – 46,6 % и 40,4 % в 2016 и в 2017 гг. соответственно ($p = 0,000$). Частота регистрации 4В стадии ВИЧ-инфекции увеличилась с 14,0 % до 31,2 % в 2016 г. ($p = 0,000$; χ^2).

Заболевания органов дыхания в структуре основного клинического диагноза занимали лидирующее место (1 005 случая – 62,9 %), доля которых за 6 лет увеличилась в 4,05 раза. Туберкулез легких был зарегистрирован в 682 случаях (67,9 %), в 2012 г. встречался у каждого третьего, в последующем – у каждого второго умершего ВИЧ-инфицированного ($p < 0,01$; χ^2). Количество случаев туберкулеза легких увеличилось в 7 раз. Пневмонии

занимали второе место в структуре заболеваний органов дыхания (314 случаев – 31,2 %). Отмечалось их увеличение в 1,6 раза. Бактериальная пневмония встречалась у 49,0 % (154 случая), пневмоцистная пневмония – у 12,1 % (38) (с последующим увеличением в последние два года ($p > 0,05$; χ^2), вирусная – у 2,2 % (7), микозная пневмония – у 2,9 % (9) умерших больных ВИЧ-инфекцией. Доля неуточненной пневмонии составила 30,6 % (96).

Этиологические и клинико-иммунологические особенности бактериальной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от наркологического анамнеза с выявлением предикторов неблагоприятного исхода. Вирусная нагрузка в группе больных ВИЧ-инфекцией, являющих ПИН, составляла по Me 64 550 копий РНК ВИЧ/мл, а в группе сравнения без наркологического анамнеза – 119 500 РНК ВИЧ копий/мл ($p = 0,019$; U). В 1-й группе уровень CD4+ лимфоцитов 226 кл/мкл, во 2-й группе – 84 кл/мкл ($p < 0,001$; U).

Согласно клинической классификации ВИЧ-инфекции, принятой в РФ, стадия вторичных проявлений ВИЧ-инфекции у больных 1-й группы наблюдалась у 57,0 %, во 2-й группе – у 86,9 % ($p = < 0,001$; χ^2). Поздняя стадия ВИЧ-инфекции (4В) установлена у 27,5 % пациентов без наркологического анамнеза ($p = 0,01$; χ^2).

Ко-морбидные состояния у больных ВИЧ-инфекцией с БП без наркологического анамнеза выявлены у 81,2 %, а в группе ПИН – у 100,0 % ($p < 0,001$; χ^2), у которых часто встречалось хроническое заболевание печени (ВГВ – 26,8 %; ВГС – 84,9 %; микст гепатит В + С – 18,6 %; токсический гепатит на фоне экзогенной интоксикации – 20,9 %). Индекс коморбидности Charlson у пациентов основной группы составил $9,3 \pm 1,4$; в группе сравнения – $7,9 \pm 0,3$ ($p = 0,039$; t).

При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки (ОГК) деструктивные изменения в виде наличия полостей распада в легочной ткани чаще регистрировались у пациентов 1-й группы (34,9 %) против 6,5 % группы сравнения ($p < 0,001$; χ^2). В общем анализе крови отмечалось снижение уровня

гемоглобина по Ме до 100,0–105,0 г/л у пациентов в сравниваемых группах ($p = 0,04$; U). У пациентов 1-й группы отмечено увеличение палочкоядерных нейтрофилов по Ме 7 % против 3 % группы сравнения ($p = 0,006$; U).

По результатам микробиологического исследования мокроты у больных ВИЧ-инфекцией с БП в группах сравнения всего выделено 134 штамма микроорганизмов – представителей различных таксономических групп. Из грамположительных микроорганизмов в 1-й группе больных ПИН ($n = 70$) преобладали: *St. aureus* (57,0 %) как моно возбудитель у 30 (34,9 %), так и в комбинации с другими микроорганизмами у 19 (22,1 %) больных ВИЧ-инфекцией. Из грамотрицательных микроорганизмов в этой группе больных выделяли *K. pneumoniae* у 4 (7,7 %), у 5 (5,8 %) – сочетанную бактериальную флору. У больных ВИЧ-инфекцией, не являющихся ПИН, с установленным возбудителем пневмонии ($n = 138$), чаще регистрировалась *K. pneumoniae* (21,0 %) как 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*). Альфа гемолитические стрептококки, представленные в нашем исследовании, *Srt. 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 ($p < 0,002$ с поправкой Йетсена; χ^2). 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 ($p = 0,918$ с поправкой Йетсена, χ^2)

Микробный пейзаж изученных биотопов был представлен, по существу, условно-патогенными микроорганизмами: в 54 (62,8 %) и в 42 (30,8 %) ($p < 0,001$; χ^2) в 1-й и 2-й группах сравнения соответственно. Микозно-бактериальный пейзаж наблюдался у 15 (17,4 %) и 26 (19,1 %) ($p = 0,754$; χ^2), а вирусно-бактериальный и вирусно-микозно-бактериальный – у 1 (1,2 %) и 11 (8,1 %) ($p = 0,027$; χ^2) больных ВИЧ-инфекцией в изученных группах.

Проведена оценка исхода у пациентов в группах сравнения в период ближайшего и отдаленного катамнеза после перенесенной БП. Благоприятным считался исход с положительной динамикой и отсутствием пациента в списках умерших в течение 2 лет. Летальный исход расценивался как смерть в течение 2 месяцев от момента госпитализации с БП, что связано с прогрессированием или осложнениями инфекций нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией. Так, летальный исход в течение 2 месяцев от момента регистрации БП на фоне ВИЧ-инфекции наблюдался у каждого четвертого ПИН – 28,2 % против 15,0 % во 2-й группе ($p = 0,034$; χ^2), в течение последующих 2 лет умерло 23,1 % пациентов в 1-й группе и 19,6 % – во 2-й группе обследования ($p > 0,05$). С помощью корреляционного анализа выявлено, что на развитие неблагоприятного исхода в течение первых двух месяцев от начала развития бактериальной ко-инфекции нижних дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных пациентов оказывали: наличие у больного токсического гепатита ($r = 0,546$; $p < 0,000$), цирроз печени независимо от наличия признаков портальной гипертензии ($r = 0,511$; $p < 0,000$), пристрастие к ПИН ($r = 0,2612$; $p = 0,002$), сочетание бактериальной флоры с вирусами или грибами в мокроте или БАЛ ($r = 0,2722$; $p = 0,001$), при этом как только в микробной ассоциации мокроты выявлялись вирусы, вероятность развития летального исхода увеличивалась ($r = 0,372$; $p < 0,000$).

При анализе длительного катамнеза на развитие неблагоприятного исхода в течение 2 лет от момента выписки из стационара по поводу БП 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 ($r = 0,502$; $p < 0,000$).

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. Проанализированы результаты микробиологического

исследования биологического материала в группе больных ВИЧ-инфекцией с БП (n = 684): мокроты в 619 (90,4 % ± 0,6 %), бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) – в 139 (20,3 % ± 0,5 %), плеврального экссудата – в 2 (0,3 % ± 0,2 %) образцах. Рост микрофлоры в мокроте не выявлен в 65 (9,5 % ± 0,8 %) случаях.

Грамположительные кокки зарегистрированы в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией с БП в 303 случаях (48,9 % ± 1,9 %). Рост *St. aureus* определялся в 77 (12,4 % ± 1,2 %) случаях, *St. epidermidis* – в 10⁶ КОЕ/мл у 2 (0,3 % ± 0,2 %), *St. haemolyticus* – в 10⁷ КОЕ/мл у 3 (0,5 % ± 0,2 %) больных. *Str. pyogenes* выделен в мокроте у 9 (1,5 % ± 0,5 %) больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний 4Б фазе прогрессирования на фоне отсутствия АРТ, *Str. pneumoniae* – в 19 (3,1 % ± 0,2 %) случаях.

В мокроте встречали грамотрицательную флору: *Pseudomonas aeruginosa* (3,2 % ± 0,7 %), *Enterococcus faecalis* (1,9 % ± 0,5 %), *Klebsiella pneumoniae* (7,1 % ± 1,0 %), *Escherichia coli* (1,1 % ± 0,4 %), *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris* и *Salmonella enteritidis* – в единичных случаях (0,3 % ± 0,2 %) больных ВИЧ-инфекцией, в стадии вторичных заболеваний 4А-4Б с внебольничной БП.

В бронхо альвеолярном лаваже (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 %), *E. coli* – у 11 (7,9 % ± 2,3 %), *St. Aureus* – у 48 (34,5 % ± 4,0 %), *Enterobacter cloacae* – у 12 (8,6 % ± 2,4 %) больных. *Str. viridans* сочетался с другой 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 %), грибово-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 %).

На выявление микробной флоры в мокроте, БАЛ, плевральном экссудате при проведении корреляционного анализа влияние оказывали ВИЧ-инфекция

в стадии вторичных заболеваний (4А, 4Б, 4В) (средняя сила $r = 0,588$; $p < 0,000$), курение ($r = 0,444$; $p < 0,000$) и уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ в крови (Ме 304 112 копий/мл $\pm$ 1 730,7 копий/мл) (умеренная сила $r = 0,267$; $p < 0,000$).

Учитывая частую регистрацию *Str. viridans* ($n = 193$) в мокроте больных ВИЧ-инфекцией с БП, было выделено 4 группы. На рентгенограмме ОГК в 1-й группе встречали двустороннее нижнедолевое (28,0 %) и полисегментарное (20,0 %) поражение легких. Во 2-й группе с изолированным выявлением *Str. viridans* встречалось нижнедолевое (правостороннее у 9,6 %, левостороннее – у 32,5 %, двустороннее – у 28,1 %), в 3-й группе определяли изменения в средней доле справа (26,3 %), слева в верхней доле (42,1 %) и двустороннее полисегментарное поражение (31,6 %). Гидроторакс встречали у каждого четвертого во 2-й и 3-й группах.

По данным иммунограммы, в 1-й группе количество CD4+ лимфоцитов составило по Ме 220 кл/мкл, во 2-й – 150 кл/мкл, в 3-й – по Ме 30 кл/мкл, а в 4-й группе – 180 кл/мкл ($p = 0,011$; Н). 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 ($p = 0,19$; Н). В 1-й группе больных у 68,0 % пациентов выявлялась 4 стадия вторичных заболеваний (4А – 28,0 %; 4Б – 16,0 %; 4В – 24,0 %), во 2-й группе – у 83,3 % (4А – 39,5 %; 4Б – 11,4 %; 4В – 32,5 %), в 3-й группе – у всех была стадия вторичных заболеваний (100,0 %), в 4-й группе без клинических проявлений пневмонии – у 77,1 % больных. Прием АРТ наблюдался у 40,0 % (10) в 1-й группе, у 7,0 % (8) – во 2-й группе. В других группах прием АРТ у пациентов отсутствовал в 100,0 % случаев ($p < 0,001$; χ^2).

Этиологически значимую концентрацию *Str. viridans* от 10^5 КОЕ/мл в 1-й группе отмечали у 19 (76,0 %), во 2-й группе – у 99 (86,8 %), в 3-й – у 17 (89,5 %), в 4-й группе без наличия признаков воспаления легочной ткани *Str. viridans* определяли в пределах незначимой или сомнительной концентрации ($p < 0,001$; χ^2).

С помощью дискриминантного анализа наиболее значимыми на рост

Str. viridans в мокроте более 10^5 КОЕ/мл в наших изучаемых группах оказали: регистрация в мокроте другой бактериальной (патогенной и/или условно-патогенной) флоры ($p < 0,000$, F-критерий), стадия ВИЧ-инфекции ($p < 0,000$; F-критерий), вирусная нагрузка РНК ВИЧ ($p = 0,011$; F-критерий) в крови пациентов и прием АРТ ($p < 0,000$; F-критерий).

Учитывая частый рост *Str. viridans* у больных ВИЧ-инфекцией оценивали устойчивость штаммов к антибактериальным средствам. Выявили наличие резистентности к пенициллину (2,5 %) и эритромицину (10,0 %). Отметили хорошую чувствительность ко всем представителям группы фторхинолонов (МПК₉₀ – 4 мг/л), цефотаксиму, цефтриаксону, цефепиму, фторхинолонам и ванкомицину.

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. В исследуемых группах уровень CD4+ лимфоцитов по Ме был менее 200 кл/мкл крови: в 1-й группе 36,7; во 2-й – 56,3; в 3-й – 44,8; в 4-й группе – 6,3 ($p < 0,000$; H). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) в 1-й группе составил 0,098; во 2-й – 0,13; в 3-й – 0,062; в 4-й группе – 0,021 ($p = 0,011$; H). 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 ($p = 0,000$; H). 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 ($p = 0,068$; χ^2). 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 у 16,7 % (22) и 2-й группах у 5,3 % (4). У всех оставшихся больных наблюдалась стадия 4В: в 1-й группе – у 83,3 % (110), во 2-й – у 94,7 % (72), в 3-й и 4-й группах 4В – в 100 % случаев ($p = 0,000$; χ^2).

Ухудшение самочувствия до госпитализации в стационар отмечалось у больных в 1-й группе по Ме в течение 19 дней, во 2-й – 10 дней, в 3-й –

29 дней, в 4-й – 44 дней ($p = 0,00$; H). При анализе жалоб наличие астено-вегетативного синдрома (слабость, недомогание, снижение или отсутствие аппетита, лихорадка выше 38°C), потеря веса в течение последних 6 месяцев, бронхитический синдром (кашель, одышка) наблюдали во всех группах обследования ($p > 0,05$). Проявления ДН были 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 %). При проведении общего анализа крови в группах сравнения выявлены умеренная анемия (по Me гемоглобин от 100,3 г/л в 3-й группе до 106,4 г/л в 1-й группе), увеличение СОЭ (по Me от 47,8 мм/час в 1-й группе до 53,5 мм/час в 3-й группе), отсутствие лейкоцитоза, лимфопения по Me от 5,5 % до 14,3 % ($p = 0,04$; H). В биохимическом клиническом анализе крови СРБ был увеличен во всех группах, с максимальными значениями по Me во 2-й (124,2 мг/л) и 3-й группах (64,8 мг/л) и с минимальным уровнем в 4-й группе (21,7 мг/л) больных ВИЧ-инфекцией ($p = 0,000$, H). Уровень прокальцитонина (ПКТ) в 1-й группе больных составил по Me 0,11 нг/мл, во 2-й – 0,21 нг/мл, в 3-й – 0,17 нг/мл, в 4-й – 0,08 нг/мл ($p < 0,000$; H). 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.

Летальный исход у пациентов с изолированной ПЦП наступил у 24 (18,2 %) больных, пациентов с сочетанием ПЦП и БП – у 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 %) ($p = 0,000$; χ^2).

При проведении корреляционного анализа на развитие неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП оказывали влияние сочетанное поражение легких ЦМВ-пневмонией и/или туберкулезом ($p = 0,000$; $r = -0,563$),

продолжительность возникновения жалоб на догоспитальном этапе ($p = 0,002$; $r = -0,1785$), снижение количества CD4+ лимфоцитов ($p = 0,000$; $r = 0,2597$), увеличение вирусной нагрузки РНК ВИЧ ($p = 0,000$; $r = -0,2464$), снижение ИРИ в крови ($p = 0,009$; $r = 0,1541$), поздние стадии ВИЧ-инфекции 4Б и 4В ($p = 0,014$; $r = -0,442$), явления тромбоцитопении ($p = 0,000$; $r = 0,653$), анемии ($p = 0,000$; $r = 0,2819$), эритропении ($p = 0,000$; $r = 0,2677$), лейкопении ($p = 0,000$; $r = 0,1815$) и гипопроотеинемии ($p = 0,002$; $r = 0,1835$), а также нормальный показатель СРБ ($p = 0,000$; $r = -0,3206$) и подавленный синтез ПКТ ($p = 0,001$; $r = -0,1988$) при поступлении в стационар.

Модели персонифицированного прогнозирования течения и исхода ВИЧ-инфекции у пациентов с бактериальной и пневмоцистной пневмонией с оценкой их эффективности в практическом здравоохранении. С помощью пакета программ машиной создано две модели исхода больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией (Рисунок 2). Для визуального восприятия модели представлены в графическом стиле. Схематическое шифрование микроорганизмов описано в таблица 1.

Таблица 1 – Схематическое шифрование выявленных этиологических микроорганизмов у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией

Шифр микроорганизма	Результат микробиологического исследования мокроты или бронхо альвеолярного лаважа
1	<i>St. 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>Str. pneumoniae</i>
5	<i>Str. группы viridans</i>
6	Гр+ флора
7	Гр– флора
8	Неуточненная микрофлора

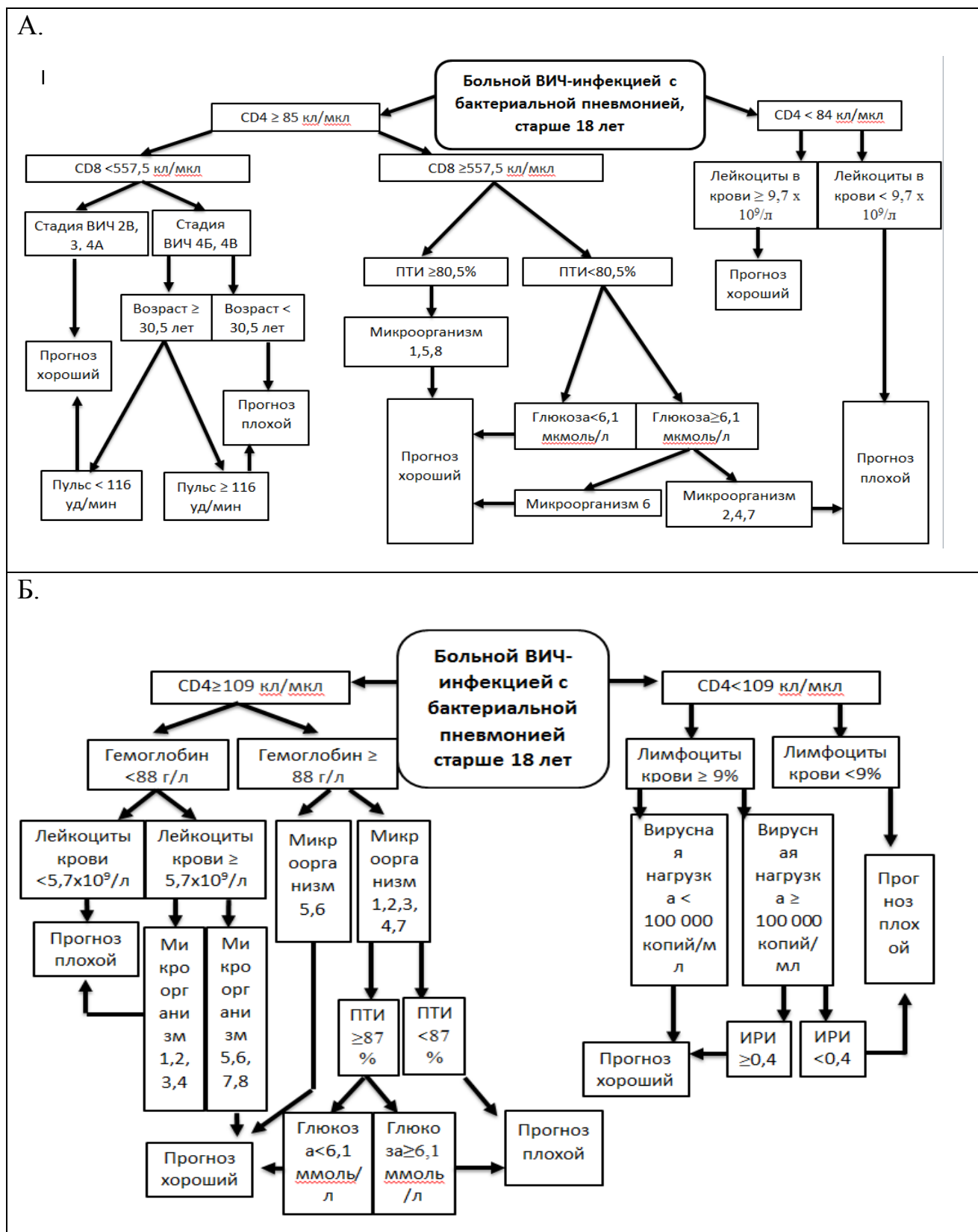


Рисунок 2 – Модель № 1 (А) и Модель № 2 (Б) прогноза исхода больного ВИЧ-инфекцией при развитии бактериальной пневмонии

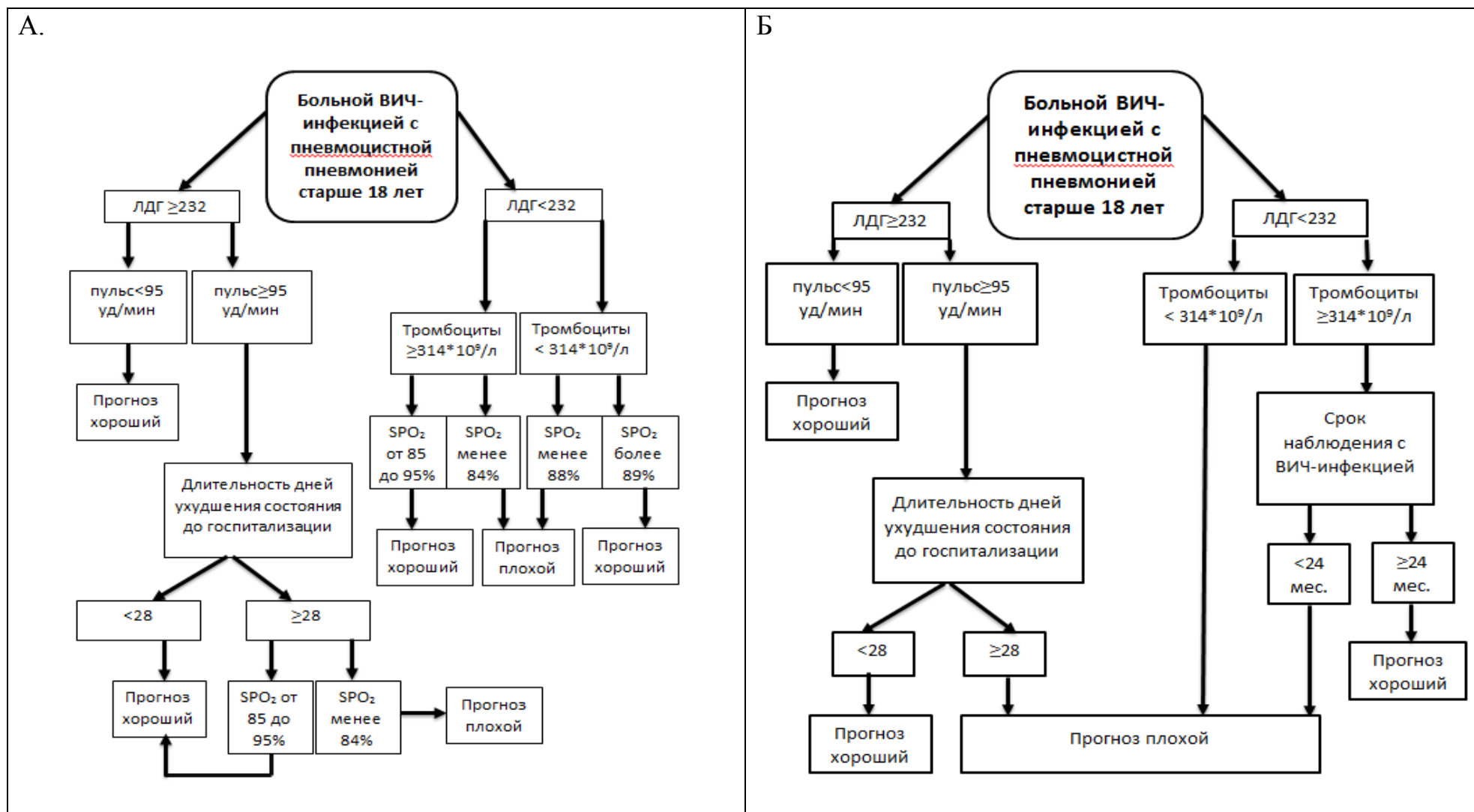


Рисунок 3 – Модель № 1 (А) и модель № 2 (Б) прогноза исхода больного ВИЧ-инфекцией при развитии пневмоцистной пневмонии

Оценка эффективности использования изобретения «Способ прогнозирования летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией с внебольничной бактериальной пневмонией» проводилась в основной группе больных ($n = 58$). При сравнении возраста, пола, характеристики внебольничной БП, клинической стадии ВИЧ-инфекции, сопутствующих заболеваний у больных в группах сравнения значимых отличий не выявлено.

Частым микроорганизмом, выявляемым у больных ВИЧ-инфекцией с БП, был *St. aureus* в виде монокультуры (39,7 % и 44,8 % в 1-й и 2-й группах) 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 ($p > 0,05$).

Всем больным ВИЧ-инфекцией назначена АРТ, без достоверных отличий.

Из 58 больных ВИЧ-инфекцией с БП основной группы благоприятный исход предполагался у 53,4 % (31), а соответственно, неблагоприятный – у 46,5 % (27) пациентов. При использовании моделей проводилась коррекция терапии, в результате у 22 (81,4 %) больных из группы риска по развитию летального исхода, исход был положительным, с увеличением длительности лечения в стационаре этих пациентов до 47 дней. В контрольной группе летальный исход зарегистрирован в 13 (22,4 %) случаях, против 5 (8,6 %) в основной группе (ТТФ = 0,044; $p < 0,05$).

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 6 месяцев. Оценивалась переносимость АРТ, комплаентность, изменение образа жизни, отказ от вредных привычек. Из 53 больных основной группы АРТ продолжили 50 (94,3 %), из 45 пациентов контрольной группы – 41 (91,1 %). Уровень CD4+ лимфоцитов за три месяца 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 БП показали точность до 96,5 %, с увеличением эффективности на 37,9 % ($p < 0,05$).

Оценка эффективности использования модели «Способ прогнозирования летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией» проводилась в основной группе больных ($n = 36$) (Рисунок 3). Достоверных отличий по полу, возрасту, клинической стадии ВИЧ-инфекции, клинической картине ПЦП, иммунологических показателях, результатах лабораторных обследований, уровня ДН и сатурации выявлено не было.

При подозрении на ПЦП немедленно начиналось лечение ко-тримоксазолом (триметоприм/сульфаметоксазол) из расчета по триметоприму: 15–20 мг/кг/сут. внутрь или внутривенно капельное введение в течение 21 дня. У больных с тяжелым течением назначался преднизолон 1 мг/кг 2 раза в сутки до 10 дней. Проводилась АРТ.

Из 36 пациентов благоприятный исход предполагался у 72,2 % (26), а неблагоприятный – у 27,8 % (10) пациентов. Согласно моделям проводилась коррекция лечения у 10 больных. Это позволило достичь благоприятного исхода у 8 (80,0 %) пациентов, с увеличением сроков лечения в стационаре до 56 дней. У больных в контрольной группе летальный исход был зарегистрирован в 8 (22,2 %) случаях против 2 (5,6 %) в основной группе (ТТФ = 0,049; $p < 0,05$).

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 9 месяцев с оценкой переносимости АРТ, комплаентности, изменения образа жизни, отказа от вредных привычек. Из 34 больных основной группы АРТ принимали 33 (97,1 %), из 28 пациентов контрольной группы – 26 (92,9 %). Уровень CD4+ лимфоцитов 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 – во 2-й группе ($t = 1,8$; $p > 0,05$).

Созданные модели прогноза развития неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с ПЦП показали точность до 96,6 % с увеличением эффективности на 22,2 % ($p < 0,05$).

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 %) (*Mycobacterium tuberculosis*, *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 моно пневмоцистозе составляла 18,2%, при пневмоцистозе и бактериальной пневмонии – 68,4%, в сочетании с туберкулезом легких – 81,1%, а с 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 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 БАЛ изолированного комменсала *Streptococcus gr. viridans* проводить определение резистентности

микроорганизма к антибактериальным препаратам с последующей коррекцией лечения.

5. Для контроля за эффективностью 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 врачей использовать созданные компьютерные прогностические модели для предупреждения неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной и пневмоцистной пневмонией.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 гг. / А. В. Мордык, **Л. В. Пузырева**, С. В. Ситникова, О. Г. Иванова // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 106–119.

2. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Омской области с 1996 по 2013 гг. / А. В. Мордык, С. В. Ситникова, **Л. В. Пузырёва**, В. В. Радул // **Медицинский альманах**. – 2014. – № 2 (32). – С. 62–64.

3. Мордык, А. В. Опыт применения противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией / А. В. Мордык, **Л. В. Пузырёва**, С. В. Ситникова // **Журнал инфектологии**. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 51–55.

4. Анализ ситуации по ведению беременных женщин с ВИЧ-инфекцией на территории Сибирского федерального округа за период с 2005 по 2013 год / А. В. Мордык, **Л. В. Пузырёва**, Е. С. Довгополук, Л. И. Левахина // **Медицинский альманах**. – 2015. – № 5. – С. 89–92.

5. Причины летального исхода у пациентов с воспалительными изменениями в легочной ткани при ВИЧ-инфекции / **Л. В. Пузырёва**,

А. Д. Сафонов, В. Д. Конченко [и др.] // **Крымский терапевтический журнал.** – 2016. – № 1 (28). – С. 66–70.

6. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 году / Е. С. Довгополук, **Л. В. Пузырёва**, А. Д. Сафонов [и др.] // **Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.** – 2016. – № 2. – С. 37–41.

7. Анализ причин летального исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией // **Л. В. Пузырёва**, А. Д. Сафонов, В. Д. Конченко [и др.] // **Забайкальский медицинский вестник.** – 2016. – № 2. – С. 29–32.

8. **Пузырева, Л. В.** Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее / **Л. В. Пузырева**, А. Д. Сафонов // **Инфекция и иммунитет.** – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 103–108.

9. **Пузырева, Л. В.** Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции // **Л. В. Пузырёва**, А. Д. Сафонов, А. В. Мордык // **Журнал инфектологии.** – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 17–25.

10. **Пузырева, Л. В.** Особенности пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных лиц / **Л. В. Пузырёва**, А. Д. Сафонов, А. В. Мордык // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2016. – № 3. – С. 489–495.

11. Характеристика летальных исходов при ВИЧ-инфекции в зависимости от гендерной принадлежности пациентов / **Л. В. Пузырёва**, А. Д. Сафонов, О. И. Назарова [и др.] // **Медицинский альманах.** – 2016. – № 3 (43). – С. 96–99.

12. **Пузырева, Л. В.** Инфекции, вызванные вирусом Эпштейна-Барра, у ВИЧ-инфицированных пациентов (обзор) / **Л. В. Пузырёва**, А. Д. Сафонов // **Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.** – 2016. – № 6. – С. 108–116.

13. Основные клинические причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных в Омской области в 2012-2015 годах / **Л. В. Пузырёва**, А. Д. Сафонов, О. И. Назарова [и др.] // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.** – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 59–64.

14. Валиева, Д. И. Мультифокальная лейкоэнцефалопатия у ВИЧ-инфицированных пациентов / Д. И. Валиева, **Л. В. Пузырёва** // **Крымский терапевтический журнал**. – 2017. – № 2. – С. 50–54.
15. Случай клебсиеллезной пневмонии у больного ВИЧ-инфекцией / **Л. В. Пузырёва**, А. В. Мордык, В. В. Антропова [и др.] // **Инфекционные болезни**. – 2017. – Т. 15, № 1. – С. 61–67.
16. **Пузырева, Л. В.** Сепсис у ВИЧ-инфицированных пациентов / **Л. В. Пузырёва**, В. Д. Конченко, Л. М. Далабаева // **Инфекция и иммунитет**. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 251–258.
17. **Пузырева, Л. В.** Изучение тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных / **Л. В. Пузырёва**, А. Д. Сафонов // **Врач**. – 2017. – № 4. – С. 22–25.
18. **Пузырева, Л. В.** Ангиогенный молниеносный сепсис при ВИЧ-инфекции / **Л. В. Пузырёва**, В. Д. Конченко, Л. М. Далабаева // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 72–78.
19. Анализ летальности ВИЧ-инфицированных больных в Сибирском федеральном округе / Г. А. Калачева, Е. С. Довгополук, Л. И. Левахина, **Л. В. Пузырёва** // **Медицинский альманах**. – 2017. – № 4 (49). – С. 110–113.
20. Влияние ВИЧ-инфекции и гендерных различий на формирование летальности пациентов противотуберкулезного стационара / **Л. В. Пузырёва**, А. В. Мордык, С. А. Руденко [и др.] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 30–35.
21. Гипердиагностика туберкулеза у пациента с ВИЧ-инфекцией, лимфомой и пневмоцистной пневмонией / **Л. В. Пузырёва**, А. В. Мордык, В. В. Антропова [и др.] // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 41–46.
22. Полиорганное специфическое поражение на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / И. В. Леонов, **Л. В. Пузырева**, А. В. Мордык [и др.] // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2017. – № 4. – С. 111–117.

23. Анализ инфекций нижних дыхательных путей с исследованием микробного пейзажа материала у ВИЧ-инфицированных пациентов / **Л. В. Пузырёва**, Л. А. Родькина, А. В. Мордык [и др.] // **Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии**. – 2018. – № 1. – С. 76–85.
24. Заболевания органов дыхания в структуре летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов на территории Омской области / **Л. В. Пузырёва**, О. И. Назарова, Е. С. Довгополук [и др.] // **Иммунопатология, аллергология, инфектология**. – 2018. – № 3. – С. 19–27.
25. Бозоян, А. А. Особенности бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных / А. А. Бозоян, **Л. В. Пузырева** // **Крымский терапевтический журнал**. – 2019. – № 2. – С. 28–33.
26. Соматическая и инфекционная патология как причина летальных исходов при ВИЧ-инфекции / **Л. В. Пузырёва**, О. И. Назарова, А. В. Мордык [и др.] // **Врач**. – 2020. – Т. 31, № 2. – С. 18–23.
27. Клинико-иммунологические характеристики бактериальных пневмоний на фоне ВИЧ-инфекции в зависимости от наличия или отсутствия активной наркотической зависимости / **Л. В. Пузырева**, А. В. Мордык, М. А. Панева // **Инфекция и иммунитет**. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 775–781.
28. Опыт иммунизации ВИЧ-инфицированных детей против пневмококковой инфекции и гриппа / О. И. Назарова, Е. А. Алле, **Л. В. Пузырёва** [и др.] // **Эпидемиология и вакцинопрофилактика**. – 2020. – Т. 19 (4). – С. 74–81.
29. Мониторинг оппортунистической микрофлоры при вторичных инфекциях органов дыхания ВИЧ-инфицированных пациентов / **Л. В. Пузырева**, А. В. Мордык, Л. А. Родькина [и др.] // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 60–66.
30. Чувствительность *Streptococcus* группы *viridans* к антибактериальным препаратам у ВИЧ-инфицированных пациентов с заболеваниями органов дыхания / **Л. В. Пузырева**, А. В. Мордык,

Л. А. Родькина [и др.] // **Инфекция и иммунитет.** – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 371–376.

31. Нозологическая структура респираторных заболеваний с выделением доли ВИЧ-позитивных пациентов в пульмонологическом отделении больницы / И. И. Дубровская, **Л. В. Пузырева, О. А. Янина** [и др.] // **Туберкулез и болезни легких.** – 2021 – 99 (3). – С. 23–28.

32. **Свидетельство о регистрации базы данных RU 2020620667.** Эпидемиологические, социальные, клинические, лабораторные (общие клинические, иммунологические, микробиологические, серологические), рентгенологические характеристики ВИЧ-инфицированных пациентов, с развившейся бактериальной и грибковой (пневмоцистной) ко-инфекцией респираторной системы. № 2020620481; заявл. 20.03.2020; зарегистрир. 10.04.2020; опубл. 10.04.2020 / Л. В. Пузырева, А. В. Мордык; правообладатель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации // **Бюллетень «Программы для ЭВМ, базы данных и топологии интегральных микросхем».** – 2020. – № 4. – 1 с.

33. Вклад ВИЧ-инфекции в развитие эпидемической ситуации по туберкулезу на территории региона Западной Сибири / **Л. В. Пузырева,** А. В. Мордык, М. П. Татаринцева, С. Н. Руднева // **Дальневосточный медицинский журнал.** – 2017. – № 4. – С. 36–40.

34. Барышникова, Д. В. Особенности цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Д. В. Барышникова, **Л. В. Пузырева,** А. В. Мордык // **Медицинский альянс.** – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 17–21.

35. Влияние *Streptococcus viridans* на развитие ко-инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов / **Л. В. Пузырёва,** А. В. Мордык, И. Я. Извекова [и др.] // **Journal of Siberian Medical Sciences.** – 2019. – № 3. – С. 4–15.

36. Пузырева, Л. В. Бактериальные пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов / Л. В. Пузырева, А. В. Мордык, Н. В. Овсянников // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 92–98.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CART	– Classification and Regression Tree
АРТ	– антиретровирусная терапия
БАЛ	– бронхоальвеолярный лаваж
БП	– бактериальная пневмония
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ДДМ	– диско-диффузный метод
ДИ	– доверительный интервал
ИФА	– иммуноферментный анализ
КОЕ	– колониеобразующие единицы
КТ ОГК	– компьютерная томография
ЛЖВ	– лица, живущие с ВИЧ-инфекцией
МБТ	– микобактерия туберкулеза
Me	– медиана
ОГК	– органы грудной клетки
ПИН	– потребители инъекционных наркотиков
ППВ23	– 23 валентная пневмококковая конъюгированная вакцина
ППВ13	– 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина
ПЦП	– пневмоцистная пневмония
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФБС	– фибробронхоскопия
ЦМВ	– цитомегаловирусная инфекция
ТТФ	– точный тест Фишера
ЭВМ	– электро-вычислительная машина
ЭКГ	– электрокардиография
ЭХОКГ	– эхокардиография