

На правах рукописи

ПОЛЯКОВ АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И ВНУТРИВЕННОГО
ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-
ИНФЕКЦИИ**

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, профессор **Демихова Ольга Владимировна**

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **Оприщенко Сергей Анатольевич**

Официальные оппоненты:

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фтизиатрии

Клевно Надежда Ивановна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник детско-подростковой лаборатории

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 25 декабря 2018 г. в 13.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 001.052.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2.

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время Российская Федерация входит в первую десятку стран по числу больных ВИЧ-инфекцией [Беляева В.В., Адигамов М.М., 2016]. За период 2012-2016гг. кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан РФ непрерывно растет и составляет 720 803, 800 531, 907 607 и 1 007 827 человек соответственно [Покровский В.В., 2015; Шахгильдян В.И., 2016]. Распространение ВИЧ-инфекции в Российской Федерации является одной из причин напряженной эпидемиологической ситуации по туберкулезу в стране [Бабаева И.Ю., Демихова О.В., Кравченко А.В., 2010; Корнилова З.Х., Луконина И.В., Алексеева Л.П., 2010]. По данным ЦНИИОИЗ МЗ РФ в России ежегодно растет заболеваемость и распространенность больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией: 2009 г. – 4,4; 2014 г. – 7,4; 2015 г. – 8,2, 2009 г. – 10,2; 2014 г. – 17,5; 2015 г. – 19,7 на 100 000 населения соответственно. Среди больных туберкулезом, состоявших на диспансерном учете в 2014 и 2015 гг., 12,7% и 15,2% больных имели ВИЧ-инфекцию, соответственно [Нечаева О.Б., 2015; Чумаченко Г.В., 2016].

По мере углубления поражения системы иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных развиваются вторичные заболевания, которые включают в себя как оппортунистические, так и другие болезни инфекционной и неинфекционной природы, оказывающие существенное влияние на показатель смертности при ВИЧ-инфекции [Бабаева И.Ю., 2008, Vackus L.I., Boothroyd D.V., Phillips B.R., 2010, Фролова О.П., 2013].

Степень разработанности исследования

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции довольно часто развивается туберкулез, по поводу чего пациентам проводят длительные курсы противотуберкулезной и антиретровирусной терапии [Алексеева Л.П., 2008; Корнилова З.Х., 2010]. Туберкулезная интоксикация, лекарственные взаимодействия между большим количеством назначаемых препаратов и имеющийся иммунодефицит приводят к нарушению обменных процессов, развитию токсико – аллергических реакций, печеночной и почечной недостаточности, нарушению функции многих органов и систем [Carr, A., 2009; Баласанянц Г.С.; 2011, Мишина А.В, 2012]. Большое значение, помимо общеизвестных методов дезинтоксикационной, антигистаминной и общеукрепляющей терапии, приобретают экстракорпоральная гемокоррекция (плазмаферез) (ПА) и внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) [Добкин В.Г., 1996; Багиров М.А., 1993, Лозовская М.Э., 2006, Коссий Ю.Е., 2010; Титюхина М.В., 2012; Карпина Н.Л., 2014]. Эти методы позволяют эффективно и в короткий срок осуществлять коррекцию нарушений гемостаза, купировать нежелательные явления противотуберкулезной

и антиретровирусной терапии, интоксикационный синдром и повысить, тем самым, эффективность комплексного лечения. В настоящее время в РФ накоплен небольшой опыт по применению ПА и ВЛОК у больных с впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Поэтому изучение показаний к применению, клинической и лабораторной эффективности, а также влияния на иммунный статус плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови у больных с ТБ/ВИЧ-инфекцией имеет несомненную актуальность.

Цель исследования. Повысить эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции посредством применения плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови.

Задачи исследования:

1. Изучить социальный статус больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и их приверженность к лечению.
2. Изучить клинические особенности впервые выявленного туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ – инфекции.
3. Определить показания к применению плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови у пациентов впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.
4. Изучить эффективность и безопасность комплексного лечения больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с применением ПА и ВЛОК.
5. Изучить влияние плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови на CD4-лимфоциты и вирусную нагрузку у больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.
6. Разработать алгоритм применения ПА и ВЛОК в комплексном лечении больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Научная новизна исследования

Впервые установлено, что применение в комплексном лечении больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови безопасно и способствует повышению эффективности лечения: снижению интоксикационного синдрома, прекращению бактериовыделения, закрытию полостей распада.

Впервые доказано, что применение ПА и ВЛОК в комплексном лечении больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции позволяет улучшить переносимость противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов, купировать

развивающиеся нежелательные явления, что способствует улучшению иммунологических показателей: повышению CD4-лимфоцитов и снижению вирусной нагрузки.

Впервые разработан научно – обоснованный алгоритм применения плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены показания и внедрены оптимальные методики применения плазмафереза и ВЛОК в комплексной терапии больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Разработанный алгоритм применения плазмафереза и ВЛОК в комплексном лечении больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции позволит своевременно корректировать развитие нежелательных явлений, улучшить переносимость противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов, повысить эффективность лечения туберкулеза, стабилизировать иммунный статус.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа представляет собой исследование, в котором решается задача повышения качества медицинской помощи пациентам, больным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции за счет разработки новых диагностических и лечебных подходов.

Объектом исследования являются больные с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Предметом исследования послужили клинические, рентгенологические, микробиологические, молекулярно-генетические, иммунологические показатели больных с разными вариантами течения заболевания. Гипотеза исследования предполагает разный характер клинических и иммунологических изменений при комплексном лечении впервые выявленного туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Для решения поставленных задач были использованы эмпирические методы (наблюдение, описание) и универсальные методы научного познания (анализ, синтез).

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции применение ПА безопасно и позволяет купировать развивающиеся нежелательные явления, улучшить переносимость противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов, повысить эффективность лечения туберкулеза.
2. У больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции применение ВЛОК безопасно и позволяет купировать симптомы интоксикации, способствует ускорению прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада.

3. Разработанный научно-обоснованный алгоритм комплексного лечения больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с применением ПА и ВЛОК способствует улучшению иммунологических показателей: повышению CD4 - лимфоцитов и снижению вирусной нагрузки у этой категории больных.

Степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объемом проведенного исследования, использованием методик, адекватным поставленным задачам с применением современных методов статистического анализа. Научные вводы обоснованы, вытекают из поставленных задач. Достоверность первичных материалов подтверждена и не вызывает сомнения.

Апробация работы

Результаты работы обсуждались и были одобрены на IX съезде фтизиатров России (Москва, 2011г.), XXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013 г.), на Российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва, 2014г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом» (Москва, 2018 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру и формуле специальности: 14.01.16 «Фтизиатрия». Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 2,4 области исследования паспорта специальности «Фтизиатрия» (медицинские науки).

Внедрение в практику результатов исследования

Материалы диссертационного исследования используются в практике Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения г. Москвы», учебно-педагогического процесса ФГБНУ «Центральный научно – исследовательский институт туберкулеза».

Личный вклад автора

Автором лично проведено клинико - инструментальное обследование исследуемых пациентов, анализ клинико-лабораторных данных, лечение (плазмаферез и внутривенное лазерное облучение крови), создание базы данных, а также статистическая обработка, анализ

результатов исследования, подготовка материала для публикаций, оформление диссертации и автореферата.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 – в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертации.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 175 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 196 источников, из которых 88 отечественных и 108 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 73 таблицами, 4 рисунками, 8 фотографиями с рентгенограмми.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинического материала и методы исследования

Клинический материал был набран на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения г. Москвы».

Для решения поставленных задач в исследование были включены 101 пациент, которые проходили обследование и лечение по поводу впервые выявленного туберкулеза органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ – инфекции (4Б,4В). Исследуемые пациенты были разделены на две группы. 1-ую группу (основную) составили пациенты, которым проводили комплексное лечение с использованием ПА и ВЛОК (n=60). Больные 1-ой группы были разделены на 2 подгруппы: 1а подгруппа - 30 пациентов, которые получали ПТТ и АРТ в сочетании с ПА; 1б подгруппа – 30 пациентов, которые получали ПТТ и АРТ в сочетании с ВЛОК. Во 2-ую группу (сравнения) включили пациентов, которые получали только ПТТ и АРТ (n=41).

В соответствии с поставленными целью и задачами было проведено обследование пациентов с применением общеклинических и специальных методов.

Клинико – анамнестический этап исследования больных проводили с помощью разработанной нами единой карты учета, что позволило унифицировать полученные результаты. Оценивали сроки выявления, длительность течения, стадию развития ВИЧ-инфекции, наличие и частоту сопутствующих оппортунистических инфекций, сроки начала приема АРТ, регулярность приема, количество и наименование применяемых АРВ–

препаратов, побочные эффекты и эффективность их коррекции, сроки выявления туберкулеза легких и других локализаций, регулярность приема, количество и наименование применяемых ПТП; побочные эффекты и эффективность их купирования.

При поступлении в клинику всем больным проводили общее обследование: оценку физического состояния, соотношения роста и массы тела (ИМТ), определение группы крови и резус-фактора, РПГА с антигеном бледной трепонемы, HBSAg, a-HCV, исследование сыворотки крови на наличие антител к ВИЧ-инфекции, клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование функции печени и поджелудочной железы, изучение системы гемостаза, ЭКГ, функциональное исследование легких, бронхоскопию, фиброэзофагогастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование брюшной полости, при наличии показаний - плевральной полости, полости малого таза, консультацию психиатра-нарколога, рентгено-томографическое исследование органов дыхания, микробиологическое и молекулярно – генетическое исследование мокроты и других биологических жидкостей.

Кроме общепринятых клинических и дополнительных методов исследования всем пациентам было проведено специализированное обследование, включавшее: исследование процентного и абсолютного содержания CD4 - лимфоцитов, количественное определение РНК ВИЧ (вирусной нагрузки ВИЧ) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

У всех исследуемых пациентов лечение начинали с противотуберкулезной терапии. Режимы химиотерапии назначали на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя: I - при лекарственной чувствительности, II - при монорезистентности к H или полирезистентности, III - при эмпирическом назначении противотуберкулезной терапии, IV - при МЛУ.

Антиретровирусную терапию начинали в зависимости от исходного количества CD4-лимфоцитов. Выбор АРТ основывали на применении одной из основных схем лечения: предпочтительной, альтернативной и приемлемой. Схему АРТ выбирали в соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ – инфекцией» (2014г).

Процедуры лечебного малообъемного плазмафереза (ПА) больным 1а подгруппы проводили безаппаратным методом и на отечественном аппарате «Гемофеникс» с использованием плазмофильтров «Роса». Курс ПА составил 3-5 процедур, с частотой 1-2 раза в неделю, после приема завтрака, с удалением до 20% от ОЦП за процедуру.

Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) в 1б подгруппе проводили через 3-4 недели после начала ПТТ при неэффективном курсе противотуберкулезной терапии: сохраняющемся бактериовыделении; наличии полостей распада (CV); симптомах интоксикации (субфебрильная и фебрильная температура, слабость, утомляемость). ВЛОК проводили на отечественном аппарате «АЗОР», использовали длину волны излучения 0,63

мкм и мощность излучения в вене – 2 мВольта. Длительность процедуры составила 30 минут, ежедневно, после завтрака, курс лечения составил 10 процедур.

Эффективность комплексной терапии больных 1-ой основной группы, которым проводились курсы процедур ПА и ВЛОК, оценивали во время проведения курса ПА и ВЛОК (после 3 процедур ПА и 6-8 процедур ВЛОК), а также через 2,3,4 месяца и по окончании основного курса стационарного лечения по клиническим, рентгенологическим, микробиологическим, биохимическим, гемостазиологическим и иммунологическим данным.

Статистическая обработка

Полученные данные клинических и лабораторных исследований заносили в разработанные карты, далее проводили электронное форматирование с использованием лицензионных программ Microsoft Excel, Biostat, Epi info. Определяли: процентное выражение ряда данных (%), среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего (m), средне - квадратическое отклонение (σ), 95% доверительный интервал, медиану (Me). Для оценки существенности различий использовали критерий χ^2 . Значения считались достоверными при $p < 0,05$, высоко достоверными при $p < 0,001$, не достоверными $p > 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемые пациенты были представлены преимущественно лицами мужского пола – 76 (75,2%), возрастной группы 20-40 лет – 90 (89,1%), жителями г. Москвы – 38 (37,6%), Московской области – 13 (12,9%), регионов РФ – 25 (24,8%), стран СНГ – 15 (14,9%). Социальные условия были следующими: чаще проживали в отдельной квартире – 77 (76,2%), со своими родственниками – 50 (49,5%) или одни – 35 (34,7%), не имели детей – 76 (75,2%), имели среднее – 38 (37,6%) и среднее специальное образование – 35 (34,65%), были безработными – 88 (87,1%), с наличием в прошлом судимости – 37 (36,6%), страдали хроническим алкоголизмом - 43 (42,6%) и наркоманией – 33 (32,7%).

Изучение структуры клинических форм туберкулеза легких среди пациентов исследуемых групп установило превалирование диссеминированной формы туберкулеза легких в 1а, 1б подгруппах и 2-ой группе – 21 (70%), 21 (70%) и 28 (68,3% соответственно). Реже среди больных 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы отмечали наличие инфильтративной формы туберкулеза легких – 8 (26,7%), 9 (30%) и 13 (31,7% соответственно). У одного пациента 1а подгруппы наблюдали милиарную форму туберкулеза - 1 (3,3%), в то время как в 1б подгруппе и 2-ой группе таковых не регистрировали – 0 (0%) и 0 (0%).

Среди больных 1а, 1 б подгрупп и 2-ой группы, госпитализированных в 4Б и 4В стадиях ВИЧ-инфекции, установлена высокая частота сопутствующих оппортунистических инфекций – 30 (100%), 30 (100%) и 38 (92,7% соответственно). Наиболее часто выявляли кандидоз – 30 (100%), 28 (93,3%) и 37 (90,2% соответственно) и вирусный гепатит С – 23 (76,7%), 20 (66,7%) и 25 (61% соответственно). С меньшей частотой среди пациентов 1а, 1б подгрупп и 2-ой

группы выявляли цитомегаловирусную инфекцию – 5 (16,7%), 8 (26,7%) и 14 (34,1% соответственно) и герпетическую инфекцию (HSV I, II) – 1 (3,3%), 7 (23,3%) и 3 (7,3% соответственно). Наличие вирусного гепатита В и сифилиса среди больных 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы регистрировали только в 1 (3,3%), 2 (6,7%) и 5 (12,2%) случаях; 1 (3,3%), 2 (6,7%) и 1 (2,4%) случаях.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) нарушения у пациентов 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы выявляли в 25 (83,3%), 18 (60%) и 35 (85,4%) случаях.

Клиническая картина туберкулеза легких в 1а, 1б подгруппах и 2-ой группе отличалась острым течением с преобладанием инфильтративной фазы – 24 (80%), 21 (70%) и 31 (75,6%). Деструктивные формы туберкулеза с наличием фазы распада и обсеменения в 1а, 1б подгруппах и 2-ой группе регистрировали с меньшей частотой – 6 (20%), 9 (30%) и 10 (24,4%).

Одной из основных особенностей течения туберкулезного процесса у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции явилось сочетание с внелегочными локализациями туберкулеза в 100% случаев. В структуре внелегочного туберкулеза среди больных 1а и 1б подгрупп чаще преобладал туберкулез внутригрудных лимфоузлов – 19 (63,3%) и 21 (70% соответственно) по сравнению с 2-ой группой – 20 (48,9%); реже - туберкулез селезенки – 11 (36,7%), 9 (30%) и 11 (26,8% соответственно). Туберкулез внутрибрюшных лимфатических узлов одинаково часто регистрировали в 1а, 1б подгруппе и 2-ой группе – 7 (23,3%), 5 (16,7%) и 6 (14,6% соответственно). Туберкулез бронхов чаще выявляли среди пациентов 1а и 1б подгрупп – 5 (16,7%) и 4 (13,3%) в отличие от 2-ой группы – 1 (2,4%) без статистически достоверной разницы. Среди больных 2-ой группы чаще выявляли туберкулез почек – 4 (9,8%), в то время как в 1а и 1б подгруппах реже – 1 (3,3%) и 1 (3,3%).

Микробиологическое исследование биологического материала показало высокую частоту бактериовыделения среди пациентов 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы – 18 (60%), 24 (80%) и 25 (61%). Наиболее часто МБТ регистрировали при бактериологическом посеве – 15 (83,3%), 24 (100%) и 23 (92%). Молекулярно – генетическое исследование биологического материала также показало высокую частоту обнаружения ДНК МБТ среди пациентов 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы – 15 (50,0%), 17 (56,7%) и 23 (56,1% соответственно).

Нами исследованы частота и вид лекарственной устойчивости МБТ среди пациентов исследуемых групп. Наибольшую частоту лекарственной устойчивости (ЛУ) регистрировали в 1б подгруппе - 15 (50%) по сравнению с 1а подгруппой и 2-ой группой - 6 (20%) и 14 (34,1%), но без достоверной разницы. Множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) МБТ среди пациентов 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы групп отмечали с одинаковой частотой - 2 (33,3%), 5 (33,3%) и 3 (21,4% соответственно). Больных с наличием широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) МБТ среди исследуемых групп обнаружено не было.

Пациентам обеих групп после проведенного обследования и установления диагноза туберкулеза назначали курс противотуберкулезной терапии. Лечение проводили согласно действующим нормативным приказам МЗ РФ - Приказ Министерства здравоохранения РФ №109 от 21 марта 2003г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. №951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

У всех исследуемых пациентов при поступлении в специализированный стационар лечение начинали с противотуберкулезной терапии. Поскольку исходное количество CD4-лимфоцитов в исследуемых группах составляло <350 клеток/мкл, АРТ начинали в течение первых 2-3 недель лечения.

На фоне проводимой ПТТ и АРТ у пациентов 1а подгруппы и 2-ой группы наблюдали развитие нежелательных явлений в виде жалоб со стороны органов ЖКТ (тошноты, рвоты, диареи) – 21 (70%) и 34 (82,9%); неврологических реакций (слабости, головокружения, дискоординации, онемения конечностей) – 19 (63,3%) и 32 (78%); аллергических реакций (конъюнктивита, крапивницы, токсикодермии) – 17 (56,7%) и 18 (43,9%). В таких случаях прерывали основной курс ПТТ и АРТ, проводили дезинтоксикационные и патогенетические лечебные мероприятия, после чего возобновляли прерванное лечение.

В связи с непереносимостью противотуберкулезных препаратов пациентам 1-ой группы и 2-ой группы проводили смену режима химиотерапии – 11 (18,3%) и 7 (17,1%). При непереносимости антиретровирусной терапии пациентам 1-ой группы и 2-ой группы проводили смену препарата в схеме АРТ - 13 (21,7%) и 10 (24,4%). В отдельных случаях пациентам 1а подгруппы и 2-ой группы АРТ была полностью отменена – 4 (6,7%) и 2 (4,9% соответственно).

Практически все основные противотуберкулезные препараты могут вызывать различные токсико-аллергические реакции, среди которых чаще всего наблюдают развитие неврологической патологии, нарушение функции органов желудочно-кишечного тракта, кожные аллергические и гематологические реакции, суставной синдром и др. Побочные действия противотуберкулезных препаратов являются одной из главных причин недостаточной эффективности химиотерапии, они существенно ограничивают ее возможности и снижают эффективность лечения больных туберкулезом легких.

В настоящее время доказано, что курсовое применение ПА у больных распространенными формами туберкулеза позволяет в короткие сроки устранить симптомы интоксикации, повысить толерантность организма к ХТ, купировать нежелательные побочные эффекты, тем самым, способствуя прекращению бактериовыделения (в 89% случаев) и закрытию полостей распада (в 63% случаев) [Коссий Ю.Е, 2010; Титюхина М.В, 2010; Карпина Н.Л, 2014].

Сочетание ВИЧ–инфекции и туберкулеза диктует особый подход к назначению как противотуберкулезной, так и антиретровирусной терапии. Лечение осложняется тем, что больному приходится принимать большое количество лекарственных препаратов (4-6 противотуберкулезных и 3-4 антиретровирусных препарата), между которыми существуют лекарственные взаимодействия. Также, у таких больных возможно развитие вторичных заболеваний, лечение которых может создавать дополнительные сложности. Основными токсическими реакциями, которые отмечаются при приеме АРТ, являются расстройства ЖКТ (потеря аппетита, тошнота, рвота), заболевания печени, вплоть до развития печеночной недостаточности, неврологические побочные эффекты (периферическая полинейропатия), аллергические реакции (кожная сыпь, поражение слизистых), остеопения и остеомаляция.

Лечение возникших побочных реакций начинают с проведения дезинтоксикационной и антигистаминной терапии, с последующим присоединением витаминотерапии, антиоксидантов, антигипоксантов, гепатопротекторов, энтеросорбентов.

Таким образом, больным основной группы, у которых регистрировали непереносимость противотуберкулезной и антиретровирусной терапии, проводили соответствующее медикаментозное лечение. Если купирование нежелательных явлений имело временный или недостаточный эффект, применяли ПА (1а подгруппа). В связи с этим нами были определены показания к проведению ПА у больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ - инфекции при приеме ПТП и АРТ. К ним относили реакции со стороны органов ЖКТ (тошнота, рвота, диарея) – 21 (70%); токсический гепатит - 20 (66,7%); неврологические реакции (слабость, головокружение, онемение конечностей) - 19 (63,3%); аллергические реакции (конъюнктивит, крапивница, токсикодермия) – 17 (56,7%); гипертермический синдром - 9 (30%).

Общими противопоказаниями для проведения ПА являлись: легочно-сердечная недостаточность (ЛСН) в стадии декомпенсации, кровохарканье, выраженная гипопроотеинемия, выраженная анемия и тромбоцитопения. Индивидуальными противопоказаниями являлись коллаптоидная реакция на эксфузию крови, непереносимость препаратов, используемых при проведении процедур ПА.

Пациентам 1б подгруппы, которым эффективно купировали нежелательные явления курсами антигистаминной, гепатопротекторной и дезинтоксикационной терапии, но в связи с неэффективностью курса противотуберкулезной терапии в течение 3-4 недель назначали ВЛОК.

ВЛОК начали применять у больных туберкулезом, когда было доказано его влияние на улучшение реологических свойств крови, уменьшение уровня токсических продуктов обмена, уменьшение склонности к тромбообразованию. Благодаря способности лазера снижать чувствительность болевых рецепторов и уменьшать тканевой отек, ВЛОК оказывает хорошее обезболивающее и противовоспалительное действие. Эти эффекты доказаны как в

экспериментальных [Левкина М.В, 2007], так и клинических [Овсянкина Е.С, 2000] исследованиях.

Апробировано применение индивидуализированной лазерной терапии на начальных этапах комплексной химиотерапии у больных впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких. Отмечено, что применение лазеротерапии значительно повышает эффективность лечения, способствует прекращению бактериовыделения и заживлению полостей распада, а также сокращает сроки стационарного лечения на 1,5-2,5 месяца. Применение ВЛОК в комплексном лечении больных туберкулезом в 1,3-1,5 раза повышает частоту клинического излечения и способствует полноценной медико – социальной реабилитации. Терапевтический эффект от внутривенного облучения крови у больных туберкулезом реализуется в виде: повышения иммунитета; улучшения микроциркуляции крови; сосудорасширяющего и обезболивающего действия; повышения кислородно-транспортной функции крови; нормализации обменных процессов (белкового, липидного, углеводного, внутриклеточного энергетического баланса), а также стимуляции восстановительных процессов [Добкин В.Г, 1996; Багиров М.А., 1993, Овсянкина Е.С, 2000; Русакова Л.И, 2006; Гизингер О.А, 2010].

Среди показаний к ВЛОК выделяют большую группу инфекционных заболеваний, т.к. лейкоциты – макрофаги, Т - и В - лимфоциты, гранулоциты также активизируются под действием ВЛОК, вследствие чего происходит мобилизация клеток и улучшение межклеточного взаимодействия. Это ведет к повышению клеточного и гуморального иммунитета, бактерицидных свойств крови, что немаловажно для лечения и профилактики вторичных заболеваний у ВИЧ–инфицированных.

Таким образом, на основании клинико-лабораторных и рентгенологических показателей были определены показания к проведению ВЛОК у больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции: сохраняющиеся признаки интоксикации – 28 (93,3%); продолжающееся бактериовыделение – 24 (80%); деструктивные формы туберкулеза легких – 9 (30%).

Общими противопоказаниями к проведению ВЛОК являлись острая сердечно - сосудистая недостаточность (коллапс), легочно-сердечная недостаточность (ЛСН) в стадии декомпенсации, кровохарканье, желудочно-кишечное кровотечение, выраженная анемия и тромбоцитопения. Индивидуальными противопоказаниями к назначению ВЛОК являлись фотодерматозы, склонность к гипогликемическим состояниям, повышение периферического сосудистого сопротивления.

Нами проведена сравнительная оценка клинической симптоматики (купирования токсико - аллергических реакций) до - и после применения ПА и ВЛОК среди пациентов исследуемых групп. У подавляющего большинства пациентов 1а подгруппы после применения ПА установлено достоверное купирование симптомов интоксикации с 30 (100%)

до 2 (6,7%) ($p < 0,001$), в виде снижения субфебрильной и фебрильной температуры с $37,8 \pm 0,2^\circ\text{C}$ до $36,7 \pm 0,3^\circ\text{C}$, исчезновения слабости, повышенной утомляемости, восстановления аппетита с последующим восполнением дефицита массы тела; достоверное отсутствие НЯ со стороны органов ЖКТ – с 21 (70%) до 0 (0%) ($p < 0,001$), в том числе токсического гепатита с 20 (66,7%) до 0 (0%) ($p < 0,001$); тошноты, рвоты – с 11 (52,4%) до 0 (0%) ($p < 0,002$), диареи – с 10 (47,6%) до 0 (0%) ($p < 0,002$); достоверное снижение частоты и выраженности неврологических реакций (слабости, головокружения, дискоординации, онемения в конечностях) – с 19 (63,3%) до 2 (6,7%) ($p < 0,001$); исчезновения аллергических реакций (конъюнктивита, крапивницы, токсикодермии) – с 17 (56,7%) до 0 (0%) ($p < 0,05$); отсутствия респираторных симптомов, кашля – с 21 (70%) до 0 (0%) ($p < 0,001$), в том числе с мокротой – с 15 (71,4%) до 0 (0%) ($p < 0,001$).

Аналогичное исследование мы провели среди пациентов 1б подгруппы. У подавляющего большинства пациентов 1б подгруппы после применения ВЛОК установлено достоверное снижение симптомов интоксикации – с 28 (93,3%) до 3 (10%) ($p < 0,001$) в виде уменьшения субфебрильной и фебрильной температуры с $38,8 \pm 0,7^\circ\text{C}$ до $36,6 \pm 0,6^\circ\text{C}$, купирования слабости, повышенной утомляемости, восстановления аппетита с последующим восполнением дефицита массы тела; достоверного исчезновения респираторных симптомов, кашля – с 20 (66,7%) до 0 (0%) ($p < 0,001$), в том числе с мокротой – с 13 (65%) до 0 (0%) ($p < 0,001$).

Среди пациентов 2-ой группы к 3-м месяцам лечения положительную клиническую динамику наблюдали значительно реже по сравнению с 1-ой группой. Наблюдали незначительное снижение симптомов интоксикации, без достоверной разницы – с 30 (73,2%) до 23 (56,1%); не достоверное снижение НЯ со стороны органов ЖКТ – с 34 (82,9%) до 23 (56,1%); неврологических реакций – с 32 (78%) до 21 (51,2%); респираторных симптомов, кашля – с 35 (85,4%) до 26 (63,4%), в том числе с мокротой – с 26 (74,3%) до 20 (48,8%), достоверное снижение аллергических реакций – с 18 (43,9%) до 6 (14,9%) ($p < 0,05$).

Исследование динамики изменения массы тела и индекса массы тела среди пациентов исследуемых групп до- и после применения ПА и ВЛОК показало прибавку массы тела у большинства пациентов 1а и 1б подгрупп - 25 (83,3%) и 26 (86,7%) по сравнению со 2-ой группой – 28 (68,3%). Прибавка веса тела у пациентов 1а и 1б подгрупп была более выраженной - $6,9 \pm 0,2\text{кг}$ и $5,2 \pm 0,3\text{кг}$ по сравнению со 2-ой группой ($4,6 \pm 0,1\text{кг}$). Кроме того, среди больных 2-ой группы чаще регистрировали снижение массы тела - 8 (19,5%) по сравнению с 1а и 1б подгруппами – 4 (13,3%) и 2 (6,7%). Индекс массы тела (ИМТ) до и после лечения в 1а, 1б подгруппах и 2-ой группе находился в пределах нормы – $20,3 \pm 0,3$ и $21,4 \pm 0,5$, $20,3 \pm 0,4$ и $21,6 \pm 0,4$, $20,1 \pm 0,2$ и $21,1 \pm 0,3$ соответственно.

Для оценки эффективности применения плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови нами проведен анализ рентгенологической динамики органов дыхания в

исследуемых группах. Положительную рентгенологическую динамику в легких достоверно чаще отмечали среди пациентов 1а и 1б подгрупп – 30 (100%) ($p<0,05$) и 29 (96,7%) ($p<0,05$) в отличие от больных 2-ой группы – 29 (70,7%). При этом среди больных 1а и 1б подгрупп по сравнению со 2-ой группой достоверно чаще регистрировали уменьшение инфильтрации легочной ткани – 28 (93,3%) ($p<0,02$), 28 (93,3%) ($p<0,02$) и 27 (65,9%). Закрытие полостей распада достоверно чаще регистрировали у пациентов 1б подгруппы, чем в 2-ой группе – 6 из 9 (66,7%) ($p<0,05$) и 2 из 10 (20%), тогда как, в 1а подгруппе – 4 из 6 (66,7%), но без статистически достоверной разницы. Также регистрировали у пациентов 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы примерно с одинаковой частотой рассасывание очагов - 17 (56,7%), 18 (60%) и 18 (43,9%); уменьшение размеров ВГЛУ – 2 из 19 (10,5%), 5 из 21 (23,81%) и 1 из 20 (5%) без статистически достоверной разницы. Среди пациентов 1а и 1б подгрупп в отличие от 2-ой группы установлено отсутствие отрицательной динамики в органах дыхания - 0 (0%), 0 (0%) и 1 (2,4% соответственно). Пациентов без рентгенологической динамики достоверно чаще регистрировали во 2-ой группе - 11 (26,8%) по сравнению с 1а и 1б подгруппами – 0 (0%) ($p<0,01$) и 1(3,3%) ($p<0,02$).

Нами проведен анализ частоты бактериовыделения через 1-2-3 месяца комплексного лечения с применением ПА и ВЛОК среди пациентов 1а, 1б подгрупп и через 2-3-4 месяца среди пациентов 2-ой группы. К моменту выписки из стационара установлено достоверное прекращение бактериовыделения методом посева у 13 из 15 (86,7%) пациентов 1а подгруппы ($p<0,01$) и 1б подгруппы – 20 из 24 (83,3%) ($p<0,01$). При этом у большинства пациентов 1а и 1б подгрупп прекращение бактериовыделения наблюдали уже через 1 месяц от начала применения ПА и ВЛОК – 10 (66,7%) и 16 (66,7%). Среди пациентов 2-ой группы также установлено достоверное прекращение бактериовыделения у 15 из 25 (60%) ($p<0,05$). При этом у большинства пациентов 2-ой группы наблюдали прекращение бактериовыделения через 3 месяца стационарного лечения – 14 (60,9%).

Анализ количества лейкоцитов в клиническом анализе крови среди пациентов 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы показал их постепенное снижение по мере длительности лечения - с $7,6\pm 0,6\times 10^9$ /л до $5,5\pm 0,33\times 10^9$ /л; с $7,8\pm 0,7\times 10^9$ /л до $6,4\pm 0,5\times 10^9$ /л и с $8,6\pm 0,5\times 10^9$ /л до $6,9\pm 0,6\times 10^9$ /л соответственно.

Количество лимфоцитов в клиническом анализе крови при поступлении в стационар у пациентов 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы находилось в пределах нормы – $28,2\pm 2,1\%$, $23,1\pm 2,4\%$ и $25,1\pm 1,8\%$ соответственно. По мере получения комплексного лечения у больных 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы содержание лимфоцитов повышалось до $29,0\pm 1,6\%$, $29,8\pm 2,2\%$ и $33,2\pm 1,8\%$ соответственно.

При поступлении в стационар у пациентов 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы в клиническом анализе крови отмечали ускорение СОЭ ($42,6\pm 3,9$ мм/ч, $46,9\pm 4,1$ и $44,2\pm 3,3$ мм/ч соответственно). По мере получения комплексного лечения у больных 1а и 1б подгрупп

показатель СОЭ прогрессивно уменьшался, свидетельствуя о снижении интенсивности интоксикационного синдрома и эффективности проводимого лечения, составив при выписке - $29,7 \pm 3,7$ мм/ч и $29,7 \pm 4,1$ мм/ч. Во 2-ой группе показатель СОЭ также снижался, но менее интенсивно - $34,2 \pm 3,7$ мм/ч.

Нами проведено исследование биохимических показателей крови у больных исследуемых групп. При поступлении у пациентов 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы регистрировали повышенный уровень трансаминаз – АЛТ - $51,3 \pm 11,7$ ед/л, $47,3 \pm 5,7$ ед/л и $44,8 \pm 8,0$ ед/л и АСТ - $79,8 \pm 12,6$ ед/л, $93,3 \pm 9,9$ ед/л и $71 \pm 10,8$ ед/л, что свидетельствовало о повреждении печени. Через 2 месяца лечения, на фоне применения ПА и ВЛОК среди больных 1а и 1б подгрупп наблюдали снижение АЛТ - $44,8 \pm 8,8$ ед/л и $42,4 \pm 12,4$ ед/л соответственно и АСТ - $56,1 \pm 11,9$ ед/л и $59,1 \pm 13,9$ ед/л в отличие от пациентов 2-ой группы - $74,5 \pm 13,2$ ед/л и $90,1 \pm 17,5$ ед/л соответственно. К 4-му месяцу лечения среди больных 1а и 1б подгрупп регистрировали снижение АЛТ до физиологических значений - $23 \pm 8,9$ ед/л и $31,6 \pm 12,8$ ед/л и АСТ - $31,8 \pm 8,3$ ед/л и $31,5 \pm 3,7$ ед/л. У пациентов 2-ой группы также отмечали постепенное снижение АЛТ ($58,1 \pm 10,6$ ед/л) и АСТ ($72,2 \pm 11,2$ ед/л), однако, их значения превышали пределы референсных показателей. При выписке регистрировали достоверно значимое превышение АЛТ и АСТ во 2-ой группе - $43,7 \pm 6,9$ ед/л и $52 \pm 5,1$ ед/л в отличие от 1а и 1б подгрупп ($24,9 \pm 8,4$ ед/л, $31,6 \pm 8,7$ ед/л ($p < 0,05$) и $22 \pm 6,6$ ед/л ($p < 0,05$), $31,9 \pm 10$ ед/л ($p < 0,05$) соответственно).

Уровень билирубина и глюкозы в биохимическом анализе крови среди пациентов 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы на момент поступления в стационар не имел значимых отклонений - $11 \pm 2,9$ мкмоль/л, $11,1 \pm 2,9$ мкмоль/л, $9,0 \pm 1,7$ мкмоль/л и $5,1 \pm 0,3$ ммоль/л, $4,8 \pm 0,3$, $5 \pm 0,1$ ммоль/л. Во время пребывания в стационаре на фоне применения ПА и ВЛОК у больных 1а и 1б подгрупп наблюдали постепенное снижение общего билирубина в пределах физиологических значений, составив при выписке - $7,8 \pm 0,7$ мкмоль/л и $7,8 \pm 0,65$ мкмоль/л. Среди пациентов 2-ой группы через 2 месяца противотуберкулезной и антиретровирусной терапии отмечали повышение уровня билирубина в пределах границы нормы ($12,9 \pm 3,7$ мкмоль/л), составив при выписке - $14,9 \pm 2,6$ мкмоль/л. Уровень глюкозы в течение лечения и при выписке среди исследуемых групп не имел существенной динамики.

При изучении концентрации креатинина и мочевины мы не обнаружили значимых различий среди пациентов 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы на этапе поступления в стационар - $71,6 \pm 5,4$ мкмоль/л, $98,6 \pm 11,4$ мкмоль/л, $71,6 \pm 2,5$ мкмоль/л и $4,2 \pm 0,4$ ммоль/л, $5,9 \pm 0,8$ ммоль/л, $4,4 \pm 0,3$ ммоль/л. При выписке из стационара в 1а, 1б подгруппах 2-ой группе регистрировали референсные значения, как креатинина - $79,9 \pm 4,3$ ммоль/л, $84,9 \pm 3,0$ ммоль/л, $76,4 \pm 3,3$ ммоль/л так и мочевины - $4,5 \pm 0,4$ ммоль/л, $4,1 \pm 0,3$ ммоль/л, $4 \pm 0,4$ ммоль/л.

Исследование содержания общего белка в крови среди пациентов 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы при поступлении в стационар не выявило патологических отклонений - $76,7 \pm 2,0$ г/л, $72,5 \pm 2,7$ г/л и $75,5 \pm 2,3$ г/л. Однако, у 4 (13,3%) пациентов 1а подгруппы уровень общего белка был меньше 65 г/л, в связи с чем ПА проводили с применением кристаллоидных препаратов и альбумина для предупреждения развития гипо- и диспротеинемии. На фоне применения ПА и ВЛОК уровень общего белка у пациентов 1а, 1б подгрупп постепенно повышался, составив на выписке - $76,1 \pm 1,5$ г/л и $77,8 \pm 1,8$ г/л. У больных 2-ой группы в течение периода пребывания в стационаре содержание общего белка находилось в пределах нормы, составив при выписке - $76,4 \pm 1,4$ г/л.

Показатель щелочной фосфатазы при госпитализации в стационар был выше во 2-ой группе ($424,4 \pm 79,1$ ед/л) по сравнению с 1а и 1б подгруппами ($389,2 \pm 62,3$ ед/л и $381,9 \pm 83,5$ ед/л). После применения ПА и ВЛОК концентрация щелочной фосфатазы среди пациентов 1а и 1б подгрупп постепенно снижалась, составив при выписке - $136,5 \pm 44$ ед/л и $117,3 \pm 60,7$ ед/л. Во 2-ой группе при выписке содержание щелочной фосфатазы было достоверно выше, чем в 1а и 1б подгруппах - $312 \pm 54,1$ ед/л ($p < 0,05$), что свидетельствовало о повреждении печени.

Изучение гемостазиологических показателей у больных 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы при госпитализации в стационар выявило физиологичные значения активированного времени рекальцификации (АВР) – $58,4 \pm 1,3''$, $51,9 \pm 1,9''$ и $54,4 \pm 7,7''$. В течение комплексной терапии у больных 1а и 1б подгрупп наблюдали повышение АВР, составив на выписке - $68,1 \pm 5,8''$ и $60 \pm 6,1''$. Во 2-ой группе, на фоне проводимых ПТТ и АРТ, отмечали менее выраженное повышение АВР, составив при выписке - $55,8 \pm 6,6''$. При поступлении в стационар в 1а, 1б подгруппах и 2-ой группе наблюдали значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) - $43,6 \pm 2,1''$, $42,5 \pm 1,8''$ и $45,5 \pm 0,8''$ соответственно, в пределах референсных значений. При выписке из стационара среди пациентов 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы уровень средних значений АЧТВ в пределах физиологичных параметров - $45,1 \pm 1,9''$, $38,5 \pm 1,1''$ и $39,5 \pm 1,3''$ соответственно. При поступлении в стационар наблюдали превышение ТВ верхних границ нормы как в 1а, 1б подгруппах, так и во 2-ой группе - $18,7 \pm 0,7''$, $18,1 \pm 0,5''$ и $19,1 \pm 0,6''$ соответственно. У пациентов 1а и 1б подгрупп в течение всего времени пребывания в стационаре отмечали показатели ТВ в пределах нормы, составив при выписке - $16,5 \pm 0,7''$ и $16,6 \pm 0,4''$, тогда как, у больных 2-ой группы наблюдали превышение ТВ верхних границ референсных значений в течение всего периода наблюдения, составив при выписке – $19,1 \pm 0,4''$ ($p < 0,05$), что свидетельствовало о поражении печени.

Анализ динамики протромбинового индекса (ПТИ) при поступлении в стационар у больных 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы показал значения в пределах нормы - $98 \pm 1,3\%$, $101 \pm 1,8\%$ и $104 \pm 7,7\%$. После применения ПА и ВЛОК в 1а, 1б подгруппах и у больных 2-ой группы регистрировали колебания ПТИ в пределах референсных значений, составив при выписке - $100 \pm 5,8\%$, $107 \pm 6,1\%$ и $118 \pm 6,6\%$.

Изучение концентрации фибриногена при поступлении в стационар у больных 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы выявили показатели в пределах референсных значений - $3,1 \pm 0,1$ г/л, $2,5 \pm 0,9$ г/л и $2,5 \pm 0,8$ г/л. У пациентов 1а и 1б подгрупп в течение пребывания в стационаре, на фоне применения ПА и ВЛОК показатели фибриногена не имели патологических изменений, составив при выписке - $3,1 \pm 0,9$ г/л и $3,5 \pm 1,1$ г/л. Среди больных 2-ой группы в течение 4-х месяцев стационарного лечения концентрация фибриногена превышала нормальные значения, формируя тенденцию к гиперкоагуляции ($4,1 \pm 1,2$ г/л, $3,9 \pm 1,1$ г/л, $4,1 \pm 1,1$ г/л), составив при выписке - $4,5 \pm 1,3$ г/л.

Нами исследованы иммунный статус и вирусная нагрузка среди пациентов 1-ой и 2-ой групп. Проведен количественный анализ динамики CD4-лимфоцитов у пациентов исследуемых групп при госпитализации в стационар, во время лечения и при выписке из специализированной клиники. При поступлении в стационар среди больных 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы количественное значение CD4 было значительно ниже нормы ($97 \pm 12,5$, $52,5 \pm 9,3$ и $118,4 \pm 7,9$ клеток/мкл соответственно). Перед проведением ПА и ВЛОК на фоне проводимой противотуберкулезной и антиретровирусной терапии замечено некоторое повышение данного показателя в 1а, 1б подгруппах и 2-ой группе ($118,2 \pm 10,1$, $81,5 \pm 3,6$ и $178,7 \pm 15$ клеток/мкл соответственно). Во время проведения ПА и ВЛОК в 1а, 1б подгруппах и через 1,5 месяца лечения во 2-ой группе отмечали дальнейшее повышение количественного значения CD4 ($232,2 \pm 11,8$, $134 \pm 6,5$ и $213 \pm 14,1$ клеток/мкл соответственно). Через 2,3,4 месяца лечения с применением ПА регистрировали постепенное, достоверно значимое повышение уровня CD4 в 1а подгруппе ($344,4 \pm 18$ клеток/мкл, $402,8 \pm 22,4$ клеток/мкл, $521 \pm 16,8$ клеток/мкл) с достижением нормальных значений при выписке ($605,9 \pm 9,8$ клеток/мкл). Аналогичные изменения через 2,3,4 месяца лечения с применением ВЛОК отмечали в 1б подгруппе ($249,9 \pm 8,4$ клеток/мкл, $412,7 \pm 15$ клеток/мкл, $444,1 \pm 12$ клеток/мкл), составив при выписке - $617,6 \pm 7,6$ клеток/мкл. Во 2-ой группе через 2,3,4 месяца лечения также наблюдали повышение уровня CD4, но менее значимое ($278,8 \pm 11,3$ клеток/мкл, $289,6 \pm 17,2$ клеток/мкл, $291 \pm 8,6$ клеток/мкл), составив при выписке - $300,5 \pm 4,5$ клеток/мкл. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Динамика изменения средних значений CD4-лимфоцитов (абс.) у пациентов 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы

Сроки обследования	Среднее значение количества CD4-лимфоцитов у больных 1 и 2 групп (N=600-1900 клеток/мкл)			p
	1а подгруппа n=30	1б подгруппа n=30	2-ая группа n=41	
при поступлении	97,0±12,5	52,5±9,3	118,4±7,9	p _{1б-2} <0,05
перед ПА и ВЛОК, 3-4 недели лечения	118,2±10,1	81,5±3,6	178,7±15	p _{1а-2} <0,05 p _{1б-2} <0,05
во время ПА (после 3 процедур) и ВЛОК (после 6-8 процедур)	232,2±11,8	134,0±6,5	213,0±14,1	p _{1б-2} <0,05
2 месяца лечения	344,4±18,0	249,9±8,4	278,8±11,3	p _{1б-2} <0,05
3 месяца лечения	402,8±22,4	412,7±15,0	289,6±17,2	p _{1а-2} <0,05 p _{1б-2} <0,05
4 месяца лечения	521,0±16,8	444,1±12,0	291,0±8,6	p _{1а-2} <0,05 p _{1б-2} <0,05
при выписке	605,9±30,8	617,6±27,6	300,5±14,5	p _{1б-2} <0,05 p _{1а-2} <0,05

Исследование вирусного статуса при поступлении в специализированную клинику в 1а, 1б подгруппах и 2-ой группе выявило высокую вирусную нагрузку, свидетельствующую об активации ВИЧ – инфекции (1 527131±34200 коп/мл, 1 672789±56400 коп/мл и 1 105 388±21800 коп/мл). На фоне пребывания в стационаре и получения комплексного лечения, перед проведением ПА и ВЛОК отмечали достоверное снижение вирусной нагрузки у больных 1а подгруппы (668 628±6320 коп/мл), 1б подгруппы (900 658±5100 коп/мл) и 2-ой группы (769 028±2340 коп/мл). Аналогичную тенденцию наблюдали при проведении ПА и ВЛОК среди пациентов 1а подгруппы (501 200±1940 коп/мл), 1б подгруппы (865 100±2100 коп/мл) и 2-ой группы (696 913±2560 коп/мл).

Через 2 месяца непрерывной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии с применением ПА и ВЛОК отмечали достоверное снижение вирусной нагрузки в 1а подгруппе (4 400±101 коп/мл) (p<0,001) в отличие от 1б подгруппы (21 887±198 коп/мл) и 2-ой группы (35 393±126 коп/мл). Далее в течение 3-4 месяцев комплексной терапии с применением ПА у больных 1а подгруппы наблюдали прогрессивное, достоверно значимое снижение вирусной нагрузки (2 860±78 коп/мл, 1 950±64 коп/мл) (p<0,05), составив при выписке из стационара (765±51 коп/мл) (p<0,001). У пациентов 1б подгруппы регистрировали аналогичные изменения через 2,3,4 месяца комплексной терапии с применением ВЛОК (21 887±198 коп/мл, 10 300±161 коп/мл, 5000±126 коп/мл) (p<0,05), составив при выписке - 500±38 коп/мл (p<0,05). Среди пациентов 2-ой группы по мере

длительности пребывания в специализированной клинике также наблюдали достоверное снижение вирусной нагрузки, но с менее значимой разницей (35 393±126 коп/мл, 8 205±122 коп/мл, 6 020±97 коп/мл) ($p<0,05$), составив при выписке - 3 200±109 коп/мл ($p<0,05$). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Динамика изменения средних значений вирусной нагрузки у пациентов 1а, 1б подгрупп и 2-ой группы

Сроки обследования	Среднее значение вирусной нагрузки у больных 1 и 2 групп (N=0 коп/мл)			p
	1а подгруппа n=30	1б подгруппа n=30	2-ая группа n=41	
при поступлении	1527131±34200	1672789±56400	1105388±21800	$p_{1а-2}<0,05$ $p_{1б-2}<0,05$
перед ПА и ВЛОК, 3-4 недели лечения	668 628±6320	900 658±5100	769 028±2340	-
во время ПА (после 3 процедур и ВЛОК (после 6-8 процедур), 1,5 месяца лечения	501 200±1940	865 100±2100	696 913±2560	$p_{1а-2}<0,05$
2 месяца лечения	4 400±101	21 887±198	35 393±126	$p_{1а-2}<0,001$
3 месяца лечения	2 680±78	10 300±161	8 205±122	$p_{1а-2}<0,05$
4 месяца лечения	1 950±64	5 000±126	6 020±97	$p_{1а-2}<0,05$
при выписке	765±51	500±38	3 200±109	$p_{1а-2}<0,05$, $p_{1б-2}<0,05$

Таким образом, комплексное лечение (противотуберкулезная и антиретровирусная терапия, плазмаферез, внутривенное лазерное облучение крови, лечение сопутствующих заболеваний) показало большую эффективность в виде положительной клинической, лабораторной, микробиологической и рентгено - томографической динамики.

Для повышения эффективности комплексного лечения больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции посредством применения плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови нами был разработан алгоритм ведения данной категории пациентов в условиях специализированного стационара (рисунок 1).

Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции



ВЫВОДЫ

1. Социальный статус больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ – инфекции характеризуется преобладанием лиц мужского пола (75,2%) в возрасте $34,2 \pm 1,1$ года, не имеющих семьи и детей (75,2%), безработных (87,1%), имеющих судимость (36,6%), страдающих хроническим алкоголизмом (42,6%) и наркоманией (32,7%) и свидетельствует об определенной социальной дезадаптации, что затрудняет проведение длительного лечения.

2. Установлены клинические особенности течения впервые выявленного туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции: превалирование диссеминированной формы – 70 (69,3%), преимущественно с инфильтративным компонентом – 76 (75,2%), нарушением функции внешнего дыхания – 78 (77,2%), сочетанием с различными локализациями внелегочного туберкулеза – 101 (100%), сочетанием с различными вторичными и коморбидными заболеваниями наиболее часто: с кандидозом – 95 (94%) и вирусными гепатитами В и С – 75 (74,3%),

3. Определены показания для плазмафереза в комплексном лечении больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции: развитие нежелательных явлений со стороны ЖКТ (тошноты, рвоты), токсического гепатита, неврологических, аллергических реакций на фоне приема противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов, не купируемых медикаментозно, развитие гипертермического синдрома, развитие или тенденция к гиперкоагуляции в системе гемостаза.

4. Определены показания для внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции: неэффективность курса противотуберкулезной терапии в течение 1-го месяца лечения (сохраняющиеся признаки интоксикации, деструкции в лёгких, бактериовыделение).

5. Установлена высокая эффективность комплексного лечения с применением ПА через 3 месяца в 1а подгруппе в отличие от группы сравнения на основании достоверного снижения симптомов интоксикации – до 6,7% и 56,1% ($p < 0,001$), устранения дефицита массы тела - 83,3% и 68,3%, купирования нежелательных явлений, вызванных ПТП и АРТ – до 0% и 56,1% ($p < 0,001$), прекращения бактериовыделения у 86,7% и 65,2%, положительной рентгенологической динамики – 100% и 70,7%, закрытия полостей распада – 66,7% и 20% соответственно.

6. Установлена высокая эффективность комплексного лечения при применении ВЛОК через 3 месяца в 1б подгруппе в отличие от группы сравнения на основании достоверного снижения симптомов интоксикации до 10% и 56,1% ($p < 0,05$), устранения дефицита массы

тела - 86,7% и 68,3%, прекращения бактериовыделения у 83,3% и 65,2%, положительной рентгенологической динамики – 96,7% и 70,7%, закрытия полостей распада – 66,7% и 20% соответственно.

7. Безопасность применения ПА и ВЛОК через 3 месяца комплексной терапии подтверждена: нормализацией показателей гемограммы, в том числе количества лимфоцитов в пределах референсных значений нормы ($27,7 \pm 2,3\%$ и $26,1 \pm 2,3\%$); низкой частотой осложнений – 2 (3,3%) и отсутствием развития жизнеугрожающих состояний.

8. Установлено, что комплексное лечение больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с применением ПА оказывает положительное влияние на динамику CD4 - лимфоцитов и вирусную нагрузку пациентов 1а подгруппы по сравнению со 2-ой группой сравнения уже через 2 месяца комплексной терапии в виде повышения количества CD4-лимфоцитов (с $97 \pm 12,5$ до $344,4 \pm 18,0$ клеток/мкл; с $118,4 \pm 7,9$ до $278,8 \pm 11,3$ клеток/мкл) и достоверного снижения вирусной нагрузки (с $1\ 527\ 131 \pm 34\ 200$ коп/мл до 4400 ± 101 коп/мл; с $1\ 105\ 388 \pm 21\ 800$ коп/мл до $35\ 393 \pm 126$ коп/мл) ($p < 0,001$), ($p < 0,05$).

9. Установлено, что комплексное лечение больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с применением ВЛОК оказывает положительное влияние на иммунологические показатели и вирусную нагрузку пациентов 1б подгруппы по сравнению с группой сравнения уже через 2 месяца комплексной терапии в виде повышения количества CD4-лимфоцитов (с $52,5 \pm 9,3$ до $249,9 \pm 8,4$ клеток/мкл; с $118,4 \pm 7,9$ до $278,8 \pm 11,3$ клеток/мкл) и достоверного снижения вирусной нагрузки (с $1\ 672\ 789 \pm 56\ 400$ коп/мл до $21\ 887 \pm 198$ коп/мл; с $1\ 105\ 388 \pm 21\ 800$ коп/мл до $35\ 393 \pm 126$ коп/мл) ($p < 0,05$), ($p < 0,05$).

10. Разработан алгоритм применения ПА и ВЛОК в комплексном лечении больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, основанный на различных показаниях и противопоказаниях для ПА и ВЛОК, в условиях специализированного стационара, который позволяет своевременно купировать нежелательные явления ПТТ и АРТ, и повысить эффективность лечения специфического процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. У больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, получающих ПТТ и АРТ, при наличии определенных показаний (НЯ явлений со стороны ЖКТ (тошноты, рвоты), токсического гепатита, неврологических, аллергических реакций, гипертермического синдрома) рекомендовано проведение 3-5 процедур ПА с удалением до 20% объема циркулирующей плазмы (ОЦП) под контролем клинических, биохимических и гемостазиологических показателей.

2. У пациентов с ТБ/ВИЧ-инфекцией, получающих противотуберкулезную и антиретровирусную терапию при снижении уровня общего белка ниже 65 г/л и наличии показаний к ПА, рекомендовано проводить плазмаферез с применением кристаллоидных препаратов и альбумина предупреждения развития выраженной гипо- и диспротеинемии.

3. У больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ – инфекции, получающих ПТП и АРТ, при наличии определенных показаний (неэффективный курс противотуберкулезной терапии в течение 3-4 недель: сохраняющиеся признаки интоксикации, продолжающееся бактериовыделение, сохраняющиеся деструктивные формы туберкулеза) в качестве метода патогенетической терапии рекомендовано применение курса ВЛОК из 10 процедур с длиной излучения 0,63 мкм, мощностью излучения – 2 мВ, ежедневно, после завтрака.

4. Пациентам с впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ–инфекции, при наличии нежелательных явлений на фоне проводимых ПТП и АРТ для их купирования и повышения эффективности лечения целесообразно поэтапное выполнение мероприятий согласно разработанному алгоритму.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Внутривенное лазерное облучение крови в лечении больных ТБ/ВИЧ / А.А. Поляков, З.Х. Корнилова, Л.П. Алексеева, О.В. Демихова // XXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания под редакцией академика Российской академии медицинских наук А.Г. Чучалина: матер.конф. – Казань, 2013. – С.272.
2. Поляков, А.А. Плазмаферез и внутривенное лазерное облучение крови в комплексном лечении больных впервые выявленным туберкулезом легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / А.А. Поляков // Научно-практическая конференции молодых ученых, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом: матер. конф. – М., 2014. – С. 145-149
3. Социальная характеристика больных с наличием коинфекции (туберкулез и ВИЧ – инфекция / А.А. Поляков, З.Х. Корнилова, О.В. Демихова, С.А. Оприщенко // Туберкулез и болезни легких. – 2015. - №7. – С. 112-113
4. Поляков, А.А. Использование плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови в лечении пациентов с впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ – инфекции / А.А. Поляков, З.Х. Корнилова, О.В. Демихова // Российский медико – биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2017. – Том 25, №4 – С.655-668
5. Эффективность комплексного применения плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови в лечении больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях

ВИЧ – инфекции / А.А. Поляков, О.В. Демихова, С.А. Оприщенко, **З.Х. Корнилова** // Астраханский медицинский журнал. – 2017. - №3. - С.89-96

6. Медико-социальные аспекты у больных с впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / **З.Х. Корнилова**, О.В. Демихова, С.А. Оприщенко, А.А. Поляков // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Том 12, №5 (71) – С.10-15.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ – антибактериальные препараты

АВР – активированное время рекальцификации

АД – артериальное давление

АРТ, АРВТ – антиретровирусная терапия

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БАЛ – бронхо – альвеолярный лаваж

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВЛОК – внутривенное лазерное облучение крови

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

НЯ – нежелательные явления

ОЦП – объем циркулирующей плазмы

ПА – плазмаферез

ПТИ – протромбиновый индекс

ПТП – противотуберкулезные препараты

ПТТ – противотуберкулезная терапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РПГА – реакция пассивной гемагглютинации

ТБ – туберкулез

ТВ – тромбиновое время

ФВД – функция внешнего дыхания

ХТ - химиотерапия

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

ЭКГ – электрокардиография

CD4 – Т – лимфоциты хелперы