

На правах рукописи

ГЕРАСИМОВ ЛЕВ НИКОЛАЕВИЧ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-
ИНФЕКЦИИ С ИНТЕНСИВНОСТЬЮ СИСТЕМНОГО
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

14.01.16 - фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук.

Москва 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» и в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Туберкулезная больница имени А.Е.Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы».

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Комиссарова Оксана Геннадьевна

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы

Официальные оппоненты: Челнокова Ольга Германовна, доктор мед. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фтизиатрии

Старшинова А.А., доктор мед. наук, ФГБУ "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделом фтизиатрии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «12» февраля 2019 года в 15.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2, www.critub.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2018 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Туберкулез является одним из наиболее часто встречающихся вторичных заболеваний среди ВИЧ-инфицированных пациентов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2016 году в мире зарегистрировано 1,03 миллиона новых случаев заболевания туберкулезом среди ВИЧ - позитивных людей. В этом же году около 374 000 человек умерли от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза [168]. Последние годы в Российской Федерации (РФ) отмечается рост заболеваемости туберкулезом (ТБ) среди людей с ВИЧ-инфекцией. Если в 2009 году заболеваемость туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в РФ составляла 5,7 на 100 тысяч населения, то в 2016 году этот показатель вырос до 9,9 на 100 тысяч населения. В это же время, распространенность туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных выросла с 13,5 до 25,0 на 100 тысяч населения [47].

Важная роль в течении и исходах туберкулезного процесса принадлежит реактивности организма больного, которая представляет собой способность отвечать на воздействие повреждающего агента комплексом защитных реакций, составляющих суть системного воспалительного ответа (СВО). Выраженность СВО может сильно варьировать в зависимости от особенностей течения туберкулезного процесса [22,141]. Важным компонентом СВО является синтез и высвобождение в кровь комплекса белков - реактантов острой фазы (РОФ), которые обладают конкретными защитными функциями [16,156]. Другим неотъемлемым компонентом системного воспалительного ответа является нутритивная недостаточность. В результате преобладания катаболических процессов в белковом обмене у больных туберкулезом легких развивается состояние белково-энергетической (нутривной) недостаточности. В этих условиях из-за дефицита субстрата синтез белков, обладающих транспортными функциями, в том числе альбумина и транстиретина, отодвигается на второй план [1,22].

В литературе имеются единичные и фрагментарные работы, посвященные изучению системного воспалительного ответа у больных

туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, и в основном посвящены изучению уровня С-реактивного белка (СРБ) [70,114]. Комплексное изучение лабораторных проявлений СВО у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции до сих пор не проводилось. Между тем, изучение клинико-рентгенологических особенностей туберкулеза во взаимосвязи с лабораторными проявлениями системного воспалительного ответа у больных с ВИЧ-инфекцией, имеющих иммуносупрессию различной степени выраженности, представляет большой интерес поскольку позволит расширить представление о состоянии системы неспецифической защиты организма у данной категории пациентов. Кроме того, понимание закономерностей течения воспалительных процессов позволит выбрать аргументированную тактику патогенетического лечения.

Степень разработанности исследования. К настоящему времени комплексное исследование лабораторных проявлений системного воспалительного ответа проводилось только у пациентов с туберкулезом легких [16,22]. У больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, такие исследования не проводились. Между тем у данной категории больных, имеющих иммуносупрессию различной степени выраженности, системный воспалительный ответ может иметь свои особенности. В этой связи изучение изменения уровня реактантов острой фазы во взаимосвязи с маркерами нутритивной недостаточности позволит понять закономерности функционирования систем неспецифической защиты у данной категории пациентов. Эти соображения определили актуальность выбранной темы и послужили основанием для планирования настоящего исследования.

Цель исследования: повышение эффективности комплексного лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции путем изучения клинических особенностей течения процесса во взаимосвязи с проявлениями системного воспалительного ответа и разработки методов коррекции выявленных изменений.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-рентгенологические и лабораторные особенности течения туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и без ВИЧ-инфекции.
2. Изучить лабораторные проявления системного воспалительного ответа по показателям комплекса реактантов острой фазы и маркерам нутритивной недостаточности у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и без ВИЧ-инфекции.
3. Изучить лабораторные проявления системного воспалительного ответа у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при разной выраженности иммуносупрессии.
4. Сравнить эффективность лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и без ВИЧ-инфекции.
5. Оценить динамику показателей системного воспалительного ответа в процессе лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при разной эффективности комплексного лечения.
6. Изучить влияние специализированного лечебного питания на нутритивный статус и на эффективность комплексного лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Научная новизна.

Впервые изучены в сравнительном аспекте проявления системного воспалительного ответа по показателям реактантов острой фазы (С-реактивного белка, α_1 -антитрипсина, гаптоглобина и фибриногена) у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и без ВИЧ-инфекции.

Впервые изучены в сравнительном аспекте маркеры нутритивной недостаточности (индекс массы тела, уровень транстретина, альбумина и общего белка) у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и без ВИЧ-инфекции.

Впервые изучены проявления системного воспалительного ответа у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при разной выраженности иммуносупрессии.

Впервые изучена динамика изменений показателей системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности в процессе лечения у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции в зависимости от эффективности лечения.

Впервые изучено влияние специализированного диетического питания на нутритивный статус и на эффективность комплексного лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Теоретическая и практическая значимость.

Было установлено, что у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции имел место выраженный системный воспалительный ответ, о чем свидетельствовало значительное повышение содержания С-реактивного белка (СРБ), α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) и гаптоглобина (ГГ). При этом повышение уровня фибриногена (Ф) у больных данной категории не наблюдалось. Кроме того, у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции была выявлена нутритивная недостаточность, о чем свидетельствовало достоверное снижение индекса массы тела (ИМТ), уровня транстретина (ТТР) и альбумина (А).

Все эти изменения играли самостоятельную роль в течении туберкулезного процесса и создавали неблагоприятный фон для протекания репаративных процессов.

Разработанный и внедренный метод применения специализированного диетического питания позволил нивелировать выявленные нарушения, улучшить белково-энергетическую обеспеченность организма и повысить эффективность лечения туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Наиболее информативными показателями для оценки выраженности туберкулезного воспаления на поздних стадиях ВИЧ-инфекции явились

определение уровня СРБ и α_1 -АТ. Наиболее чувствительным маркером состояния нутритивного статуса оказался уровень транстретина в сыворотке крови.

Методология и методы диссертационного исследования.

Для решения поставленных в работе задач обследованы 347 пациентов, которые были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 224 больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, во вторую группу – 123 больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Проводился комплекс специальных исследований, направленных на решение поставленных в работе задач. Выраженность СВО оценивали по содержанию в сыворотке крови С-реактивного белка, α_1 -антитрисина, гаптоглобина и фибриногена. Для оценки состояния белково-энергетической обеспеченности организма рассчитывали индекс массы тела, определяли в сыворотке крови содержание общего белка, транстретина и альбумина. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Excel. Учитывались результаты с уровнем статистической надежности ($p < 0,05$).

Положения, выносимые на защиту

Системный воспалительный ответ был наиболее выражен у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции по сравнению с больными без ВИЧ-инфекцией, о чем свидетельствовали наиболее высокие значения реактантов острой фазы (С-реактивного белка, α_1 -антитрисина и гаптоглобина) и наиболее низкие значения маркеров нутритивного статуса (индекса массы тела, уровня транстретина и альбумина в сыворотке крови).

Выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции увеличивалась со снижением количества СД4⁺ клеток и повышением вирусной нагрузки ВИЧ.

При наличии ВИЧ-инфекции наиболее выраженные проявления системного воспалительного ответа наблюдались у больных фиброзно-

кавернозным туберкулезом легких и туберкулезом множественных локализаций, с распадом в легочной ткани и бактериовыделением с МЛУ/ШЛУ МБТ, при снижении количества CD4⁺ клеток менее $0,05 \times 10^9/\text{л}$ и повышении вирусной нагрузки ВИЧ более 500 000 копий/мл.

Включение в комплексное лечение больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции в качестве патогенетической терапии специализированного лечебного питания позволило значительно улучшить белково-энергетическую обеспеченность организма и повысить эффективность лечения.

Степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и апробация полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается объемом клинико-рентгенологических и лабораторных исследований у 347 пациентов, использованием современных методов диагностики, соответствующих поставленной цели и задачам исследования, а также применением соответствующих методов статистического анализа. Разработан и внедрен научно-обоснованный патогенетический метод лечения с применением специализированного лечебного питания у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании отделов фтизиатрии, хирургии, патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, иммунологии, а также детско-подросткового и клинико-диагностического отделов ФГБНУ «ЦНИИТ».

Основные положения диссертации представлены на конференциях и конгрессах: VIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием, 28–30 марта 2016, Москва; ERS International congress, 3–7 сентября 2016, Лондон, Великобритания; IX Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием, 27–29 марта 2017, Москва; окружная научно-практическая образовательная конференция «Современные технологии

комплексной медицинской помощи больным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: реализация, развитие, резервы», 2017, Екатеринбург; X Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием, 26–28 февраля 2018, Москва; окружная научно-практическая образовательная конференция «Туберкулез, ВИЧ и сочетанные инфекции: профилактика, диагностика, лечение», 10-11 апреля 2018, Екатеринбург.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле и шифру специальности 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки) паспорта специальностей научных работников. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности - пунктам 1, 2, 3.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела фтизиатрии и лаборатории биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ», в стационарных отделениях ГБУЗ «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы», а также в лекционном материале в процессе последипломного обучения клинических ординаторов, на циклах повышения квалификации в Учебном центре ЦНИИТ.

Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от выбора темы исследования, постановки задач, их реализации до обобщения и обсуждения полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрении в практику. Автором лично проведен сбор и обработка теоретического и клиничко-лабораторного материала и дано научное обоснование выводов. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Публикации

Основные положения диссертационной работы отражены в 11 опубликованных работах, в том числе 2 работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

Диссертационная работа является фрагментом исследования НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» «Особенности системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией» (уникальный номер 0515-2016-0029), выполняемой в отделе патоморфологии, клеточной биологии и биохимии.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 3-х глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 169 источников, в том числе 112 иностранных. Диссертация иллюстрирована 3 рисунками и документирована 69 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Для решения поставленных в работе задач обследованы 347 пациентов, которые были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 224 больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ), во вторую – 123 пациента с туберкулезом без ВИЧ-инфекции (ТБ).

Из исследования исключались пациенты, имеющие сопутствующие онкологические заболевания и сахарный диабет, а также беременные женщины.

При поступлении в стационар всех пациентов обследовали с использованием клиничко-рентгенологических и лабораторных методов исследования. Методы исследования включали рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерную томографию органов грудной клетки, микроскопический анализ мокроты на МБТ, бактериологический анализ мокроты на МБТ, определение лекарственной чувствительности МБТ, клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови.

Помимо этого, всем больным проводился комплекс специальных исследований, направленных на решение поставленных в работе задач. Оценку проявлений системного воспалительного ответа у обследованных больных проводили комплексно - по показателям реактантов острой фазы и признакам белково-энергетической недостаточности. Выраженность СВО оценивали по содержанию в сыворотке крови СРБ, α_1 -АТ, ГГ и Ф. Уровень СРБ, α_1 -АТ и ГГ определяли иммунотурбидиметрическим методом, а Ф – клоттинговым методом. Для оценки состояния белково-энергетической обеспеченности организма рассчитывали индекс массы тела каждого больного, определяли в сыворотке крови содержание общего белка, транстретина и альбумина. Мониторинг и оценка тяжести белково-энергетической недостаточности организма проводились по принятой в международной практике пятибалльной шкале «Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений, Версия 4.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [79]. Согласно этим критериям нарушение нутритивного статуса легкой степени выраженности (I степень) протекает бессимптомно, уровень альбумина снижен до 30 г/л и ИМТ не изменен. При умеренно выраженном нарушении нутритивного статуса уровень альбумина снижается от 30 до 20 г/л, в тяжелых случаях – менее 20 г/л. При тяжелых

нарушениях нутритивного статуса уровень транстретина составляет менее 10 мг/дл [Fuhrman M.P. et al.,2004].

Исследование проводили при поступлении больных в клинику и затем через 3 и 6 месяцев лечения.

Химиотерапию (ХТ) проводили в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией. Высокоактивную антиретровирусную терапию проводили по показаниям.

Статистическая обработка результатов проведенного исследования была реализована с помощью пакета программ Excel. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневывборочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Оценку взаимосвязей изучаемых показателей системного воспалительного ответа проводили путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена, величину которого считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты исследования клинико-рентгенологических и лабораторных проявлений туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией и без нее показали, что наличие ВИЧ-инфекции оказывало существенное влияние на все аспекты течения туберкулёза. При сравнительном анализе было установлено, что туберкулёз у больных с ВИЧ-инфекцией чаще наблюдался у мужчин по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции (соответственно 76,8% и 56,1%; $p < 0,01$). Возраст больных в обеих группах в подавляющем большинстве случаев составил менее 40 лет. Вместе с тем, в группе больных с ВИЧ-инфекцией большинство составили пациенты в возрасте от 30 до 39 лет (соответственно 53,3% и 15,2%; $p < 0,01$), а среди пациентов без ВИЧ-инфекции большинство составили лица от 20 до 29 лет (соответственно 52,0% и 30,1%; p

<0,01). Сравнительный анализ клинических форм туберкулеза легких показал, что в группе больных с ВИЧ-инфекцией чаще наблюдался диссеминированный туберкулеза легких (соответственно 44,2% и 4,9%; $p < 0,01$). Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) и туберкулез множественных локализаций (ТМЛ) наблюдались только у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. У больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции достоверно чаще наблюдались инфильтративный (соответственно 48,8% и 16,1%; $p < 0,01$) и фиброзно-кавернозный (соответственно 33,3% и 4,9%; $p < 0,01$) туберкулез легких. Туберкулемы легких наблюдались только у пациентов без ВИЧ-инфекции. Статистически значимых различий по частоте встречаемости очагового туберкулёза и казеозной пневмонии не было выявлено, данные формы заболевания в обеих группах встречались в единичных случаях.

Распад в легочной ткани и бактериовыделение у пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдались достоверно реже по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (распад соответственно 18,3% и 76,4%; $p < 0,01$ и бактериовыделение соответственно 34,8 и 58,5%; $p < 0,01$). Анализ спектра лекарственной устойчивости МБТ показал, что в обеих группах превалировали больные, выделяющие МЛУ/ШЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам (соответственно 62,8% и 58,4%). Сравнительный анализ показал, что туберкулезная интоксикация резкой степени выраженности достоверно чаще наблюдалась у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (соответственно 24,1% и 9,8%; $p < 0,01$).

Результаты проведенных исследований показали, что у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией имел место системный воспалительный ответ, о чем свидетельствовало значительное повышение содержания реактантов острой фазы (СРБ, α_1 -АТ и ГГ) и ускорение СОЭ (табл. 1).

Таблица 1 - Средние значения и разброс показателей РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и без нее ($M \pm m$ и амплитуда).

Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы	
		ТБ/ВИЧ n=224	ТБ n=123
		1	2
СРБ, мг/л	≤ 3	$53,1 \pm 3,7^*$	$38,0 \pm 2,1^*$ $p_{1-2} < 0,01$
α_1 -АТ, г/л	$1,55 \pm 0,02$	$3,22 \pm 0,05^*$	$2,21 \pm 0,06^*$ $p_{1-2} < 0,01$
ГГ, г/л	$0,77 \pm 0,05$	$1,98 \pm 0,06^*$	$1,62 \pm 0,09^*$ $p_{1-2} < 0,01$
Ф, г/л	$3,15 \pm 0,13$	$3,27 \pm 0,05$	$4,45 \pm 0,1^*$ $p_{1-2} < 0,01$
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	$6,5 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,2$	$8,96 \pm 0,21^*$ $p_{1-2} < 0,01$
СОЭ, мм/час	$8,5 \pm 0,22$	$42,7 \pm 1,13^*$	$27,7 \pm 1,27^*$ $p_{1-2} < 0,01$

* - различия с нормой достоверны

Повышение уровней СРБ, α_1 -АТ и ГГ при развитии туберкулезного процесса у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией относится к защитным реакциям организма. Значительное повышение концентрации СРБ обеспечивало связывание экзогенных патогенов (бактериальных токсинов, микробных тел и т.д.). Повышение содержания в крови α_1 -АТ свидетельствовало о наличии выраженной протеолитической агрессии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией. Рост уровня гаптоглобина также являлся проявлением защитной реакции. Вместе с тем, повышение содержания Ф не было характерным для больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Вероятно, отсутствие повышения уровня Ф у подавляющего большинства больных являлось одним из механизмов нарушения формирования отграничения очагов туберкулезного воспаления у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией.

Выраженность системного воспалительного ответа была взаимосвязана, как с особенностями течения туберкулезного процесса (с формой туберкулеза, распространенностью туберкулезного процесса в легком, наличием распада в

легочной ткани, наличием бактериовыделения с МЛУ/ШЛУ МБТ, а также выраженностью туберкулезной интоксикации), так с проявлениями ВИЧ-инфекции (выраженностью иммуносупрессии и уровнем вирусной нагрузки ВИЧ). Было установлено, что наиболее выраженный системный воспалительный ответ наблюдался у больных с фиброзно-кавернозным (СРБ - $79,6 \pm 6,8$ мг/л при норме < 3 мг/л; $p < 0,01$) и диссеминированным туберкулезом легких (СРБ - $57,7 \pm 5,9$ мг/л при норме < 3 мг/л; $p < 0,01$), а также у больных туберкулезом множественных локализаций (СРБ - $53,2 \pm 7,4$ мг/л при норме < 3 мг/л; $p < 0,01$), при наличии распада в легочной ткани (α_1 -АТ - $3,57 \pm 0,19$ г/л при норме $1,55 \pm 0,02$ г/л; $p < 0,01$) и бактериовыделении (ГГ - $2,48 \pm 0,12$ г/л при норме $1,55 \pm 0,02$ г/л; $p < 0,01$), а также при наличии резко выраженной туберкулезной интоксикации. Кроме того, сравнительный анализ показал, что выраженность системного воспалительного ответа нарастала с увеличением выраженности иммунного дефицита (табл.2).

Таблица 2 - Показатели РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией при разной выраженности иммуносупрессии ($M \pm m$).

№ п/п	Группы исследования	n	Показатели и ед. измерения				
			СРБ, мг/л	α_1 -АТ, г/л	ГГ, г/л	Ф, г/л	СОЭ, мм/час
1	Здоровые	49	≤ 3	$1,55 \pm 0,02$	$0,77 \pm 0,05$	$3,15 \pm 0,13$	$8,5 \pm 0,22$
2	СД4 ⁺ более $0,5 \times 10^9$ /л	37	$50,0 \pm 3,2^*$	$2,59 \pm 0,07^*$	$1,58 \pm 0,04^*$	$2,71 \pm 0,12$	$36,6 \pm 2,8^*$
3	СД4 ⁺ 0,35- $0,5 \times 10^9$ /л	82	$41,3 \pm 6,3^*$	$2,65 \pm 0,12^*$	$1,72 \pm 0,14^*$	$3,12 \pm 0,21$	$35,6 \pm 2,0^*$
4	СД4 ⁺ 0,2- $0,35 \times 10^9$ /л	43	$53,8 \pm 4,5^*$	$2,9 \pm 0,11^*$ $p_{2-4} < 0,05$	$1,95 \pm 0,12^*$ $p_{2-4} < 0,01$	$3,21 \pm 0,1$ $p_{2-4} < 0,01$	$42,4 \pm 2,1^*$ $p_{3-4} < 0,05$
5	СД4 ⁺ 0,2- $0,05 \times 10^9$ /л	20	$59,0 \pm 3,5^*$ $p_{3-5} < 0,02$	$3,29 \pm 0,08^*$ $p_{2,3,4-5} < 0,01$	$2,1 \pm 0,11^*$ $p_{2-5} < 0,01$ $p_{3-5} < 0,05$	$3,28 \pm 0,14$ $p_{2-5} < 0,01$	$42,5 \pm 2,1^*$ $p_{3-5} < 0,05$
6	СД4 ⁺ менее $0,05 \times 10^9$ /л	42	$83,5 \pm 5,2^*$ $p_{2,3,4,5-6} < 0,01$	$3,68 \pm 0,11^*$ $p_{2,3,4,5-6} < 0,01$	$2,41 \pm 0,13^*$ $p_{2,3,4-6} < 0,01$	$3,92 \pm 0,11^*$ $p_{2,3,4,5-6} < 0,01$	$52,5 \pm 3,2^*$ $p_{2,3,4,5-6} < 0,01$

* - различия с нормой достоверны

О наличии взаимосвязи между количеством CD4⁺ клеток и выраженности системного воспалительного ответа свидетельствовали также обратные корреляционные связи между показателями РОФ и количеством CD4⁺ клеток. Также было установлено, что наиболее выраженная системная воспалительная реакция наблюдалась при наличии вирусной нагрузки ВИЧ более 100 000 копий/мл.

Анализ результатов исследования нутритивного статуса показал, что у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, имела место белково-энергетическая недостаточность в виде снижения ИМТ ($20,0 \pm 0,18$ кг/м² при норме $21,7 \pm 0,3$ кг/м²; $p < 0,01$), транстиретина ($13,8 \pm 0,54$ мг/дл. при норме $33,4 \pm 1,08$ мг/дл.; $p < 0,01$) и альбумина ($33,0 \pm 0,44$ г/л при норме $41,0 \pm 0,7$ г/л; $p < 0,01$) при нормальных значениях общего белка. Сравнительный анализ показал, что выраженность нутритивной недостаточности у этой категории пациентов была значительно больше по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции, о чем свидетельствовало более значительное снижение уровня транстиретина ($13,8 \pm 0,54$ мг/дл. и $26,6 \pm 0,8$ мг/дл.; $p < 0,01$) и альбумина ($33,0 \pm 0,44$ г/л и $37,0 \pm 0,4$ г/л; $p < 0,01$) в сыворотке крови. Тяжелая и умеренно выраженная нутритивная недостаточность (по STCAE) достоверно чаще наблюдалась у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией.

Выраженность белково-энергетической недостаточности организма у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, была взаимосвязана с одной стороны с особенностями течения туберкулезного процесса, а другой - с течением ВИЧ-инфекции. Наиболее значительное снижение нутритивного статуса наблюдалось у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ТТР - $11,7 \pm 0,7$ мг/дл. при норме $33,4 \pm 1,08$ мг/дл.; $p < 0,01$) и туберкулезом множественных локализаций (А - $33,2 \pm 1,7$ г/л при норме $41,0 \pm 0,7$ г/л; $p < 0,01$), с выраженной туберкулезной интоксикацией, с распадом в легочной ткани (ТТР - $11,3 \pm 1,1$ мг/дл при норме $33,4 \pm 1,08$ мг/дл.; $p < 0,01$) и бактериовыделением (ТТР - $10,3 \pm 0,73$ мг/дл при норме $33,4 \pm 1,08$ мг/дл.; $p < 0,01$). Кроме того, было установлено, что наиболее выраженное снижение

белково-энергетической обеспеченности организма выявлялось при снижении количества $CD4^+$ клеток менее $0,35 \times 10^9/\text{л}$ (табл.3) и вирусной нагрузке ВИЧ – более 500 000 копий/мл.

Таблица 3 - Показатели нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, при разном количестве $CD4^+$ клеток ($M \pm m$).

№ п/п	Группы исследования	n	Показатели и ед. измерения			
			ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	Общий белок, г/л	Транстиретин, мг/дл	A, г/л
1	Здоровые	-	$21,7 \pm 0,3$	$75,0 \pm 1,0$	$33,4 \pm 1,08$	$41,0 \pm 0,7$
2	$CD4^+$ более $0,5 \times 10^9/\text{л}$	37	$20,9 \pm 0,6$	$79,0 \pm 1,4^*$	$15,3 \pm 0,9^*$	$39,9 \pm 0,8$
3	$CD4^+ = 0,35 - 0,5 \times 10^9/\text{л}$	82	$19,8 \pm 0,3^*$	$80,0 \pm 3,3$	$13,0 \pm 1,4^*$	$35,5 \pm 1,9^*$
4	$CD4^+ = 0,2 - 0,35 \times 10^9/\text{л}$	43	$20,2 \pm 0,4^*$	$79,0 \pm 0,8^*$	$12,7 \pm 0,8^*$ $p_{2-4} < 0,05$	$35,0 \pm 0,9^*$ $p_{2-4} < 0,01$
5	$CD4^+ = 0,2 - 0,05 \times 10^9/\text{л}$	20	$19,7 \pm 0,4^*$	$75,0 \pm 1,6$ $p_{4-5} < 0,05$	$12,9 \pm 0,7^*$ $p_{2-5} < 0,01$	$36,6 \pm 0,6^*$ $p_{2-5} < 0,01$
6	$CD4^+$ менее $0,05 \times 10^9/\text{л}$	42	$19,1 \pm 0,8^*$	$74,0 \pm 2,3$	$12,7 \pm 1,1^*$	$34,3 \pm 1,9^*$

* - различия с нормой достоверны

Корреляционный анализ выявил наличие обратной связи между показателями системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, что свидетельствует о том, что организм, отвечая на стресс системной воспалительной реакцией, усиливает синтез защитных РОФ и отодвигает на второй план синтез висцеральных белков, отвечающих за процессы жизнеобеспечения.

Динамику показателей РОФ и нутритивного статуса изучали через 3 и 6 месяцев лечения у 179 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (из 224 человек 35 – умерли, 10 – выбыли до 6 месяцев лечения). У 157 из них (1-я группа) к исходу 6 месяцев лечение оказалось эффективным: отмечалась положительная рентгенологическая динамика (полное или значительное рассасывание инфильтративных изменений), значительно уменьшились или были устранены клинические проявления синдрома

интоксикации (отсутствовали жалобы на слабость, утомляемость, повышение температуры тела, снижение аппетита, потерю массы тела и потливость). Также у больных, имеющих бактериовыделение, наблюдалась негативация мокроты. У 22 больных (2-я группа) лечение расценивали как неэффективное поскольку отсутствовала положительная рентгенологическая динамика или наблюдалось нарастание объема патологических изменений в легких, а у больных с бактериовыделением не произошло негативации мокроты. Вместе с тем, на фоне комплексного лечения субъективное состояние больных несколько улучшилось и клинические проявления интоксикации частично нивелировались. Проведенный анализ показал, что динамика показателей системного воспалительного ответа и нутритивного статуса была тесно взаимосвязана с эффективностью лечения. Было установлено, что через 3 месяца лечения при эффективной ХТ у пациентов отмечалось значительное и достоверное снижение содержания РОФ (СРБ, α_1 -АТ, ГГ) и показателя СОЭ. Через 6 месяцев лечения происходило дальнейшее снижение уровня СРБ и нормализация показателей α_1 -АТ, ГГ и СОЭ. У больных с неэффективным лечением показатели системного воспалительного ответа через 3 и 6 месяцев лечения также снижались, однако, темпы уменьшения проявлений системного воспаления значительно уступали таковым у больных с эффективным лечением. Через 6 месяцев лечения у этой категории пациентов содержание СРБ, α_1 -АТ, ГГ, а также СОЭ было значительно выше по сравнению как с нормой, так и показателями у больных с эффективным лечением. В процессе лечения содержание Ф существенно не изменялось в обеих группах и на протяжении всего периода наблюдения достоверно не отличалось от нормы. Отсутствие роста Ф в условиях системного воспаления могло стать фактором, тормозящим процессы отграничения очага воспаления и дальнейшего заживления.

Анализ динамики показателей нутритивного статуса показал, что через 3 месяца ХТ у больных с эффективным лечением наблюдались признаки улучшения белково-энергетической обеспеченности: нормализовался ИМТ,

общий белок находился в пределах вариантов нормы, альбумин никакой динамики не претерпевал, уровень транстиретина повышался, но был достоверно ниже по сравнению с нормой. Через 6 месяцев лечения наблюдалось значительное уменьшение белково-энергетической недостаточности (ИМТ и уровень альбумина нормализовались). Однако, нутритивная недостаточность в принципе носила достаточно устойчивый характер, о чем свидетельствовали достоверно низкие по сравнению с нормой значения транстиретина, хотя по сравнению с исходным показателем его уровень значительно вырос. У больных с неэффективным лечением показатели нутритивного статуса (ИМТ, А, ТТР) не претерпевали существенных изменений.

Результаты проведенных исследований показали, что эффективность лечения по прекращению бактериовыделения в группе больных ТБ/ВИЧ через 3 месяца лечения была достоверно ниже по сравнению с больными в группе ТБ (соответственно 57,4% и 75,9%; $p < 0,05$). Через 6 месяцев лечения эта разница нивелировалась и по этому показателю группы достоверно не различались (соответственно 79,6% и 89,8%). По показателю закрытия полостей распада эффективность лечения как через 3, так и через 6 месяцев лечения в группе больных ТБ/ВИЧ была достоверно ниже по сравнению с больными ТБ.

Определенный вклад в снижение эффективности лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции вносит выявленная нами нутритивная недостаточность. Известно, что снижение нутритивного статуса может вызывать нарушение двух основных механизмов элиминации микроорганизмов в организме – фагоцитоза и системы комплемента [Maglione P.J. et al., 2007, de Valliere S. et al., 2005]. Кроме того, снижение белково-энергетической обеспеченности организма создает неблагоприятный фон для протекания репаративных процессов, являющихся основным механизмом заживления [Комиссарова О.Г. и соавт., 2013]. Поэтому мы допускали, что применение специализированного лечебного питания «Нутриэн Стандарт»

окажет положительный эффект при лечении больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. «Нутриэн Стандарт» является сбалансированной смесью для лечебного питания, которая обеспечивает эффективную коррекцию белково-энергетических потребностей организма. Показанием для назначения лечебного питания явилось снижение белково-энергетической обеспеченности.

В исследование вошли 99 больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией. Больных разделили на две группы. В первую группу вошли 58 пациентов, которые с целью коррекции нарушений нутритивного статуса получали специализированное лечебное питание. Группу сравнения составили 41 пациент, в лечении которых не использовали «Нутриэн Стандарт». Сравниваемые группы по полу, возрасту, формам туберкулеза, по наличию деструкции в легочной ткани и бактериовыделения были сопоставимы. «Нутриэн Стандарт» включали в схему лечения через 1 месяц лечения пациентам, которым был развернут полный режим химиотерапии. Больные получали препарат в дозе в среднем 170 г (сухого продукта) в сутки (700 мл готовой смеси) перорально в течение двух недель ежедневно. Переносимость препарата у всех больных была удовлетворительной.

Было установлено, что средние значения ИМТ, общего белка, транстиретина и альбумина до начала лечения в обеих группах были достоверно ниже по сравнению с нормой. Достоверных различий между сравниваемыми группами по показателям нутритивного статуса до начала лечения не наблюдалось. Через 3 месяца комплексного лечения у больных, получавших специализированное лечебное питание показатель ИМТ и уровень общего белка в сыворотке крови, выросли и достигли нормальных значений. Средние значения транстиретина и альбумина в сыворотке крови значительно и достоверно повысились по сравнению с исходными данными, но были достоверно ниже по сравнению с нормальными значениями. У пациентов, не получавших препарат, существенных сдвигов в показателях белково-энергетической обеспеченности организма не наблюдалось.

Анализ эффективности лечения обследованных больных показал, что через 3 месяца комплексного лечения в группе больных, получавших специализированное лечебное питание прекращения бактериовыделения, удалось добиться в $65,9 \pm 6,9\%$, а в группе сравнения - в $41,5 \pm 8,8\%$ случаев ($p < 0,05$) (рис.1). Через 6 месяцев лечения прекращение бактериовыделения в группе пациентов, получавших «Нутриэн Стандарт» наблюдалось в $85,1 \pm 5,1\%$, а в группе сравнения - в $78,0 \pm 6,4\%$ случаев. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение специализированного лечебного питания позволяет добиться прекращения бактериовыделения в более короткие сроки. Сопоставление эффективности лечения в сравниваемых группах больных по динамике полостей распада в легочной ткани показало, что через 6 месяцев комплексного лечения в группе больных с применением «Нутриэн Стандарт» закрытие полостей распада наблюдалось в $60,0 \pm 9,7\%$, а в группе сравнения – в $50,0 \pm 12,5\%$ случаев.

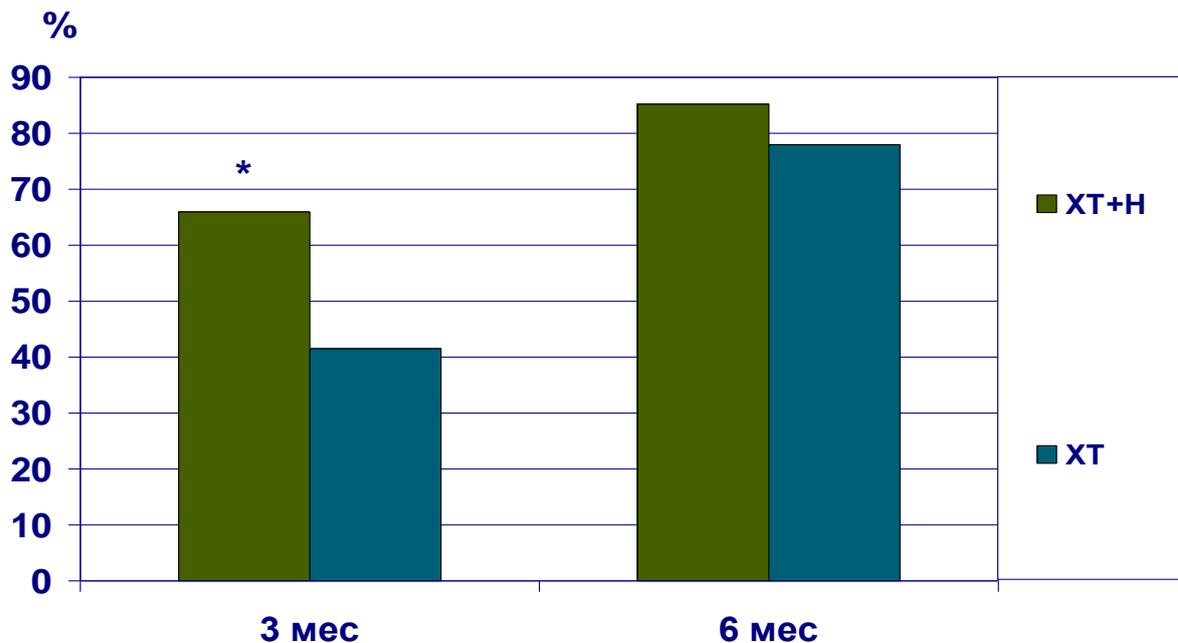


Рисунок 1. Прекращение бактериовыделения (по посеву мокроты) у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при сочетании химиотерапии со специализированным лечебным питанием и без нее.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-рентгенологические и лабораторные проявления туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции отличались от больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции: туберкулез чаще выявлялся у мужчин (соответственно 76,8% и 56,1%; $p < 0,01$), в возрасте 30-39 лет (соответственно 56,3% и 30,1%; $p < 0,01$), в виде диссеминированного туберкулеза легких (соответственно 44,8% и 4,9%; $p < 0,01$) и туберкулеза множественных локализаций (соответственно 25,4% и 0%; $p < 0,01$), без распада в легочной ткани (соответственно 18,3% и 76,4%; $p < 0,01$) и без бактериовыделения (соответственно 34,8% и 58,5%; $p < 0,01$).
2. У больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции наблюдался наиболее выраженный системный воспалительный ответ, о чем свидетельствовали достоверно высокие значения СРБ ($55,5 \pm 7,7$ и $21,5 \pm 4,6$ мг/л; $p < 0,01$, при норме ≤ 3 мг/л), α_1 -антитрипсина ($3,25 \pm 0,09$ и $2,25 \pm 0,08$ г/л; $p < 0,01$, при норме $1,55 \pm 0,02$ г/л) и гаптоглобина ($2,08 \pm 0,08$ и $1,67 \pm 0,12$ г/л; $p < 0,01$, при норме $0,77 \pm 0,05$ г/л). При этом повышение уровня фибриногена не было характерным для больных с ВИЧ-инфекцией ($3,18 \pm 0,09$ г/л и $4,32 \pm 0,12$ г/л; $p < 0,01$, при норме $3,15 \pm 0,13$ г/л).
3. Выраженность системного воспалительного ответа увеличивалась со снижением количества СД4⁺ клеток и повышением вирусной нагрузки ВИЧ. Наиболее высокие значения реактантов острой фазы наблюдались при снижении количества СД4⁺ клеток менее $0,05 \times 10^9$ /л и повышении вирусной нагрузки ВИЧ более 100 000 копий/мл.
4. У больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции наблюдалась наиболее выраженная нутритивная недостаточность, о чем свидетельствовали достоверно низкие значения ИМТ ($20,3 \pm 0,17$ и $20,9 \pm 0,12$; $p < 0,01$, при норме $21,7 \pm 0,3$ кг/м²),

уровня транстиретиона ($13,8 \pm 0,54$ и $26,6 \pm 0,8$ мг/дл; $p < 0,01$, при норме $33,4 \pm 1,08$ мг/дл) и альбумина ($34,4 \pm 0,84$ и $37,7 \pm 1,2$; $p < 0,01$, при норме $41,0 \pm 0,7$ г/л; $p < 0,01$).

5. Нутритивная недостаточность увеличивалась со снижением количества CD4⁺ клеток и повышением вирусной нагрузки ВИЧ. Наиболее значительное снижение нутритивного статуса наблюдалось при количестве CD4⁺ клеток менее $0,05 \times 10^9$ /л и повышении вирусной нагрузки ВИЧ более 500 000 копий/мл.
6. Эффективность лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, была ниже по сравнению с больными туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции: частота прекращения бактериовыделения через 3 месяца лечения составила соответственно 57,4% и 75,9% ($p < 0,05$), а через 6 месяцев лечения – 79,6% и 89,9%. Закрывания полостей распада в легких удалось добиться в группе больных с ВИЧ-инфекцией в 45,1%, а в группе больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции – в 63,0% случаев ($p < 0,01$).
7. При эффективном лечении больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции уменьшилась выраженность системного воспалительного ответа и улучшилась белково-энергетическая обеспеченность, что проявилось значительным снижением уровня С-реактивного белка (до лечения - $68,8 \pm 5,4$ мг/л, через 3 месяца лечения – $25,2 \pm 4,3$ мг/л, через 6 месяцев лечения – $12,2 \pm 4,3$ мг/л; $p_{1,2-3} < 0,01$) и α_1 -антитрипсина (до лечения - $3,19 \pm 0,08$ г/л, через 3 месяца лечения – $2,18 \pm 0,1$ г/л, через 6 месяцев лечения – $1,81 \pm 0,07$ г/л; $p_{1,2-3} < 0,01$) и гаптоглобина (до лечения - $1,86 \pm 0,1$ г/л, через 3 месяца лечения – $1,27 \pm 0,07$ г/л, через 6 месяцев лечения – $0,95 \pm 0,08$ г/л; $p_{1,2-3} < 0,01$), вместе с повышением уровня альбумина (до лечения - $35,7 \pm 1,1$ г/л, через 3 месяца лечения – $37,9 \pm 1,3$ г/л, через 6 месяцев лечения – $42,3 \pm 0,6$; $p_{1,2-3} < 0,01$) и транстиретиона (до лечения –

14,6±0,9 мг/дл, через 3 месяца лечения – 17,6±0,8 мг/дл, через 6 месяцев лечения – 23,5±1,2 мг/дл; $p_{1,2-3} < 0,01$).

8. Включение в комплексную терапию больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции специализированного лечебного питания позволило значительно улучшить белково-энергетическую обеспеченность организма и повысить эффективность лечения туберкулеза по прекращению бактериовыделения (соответственно 65,9% и 41,5%; $p < 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки выраженности системного воспалительного ответа у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции рекомендуется использовать определение в сыворотке крови уровня С-реактивного белка и α_1 -антитрипсина.
2. Для оценки выраженности нутритивной недостаточности у больных туберкулезом легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции рекомендуется использовать наряду с ИМТ и определением уровня альбумина исследование содержания транстретина в сыворотке крови.
3. Для улучшения белково-энергетической обеспеченности организма и повышения эффективности лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции рекомендуется применение специализированного лечебного питания «Нутриэн Стандарт» в дозе в дозе 170 г (сухого продукта) в сутки (700 мл готовой смеси) перорально в течение двух недель ежедневно.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Абдуллаев, Р.Ю. Маркеры системного воспалительного ответа у больных туберкулезом легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией при разной выраженности иммунного дефицита /Р.Ю. Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, Л.Н.Герасимов //Материалы IX Ежегодного

- Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием – М.,2017. - С.3.
2. Комиссарова, О.Г. Особенности системного воспалительного ответа у больных туберкулезом легких, сочетанного с поздними стадиями ВИЧ-инфекции /О.Г.Комиссарова, Р.Ю.Абдуллаев, Л.Н.Герасимов //Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием – М.,2017. – С.131.
 3. Абдуллаев, Р.Ю. Уровень острофазных белков крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией /Р.Ю.Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, Л.Н.Герасимов //Фтизиатрия и пульмонология – 2017- №2. – С.78-79.
 4. Абдуллаев, Р.Ю. Выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией / Р.Ю. Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, Л.Н.Герасимов //Туберкулез и болезни легких -2017- №6. – С.36-40. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-6-36-40.
 5. Герасимов Л.Н. Показатели системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, легких с ВИЧ-инфекцией /Л.Н. Герасимов, Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова //Лабораторная служба – 2017. - Т.6, №3. – С.78-79.
 6. Абдуллаев, Р.Ю. Реактанты острой фазы у больных туберкулезом легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией /Р.Ю.Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, Л.Н.Герасимов //XXVII национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса – Спб., 2017. - С.149-150.
 7. Абдуллаев, Р.Ю. Системный воспалительный ответ у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией /Р.Ю.Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, Л.Н.Герасимов //Врач. - 2017. - №11.- С. 52-55.
 8. Абдуллаев, Р.Ю. Показатели системного воспалительного ответа у больных туберкулезом легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией при разной степени вирусной нагрузки /Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова, Л.Н. Герасимов //Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием – М.,2018 – С.3.
 9. Абдуллаев, Р.Ю. Показатели нутритивной недостаточности у больных туберкулезом, сочетанного в ВИЧ-инфекцией и без нее /Р.Ю. Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, Л.Н.Герасимов //Фтизиатрия и пульмонология – 2018- №1. – С.64-65.
 - 10.Абдуллаев, Р.Ю. Показатели нутритивной недостаточности у больных туберкулезом, сочетанного в ВИЧ-инфекцией и без нее /Р.Ю.Абдуллаев, О.Г. Комиссарова, Л.Н. Герасимов //Фтизиатрия и пульмонология – 2018- №1. – С.64-65.

11. Комиссарова, О.Г. Выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией /О.Г.Комиссарова, Р.Ю. Абдуллаев, Герасимов Л.Н. //Фтизиатрия и пульмонология – 2018- №1. – С.72-73.
12. Abdullaev, R. Biomarkers of systemic inflammatory response in patients with tuberculosis, combined with HIV infection /Abdullaev R., Komissarova O., Gerasimov L. //Eur Respir J.- 2016. – v.48, Suppl.60 N [PA2710].

Список сокращений

А	- альбумин
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ТБ/ВИЧ	- туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией
ГГ	гаптоглобин
ИМТ	- индекс массы тела
МБТ	- микобактерии туберкулеза
МЛУ	- множественная лекарственная устойчивость
ОБ	- общий белок
РОФ	- реактанты острой фазы
РФ	- Российская Федерация
СВО	- системный воспалительный ответ
СРБ	- С - реактивный белок
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
ТБ	- туберкулез
ТВГЛУ	- туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
ТМЛ	- туберкулез множественных локализаций
ТТР	- транстиретин
Ф	- фибриноген
ШЛУ	- широкая лекарственная устойчивость
α_1 -АТ	- α_1 - антитрипсин
СТСАЕ	- Common Terminology Criteria for Adverse Events