ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЁЗА»
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ «ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ БОЛЬНИЦА ИМЕНИ А.Е. РАБУХИНА ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

На правах рукописи

ГЕРАСИМОВ ЛЕВ НИКОЛАЕВИЧ

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

14.01.16 - фтизиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Комиссарова Оксана Геннадьевна
доктор медицинских наук

Научный консультант:
Абдуллаев Ризван Юсиф оглы
доктор медицинских наук, профессор

Москва 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Стр

Список сокращений……...4

Введение…….5

Глава 1 Особенности проявления туберкулеза и выраженность системного воспалительного ответа у больных с ВИЧ-инфекцией (Обзор литературы)……13

1.1. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией…….……13

1.2. Системный воспалительный ответ у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией……27

Глава 2. Характеристика клинических наблюдений и методы исследования……...38

2.1 Характеристика клинических наблюдений……38

2.1.1 Характеристика больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции…….38

2.1.2 Характеристика больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции……46

2.2 Методы исследования……..49

Глава 3. Особенности клинического течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекцией…….……56

Глава 4. Лабораторные проявления системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции……64

4.1. Изменения уровня реактантов острой фазы у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции ……....64

4.2. Показатели нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции…….……..…84

Глава 5. Эффективность комплексного лечения туберкулеза, динамика изменений показателей системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции ……..…103

5.1. Эффективность комплексного лечения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции …….....103

5.2. Динамика показателей системного воспалительного ответа и

нутритивного статуса у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции в процессе лечения……..… 106
5.3 Влияние специализированного диетического питания на нутритивный статус и на эффективность лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией……..……111

Заключение…….….118
Выводы…….126
Практические рекомендации…….128
Список литературы…….…129

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

А	- альбумин
БАЛ	- бронхоальвеолярный лаваж
БОМЖ	- без определенного места жительства
ВААРТ	- высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ТБ/ВИЧ	- туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ГГ	- гаптоглобин
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ-6	- интерлейкин-6
ИМТ	- индекс массы тела
КУМ	- кислотоустойчивые микобактерии
ЛУ	- лекарственная устойчивость
ЛЧ	- лекарственная чувствительность
МБТ	- микобактерии туберкулеза
МЛС	- места лишения свободы
МЛУ	- множественная лекарственная устойчивость
НЭ	- нейтрофильная эластаза
ОБ	- общий белок
ПТП	- противотуберкулезные препараты
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РНК	- рибонуклеиновая кислота
РОФ	- реактанты острой фазы
РФ	- Российская Федерация
СВО	- системный воспалительный ответ
СНГ	- содружество независимых государств
СРБ	- С - реактивный белок
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
ТБ	- туберкулез
ТВГЛУ	- туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
ТМЛ	- туберкулез множественных локализаций
ТТР	- транстиретин
Ф	- фибриноген
ФНО-α	- фактор некроза опухолей-α
ЦМВ	- цитомегаловирусная инфекция
ШЛУ	- широкая лекарственная устойчивость
α_1 -АТ	- α_1- антитрипсин
CTCAE	- Common Terminology Criteria for Adverse Events

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 туберкулеза 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, 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 (нутритивной) недостаточности. В этих условиях из-за дефицита субстрата синтез белков, обладающих транспортными функциями, в том числе альбумина и транстиретина, отодвигается на второй план. Их уровень в крови падает [1,22].

В литературе имеются единичные и фрагментарные работы, посвященные изучению системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и, в основном посвящены изучению уровня 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 это позволит расширить представление о состоянии системы неспецифической защиты организма у данной категории пациентов. Кроме того, понимание закономерностей течения воспалительных процессов позволит выбрать аргументированную тактику 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 позволят 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 транстиретина, 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 транстиретина (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 транстиретина 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, транстиретина 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 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 транстиретина и альбумина в сыворотке крови).

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

При наличии ВИЧ-инфекции наиболее выраженные проявления системного воспалительного ответа наблюдалась у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и туберкулезом множественных локализаций, с распадом в легочной ткани и бактериовыделением с

МЛУ/ШЛУ МБТ, при снижении количества СД4^{+} клеток менее 0,05х10^{9}/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 повысило 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 клинико-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 исследований НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» «Особенности системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией» (уникальный номер 0515-2016-0029), выполняемых 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 источника, в том числе 112 иностранных. Диссертация иллюстрирована 3 рисунками и документирована 69 таблицами.

Глава 1. Особенности клинических проявлений и выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией (Обзор литературы).

1.1 Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией.

Проблема туберкулеза в настоящее время продолжает представлять угрозу здоровью населения мирового сообщества. По данным Всемирной организации здравоохранения на сегодняшний день туберкулез продолжает оставаться одной из 10 ведущих причин смерти в мире. В 2016 году ВОЗ собраны данные по 202 странам и территориям, охватывающим 99% мирового населения. Согласно этим данным в 2016 году насчитывалось 10,4 миллиона новых случаев заболеваемости туберкулёзом, из них 6,8 миллионов (65,7%) составили мужчины, 3,6 миллионов (34,6%) женщины и 1,0 миллион (10%) детей. Шесть стран обеспечивали 60% всех новых случаев заболеваемости туберкулёзом: Индия, Индонезия, Китай, Нигерия, Пакистан и Южная Африка. Вместе с тем, заболеваемость туберкулезом в мире за период 2000-2016 гг. снизилась на 18% (ежегодное снижение составило 1,5%) [168]. В Российской Федерации в последние годы также удалось снизить заболеваемость и смертность от туберкулеза. Заболеваемость туберкулезом в РФ в 2016 году по сравнению с 2000 годом снизилась на 41% и составила 53,5 на 100 000 населения (ежегодное снижение составило 2,4%) [34]. Смертность от туберкулеза также продолжала снижаться. Снижение смертности за период 2000-2016 гг. в мире составило 37%. В 2016 г на нашей планете от туберкулеза умерли 1,03 млн. человек [168]. В РФ смертность от туберкулеза снизилась с 22,6 на 100 000 населения в 2005 году до 7,8 на 100 000 населения в 2016 году (снижение составило 65,5%) [34].

Несмотря на определенные достижения в борьбе с туберкулезом, ситуация в целом в мире и в РФ остается напряженной. Большой вклад в эту проблему вносят распространение туберкулеза с множественной и широкой

лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) и рост числа пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые являются факторами риска развития туберкулеза. (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и др.) [23,32,83].

В 2016 году насчитывалось 490 000 новых случаев туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью и дополнительно 110 000 случаев, устойчивых к рифампицину. Больные туберкулёзом из Индии, Китая и России составили 45% из этих 600 000 случаев. [168] 60% больных туберкулезом с МЛУ МБТ приходится на долю пяти стран: Индия, Китай, Россия, Индонезия и Нигерия. В Российской Федерации в 2009 году был зарегистрирован 29031 больной МЛУ туберкулезом. В 2016 году их число достигло 37925 человек [34].

Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции в последние годы превратилось в одну из самых значимых и актуальных медико-биологических проблем. ВИЧ-инфекция является основным фактором риска развития туберкулёза [83,114,118]. По данным Нечаевой О.Б. (2017) заболеваемость туберкулезом пациентов ВИЧ-инфекцией среди постоянного населения, вставшего на учет в 2016 году была в 50,9 раз больше (1897,6 на 100 000 инфицированных ВИЧ), чем в среднем по РФ у неинфицированных ВИЧ (37,3 на 100 000 населения) [32]. При этом развитие туберкулеза у ВИЧ-инфицированных может быть связано как с реактивацией ранее существовавшей туберкулезной инфекции, так и с возникновением первичных активных форм заболевания [18,147].

В 2016 году в мире было зарегистрировано 1,03 миллиона новых случаев заболевания туберкулезом среди ВИЧ - инфицированных людей. Умерли от туберкулеза в 2016 году в мире 374 000 ВИЧ-позитивных человек [47]. Особую озабоченность вызывает рост числа больных туберкулезом с МЛУ возбудителя среди ВИЧ-положительных пациентов [137,144,148].

Mahtab S1, Coetzee D. (2017) в Южноафриканской республике (Кейптаун) проводили эпидемиологическое исследование сочетания ВИЧ –

инфекции и туберкулёза [122]. В течение года всего было зарегистрировано 12 672 больных туберкулёзом, из них 50,5% были инфицированы ВИЧ. Распространенность туберкулёза выявлялась на уровне 922 на 100 000 населения.

В Индии исследовали частоту инфицированности ВИЧ среди госпитализированных больных туберкулёзом за период 2000-2011 гг. Было обследовано 406 больных туберкулёзом и из них у 50 (12,3%) выявлена ВИЧ-инфекция. При этом у 44% пациентов был диагностирован лёгочный, а у 56% - внелёгочный туберкулёз [124]. В другом исследовании из Индии, было обследовано 1012 ВИЧ-позитивных пациентов, из них у 172 (17%) была выявлена лёгочная форма туберкулёза [91].

В Эфиопии при обследовании 3 889 ВИЧ-инфицированных пациентов у 355 (9,1%) из них был выявлен туберкулёз [158].

В РФ заболеваемость туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в 2016 году по сравнению с 2009 годом выросла с 5,7 до 9,9 на 100 тысяч населения (1,7 раза), а распространенность – с 13,5 до 25,0 на 100 тысяч населения (1,85 раза) [47].

Туберкулез является одним из наиболее распространенных вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции и одной из ведущих причин смерти людей с ВИЧ-инфекцией [6,19,28,30,37,51,64,75,92]. Смертность от ВИЧ в РФ в период с 2005 по 2016 гг. выросла с 1,1 до 12,7 на 100 000 населения. Начиная с 2015 года, смертность в РФ от ВИЧ-инфекции превышает смертность от туберкулеза. Причиной этого является то, что на первое место ставиться диагноз «ВИЧ-инфекция», в результате чего доля туберкулеза как причины смерти, в структуре смертности населения РФ от инфекционных и паразитарных болезней сокращается [47].

По данным разных авторов летальность от туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных крайне высока и колеблется от 22 до 34 % [50, 62,77,131]. В нашей стране по материалам Фроловой О.П. и соавт. (2007),

туберкулез среди причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных занимает первое место - 34,5% [50].

Высокая инфицированность населения микобактериями туберкулеза и быстрое распространение вируса иммунодефицита человека делают прогноз этой сочетанной патологии крайне неблагоприятным [37,52,64,152]. При ВИЧ-инфекции нарушается функция СД4^{+}-лимфоцитов, которые играют большую роль в борьбе с микобактериями туберкулеза [4]. Туберкулез также может оказывать неблагоприятное влияние на течение болезни у лиц с сочетанной патологией. Репликация ВИЧ стимулируется непосредственно микобактериями туберкулеза или опосредовано за счет высвобождения цитокинов. [4,52,71,113]

Как видно из приведенных данных, сочетание двух грозных инфекционных заболеваний внесло коррективы в эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу на планете в начале 21 века.

В настоящее время особенности течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией остаются под пристальным вниманием ученых фтизиатров всего мира. В литературе накопился определенный объем информации, посвященной изучению возрастно-полового состава, социального статуса, особенностей течения туберкулезного процесса и эффективности его лечения у ВИЧ-инфицированных пациентов. Данные эти неоднозначные.

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что по возрастно-половому составу больные туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без нее, различались. По данным большинства из них, среди пациентов туберкулезом, сочетанным с ВИЧ инфекцией, преобладали мужчины и частота их выявления по данным разных авторов колебалась от 62,5% до 88,9% [5,9,24,26,30,31,53,54]. Вместе с тем, по данным других авторов значимые гендерные различия среди пациентов туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией отсутствовали. Близкие данные были получены Giri P.A. et al.(2013) [91].

Данные литературы о возрасте пациентов туберкулезом, сочетанным в ВИЧ-инфекцией, однонаправленные. Согласно этим данным больные туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (как впервые выявленные, так и ранее леченные) моложе аналогичных больных без ВИЧ-инфекции. Возраст большинства больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, варьировал от 18 до 39 лет [5,9,24,26,30,31,41,47,53,54].

В настоящее время в литературе также накоплен определенный объем информации об особенностях течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, специфический процесс экстрапульмональных локализаций возникает чаще по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции [47,149,160]. Так по данным литературы, туберкулез экстрапульмональных локализаций у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, встречался в 1,8 раза чаще, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции [47]. При этом среди экстрапульмональных форм туберкулеза наблюдались туберкулез плевры, внутригрудных лимфатических узлов, верхних дыхательных путей (респираторный экстрапульмональный туберкулез) и туберкулез экстрареспираторных локализаций [47,86,143].

Пантелеев и соавт. (2016), обследовав 1 057 впервые выявленных больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией установили, что наиболее частой формой раннего выявления туберкулеза является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, который нужно рассматривать как критерий своевременности выявления туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией. Первично-генерализованные формы туберкулеза были установлены у 49,6% больных. При этом такие пациенты встречалась достоверно чаще среди пациентов с низким иммунным статусом [36].

Kistana J. et al. (2017) при сравнительном анализе 348 больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, и 126 больных туберкулезом

без ВИЧ-инфекции установили, что инфильтративные изменения в легком чаще наблюдались в первой группе [109].

Калинкин А.В. (2010) установил, что при ВИЧ-инфекции инфильтративные формы туберкулёза протекают более остро, с выраженными признаками туберкулёзной интоксикации, со значительным снижением массы тела, выраженным падением числа лимфоцитов и увеличением СОЭ, с наличием сопутствующих вирусных гепатитов [14].

Викторова И.Б. и соавт. (2018) при анализе результатов исследования 372 пациентов впервые выявленным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, установили, что туберкулез органов дыхания диагностировался у 96,8% пациентов [9]. При этом преобладали диссеминированный и инфильтративный туберкулез легких.

Мишина А.В. (2016), обследовав 178 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, установила, что преобладающими клиническими формами туберкулеза у этой категории пациентов был диссеминированный и инфильтративный туберкулез легких [31]. Туберкулез внелегочный локализации выявлялся в 41,6% случаев.

О преобладании инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких среди ВИЧ-инфицированных больных свидетельствуют также и другие работы [3,7,24,41,54].

По данным литературы тяжесть клинических проявлений туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией зависит, с одной стороны, от выраженности иммунодефицита, а с другой - от времени выявления туберкулеза по отношению к ВИЧ – инфекции [2,27,43,139,143]. Ряд работ свидетельствует о наличии тесной корреляции между тяжестью течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией и выраженностью иммунодефицита. Так, Зимина В.Н. (2012), обследовав 554 больных установила, что клинико-рентгенологические проявления туберкулеза зависят от степени иммуносупрессии [12]. ВИЧ-инфекция практически не оказывает влияния на течение туберкулеза у больных с исходным количеством $CD4^{+}$лимфоцитов более 500 клеток/мкл.

При количестве $CD4^+$лимфоцитов 500-350 клеток/мкл, течение туберкулеза достоверно чаще характеризуется острым началом и снижением частоты выявления деструктивных форм туберкулеза. При числе $CD4^+$лимфоцитов 350-200 клеток/мкл особенностью туберкулеза органов дыхания отмечено преимущественное поражение внутригрудных лимфатических узлов и серозных оболочек. Для туберкулезного процесса, который развивается у пациентов с уровнем $CD4^+$лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, характерны милиарная и лимфогенная диссеминация, полиорганное поражение.

Хамзина Р.В. (2005), обследовав 215 больных установила, что частота и выраженность клинических симптомов при ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, зависели от стадии ВИЧ-инфекции [53]. С прогрессированием ВИЧ-инфекции симптомы заболевания нарастали. При ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, наиболее часто встречался инфильтративный туберкулез легких (55%). Тяжелее всего туберкулез протекал на стадии вторичных заболеваний, где наблюдались туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, казеозная пневмония, диссеминированный туберкулез легких и генерализация туберкулезного процесса.

По данным Макашевой Е.В. (2011), при туберкулезе, сочетанного с ВИЧ-инфекцией наблюдались не только типичные для иммунодефицита диссеминированный туберкулез легких, генерализованный и внелегочные формы туберкулеза, но и инфильтративный туберкулез легких, при котором даже в период умеренной иммуносупрессии наблюдались высокая вирусная нагрузка ВИЧ, повышенное сывороточное содержание ИФН-у, увеличение летальности [29].

По материалам Батырова Ф.А. (2006), среди клинических форм туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции преобладали диссеминированные формы туберкулеза с поражением двух и более органов [5].

По данным Кузьмина О.А. (2005), на ранних стадиях ВИЧ-инфекции туберкулез протекал без особенностей. Преобладали

инфильтративная и очаговая формы специфического процесса. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции с развившимся иммунодефицитом, чаще встречались диссеминированные процессы и поражение внутригрудных лимфатических узлов [26].

В литературе имеется также данные, свидетельствующие о том, что выраженность клинических симптомов туберкулеза при ВИЧ-инфекции, зависела от времени выявления активного туберкулеза. Так Конончук О.Н. (2010), обследовав 1017 больных сочетанной инфекцией установила, что основными проявлениями двойного заболевания у больных с первичным выявлением ВИЧ-инфекции или обоих заболеваний одновременно явились: выраженная интоксикация, генерализация туберкулезного процесса при снижении частоты фаз распада и бактериовыделения на фоне поздних стадий ВИЧ-инфекции. В случае заражения ВИЧ-инфекцией больных туберкулезом, сочетанное заболевание характеризовалось типичным течением туберкулеза с преобладанием ранних стадий ВИЧ-инфекции [25]. Основным отличием этой группы от больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции явилась более частая регистрация фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, бактериовыделение с множественной лекарственной устойчивости МБТ.

Алексеева Л.П. (2008,) обследовав 425 больных установила, что в структуре клинических форм туберкулеза при ВИЧ/ТБ преобладал диссеминированный туберкулез легких и острый милиарный туберкулез с множественной локализацией - 18,3%. У больных ТБ/ВИЧ были выявлены все классические формы туберкулеза с преобладанием инфильтративного, диссеминированного и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких [2].

Сотниченко С.А. (2009), обследовав 156 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, показала, что клинические проявления туберкулёза наиболее выражены при выявлении туберкулёза на фоне ВИЧ-инфекции, в виде астеновегетативного, бронхо-лёгочного, инфекционно-токсического синдромов [42]. Частота клинических симптомов зависела от стадии ВИЧ-инфекции, и с её прогрессированием наблюдалось нарастание

клиники туберкулёза. В основном выявляли первичные формы туберкулёза, острые диссеминированные и генерализованные процессы. Рентгенологически в лёгких обнаруживали атипичную картину в виде интерстициальных изменений. При этом отсутствовали процессы с фиброзом и капсуляцией. При выявлении ВИЧ-инфекции у больных на фоне туберкулёза интоксикация была менее выражена и на первый план выступали лёгочные симптомы - мучительный кашель с гнойной трудноотделяемой мокротой, выраженные катаральные явления, одышка, нередко кровохарканье. Структура форм туберкулёза у больных этой группы была типичной - преобладали инфильтративный, диссеминированный и фиброзно-кавернозный туберкулёз легких, казеозная пневмония. Рентгенологически как правило, наблюдали распространённые инфильтративно-деструктивные изменения, при диссеминированных процессах выявляли слияние очагов в фокусы (картина «снежной бури»).

Михайловский А.М. (2011) обследовав 129 пациентов установил, что клинические проявления туберкулеза у больных сочетанной патологией различаются в зависимости от первичности инфицирования [30]. Для группы ТБ-ВИЧ характерно бессимптомное начало заболевания, преобладание бронхолегочного синдрома, тогда как в группе ВИЧ-ТБ имело место острое начало и преобладание интоксикационного синдрома. В группе ТБ/ВИЧ значительно чаще встречался ФКТ и казеозная пневмония, в то время как в группе ВИЧ-ТБ - диссеминированный, милиарный и внелегочный туберкулез.

По материалам Хамзиной Р.В. (2005), клинические проявления сочетанной инфекции максимально были выражены при выявлении туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции в виде астеновегетативного синдрома (98%), лимфоаденопатии (89,8%) и бронхолегочного синдрома (83,7%) [53]. Инфекционно-токсический синдром максимально был выражен при одновременном выявлении ВИЧ-инфекции и туберкулеза (45,5%).

Хаертынова И.М. (2009), обследовав 407 больных установила, что туберкулез, сформировавшийся до инфицирования ВИЧ протекал с

преобладанием легочных форм туберкулеза с выраженным бронхолегочным синдромом [52]. При развитии туберкулеза на фоне исходной ВИЧ-инфекции, особенно на более поздних стадиях со сформировавшимся иммунодефицитом, наблюдались тяжелые генерализованные и диссеминированные формы туберкулеза с наибольшей выраженностью инфекционно-токсического синдрома.

Данные литературы о рентгенологической картине туберкулеза в легких неоднозначны. По данным большинства авторов деструкция в легочной ткани у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, наблюдалась с низкой частотой по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции [7,14,31,40,42]. Частота выявления распада в легочной ткани по данным разных авторов колебалась от 22,4 до 41,3% [41,53,109,161].

Kistana J. et al. (2017) при сравнительном анализе 348 больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и 126 больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции установили, что каверны чаще наблюдались у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции (соответственно 40,8% и 68,3%; $p < 0.0001$) [109]. При этом каверны размером ≥4 см достоверно меньше наблюдались при наличии ВИЧ-инфекции (16,7% и 36,5%, $p<0.001$).

Боровицкий В. С. (2018) обследовав 257 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, установил, что среди них чаще наблюдались каверны размерами менее 2 см [7].

По материалам Хамзиной Р.В. (2005), с прогрессированием ВИЧ – инфекции на стадии вторичных заболеваний уменьшалась частота распада в легочной ткани [53].

По данным литературы, деструктивные изменения в легких у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией встречались в 1,3 раза реже по сравнению с аналогичными больными без ВИЧ-инфекции [47].

Основной характеристикой эпидемической опасности больных туберкулезом является наличие бактериовыделения. Литературные данные о частоте выявления возбудителя в мокроте при ко-инфекции (ТБ/ВИЧ)

довольно неоднородны. По данным большинства авторов бактериовыделение у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, наблюдается реже по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции. При этом частота бактериовыделения колеблется от 21,4% до 71,9%. [2,5,9,24,31,41,95,106,132,152,161]. По данным Зиминой В.Н. (2012) частота бактериовыделения у больных ВИЧ-инфекцией взаимосвязана со степенью иммуносупрессии. Достоверно чаще МБТ обнаруживали у больных с количеством СД4^{+} лимфоцитов менее 100 клеток/мкл и более 500 клеток/мкл [12].

По данным Алексеевой Л.П. (2008), бактериовыделение у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, зависит от времени выявления туберкулеза [2]. У больных ТБ/ВИЧ бактериовыделение обнаруживается чаще, чем у пациентов ВИЧ/ТБ (соответственно 65,6% и 46,8%).

Вместе с тем, в литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что бактериовыделение в 1,2 раза чаще выявлялось у больных туберкулезом с ко-инфекцией ВИЧ [47].

Анализ литературных данных о наличии и спектре лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ показал, что у больных сочетанной инфекцией уровень первичной лекарственной устойчивости высокий и достигает до 51,3% случаев и не зависит от времени выявления туберкулеза [2,30]. По данным Алексеевой Л.П. (2008) устойчивость к стрептомицину (S) выявлялась в 87,8%, этамбутолу (E) - 62,7%, рифампицину (R)- 63,3%, изониазиду (H) - 44,4% [2].

Салина Т. Ю., Морозова Т. И. (2017) при анализе спектра ЛУ МБТ у 129 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, установили, что чувствительность к ПТП сохранена у 63,5%, монорезистентность диагностирована у 5,7%, полирезистентность – у 13,5% и МЛУ – у 17,3% больных [41].

Результаты ряда исследований показали, что первичная МЛУ МБТ достоверно чаще наблюдалась при наличии ко-инфекции ВИЧ

[2,12,47,89,128]. Белякова Н.В. (2011) при исследовании 433 пациентов установила, что множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у бактериовыделителей среди пациентов с ВИЧ-инфекцией встречалась в 2,4 раза чаще [6].

Лечение туберкулеза по-прежнему остается одной из приоритетных задач современной фтизиатрии. Особенно остро в последние годы стоит проблема лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. Ведущим методом в лечении туберкулеза является этиотропная химиотерапия противотуберкулезными препаратами (ПТП) [56]. Вместе с тем, лечение этой категории пациентов должно быть комплексным и включать в том числе антиретровирусную терапию. ВОЗ рекомендует высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) всем ВИЧ-позитивным пациентам с туберкулёзом не позднее 8 недели начала противотуберкулёзной терапии [167,168]. По данным литературы, применение антиретровирусной терапии наряду с противотуберкулезными препаратами повышает эффективность лечения этой категории пациентов и снижает уровень летальности [35,38,42,49,55,79,90,133,144].

В литературе имеются данные свидетельствующие о том, что у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, высоки риски развития лекарственной устойчивости, низкой эффективности лечения, развития рецидива и высокой летальности после проведения полноценной и комплексной противотуберкулезной терапии [68,84,94,102,108,110,119,123].

По данным ВОЗ частота успешного лечения туберкулеза в мире среди больных ВИЧ-инфекцией по когорте 2015 года составила 78,0%, а у ВИЧ-негативных пациентов – 83,0% [168]. В РФ частота успешности лечения туберкулеза у впервые выявленных больных с ВИЧ-инфекцией составила 52,7%, а у пациентов без ВИЧ-инфекции – 77,3% ($p < 0,001$) [47].

Данные литературы по эффективности лечения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией сильно разняться. Sinshaw Y. et al. (2017) при анализе

результатов лечения 308 пациентов установили, что прекращения бактериовыделения удалось добиться у 80,9% пациентов [152].

По материалам Mahtab S1, Coetzee D. (2017), уровень успешности терапии ВИЧ и туберкулёза составила 66,6% [122]. Неудача в лечении туберкулёза среди ВИЧ, инфицированных была отмечена в 28,1% случаев.

Салина Т. Ю., Морозова Т. И. (2017), обследовав 129 больных установили, что эффективный курс лечения у больных получавших ПТП и АРВТ составил 45,1% [41]. Умерли 31,4% больных. Эффективный курс лечения при лечении только ПТП составил 35,6%.

По данным Щелкановой А.И. (2003) эффективность лечения по прекращению бактериовыделения у больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией составила 42%, по закрытию полостей распада – 17,5%. Лечение у 58% больных было малоуспешным [54].

Umanah T. et al. (2015) при исследовании эффективности лечения больных МЛУ туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, установили, что успешное лечение отмечено у 33,4% больных [161]. Умерли 21,8% пациентов.

Kefale A.T. et al. (2017) изучали эффективность лечения 188 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и выявили, что успешное лечение достигнуто у 30,3% пациентов, умерли 20,7% больных [106].

По данным Кузьмина О.А. (2005), эффективность лечения туберкулеза зависит от стадии ВИЧ-инфекции, своевременности выявления туберкулеза и адекватности лечения [26]. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции частота прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада достоверно не отличается от этих показателей у пациентов без ВИЧ-инфекции. На поздних стадиях эффективность лечение туберкулеза достоверно ниже, чем на ранних, что подтверждается высокой летальностью больных - 44,1%.

Murray J. et al. (1999) при изучении эффективности лечения 190 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и 82 больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, установили, что эффективность лечения у этих категории пациентов не отличалась [130]. Вместе с тем, эффективность лечения впервые

выявленных больных с ВИЧ-инфекцией была выше по сравнению с ранее леченными пациентами этой категории.

Иванов А.К. и соавт. (2018) установили, что несмотря на проблемы лечения, связанные с вирусным поражением печени, и асоциальный статус больных с ВИЧ-инфекцией, эффективность лечения туберкулеза у них, практически, не отличалась от ВИЧ негативных пациентов [13].

В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что эффективность лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, зависела от времени выявления туберкулеза и степени иммуносупрессии. Так по материалам Алексеевой Л.П. (2008), прекращение бактериовыделения у больных у которых ВИЧ-инфекция предшествовала развитию туберкулеза, была выше по сравнению с больными, у которых туберкулез предшествовал ВИЧ-инфекции (соответственно 63,7% и 50,9%) [2]. Закрытие полостей распада соответственно составило 37,5% и 23,7%. При этом эффективность лечения, зависела также от иммунологического статуса: при уровне $CD4^+$ <100 кл/мм^3 прекращение бактериовыделения отмечено в 25,0% случаев, при уровне $CD4^+$ 100-400кл/ мм^3 - в 61% случаев и при уровне $CD4^+$ >400кл/мм^3 - в 80% случаев.

Фоменкова Н.В. (2004) установила, что эффективность лечения туберкулеза по прекращению бактериовыделения у больных, у которых ВИЧ-инфекция предшествовала развитию туберкулеза составила 91,5%, при одновременном выявлении туберкулеза и ВИЧ-инфекции - 72,0%, у больных, у которых туберкулез предшествовал ВИЧ-инфекции – 73,5% и у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции – 78,1% [49]. Закрытие полостей распада в вышеуказанных группах составило соответственно 57,1%, 41,3%, 25,7% и 66,3%. Как видно из приведенных данных в среднем эффективность лечения по прекращению бактериовыделения между больными туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без него, не отличалась. Однако, по закрытию полостей деструкции эффективность лечения у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, была достоверно ниже.

Особую сложность приобретает лечение больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, сочетанного с ВИЧ-инфекцией [138,144]. Isaakidis P. et al. (2015) проводили мета-анализ результатов исследования 2578 пациентов с МЛУ туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, и установили, что благоприятные исходы лечения наблюдались у 56,9% пациентов [100]. При этом смертность составила 38,0%. Эффективность лечения этой категории пациентов, несмотря на наличие ВИЧ-статуса, не отличалась от больных МЛУ туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Однако, смертность в этой группе больных была значительно выше. О высокой частоте смертности среди пациентов туберкулезом с МЛУ возбудителя, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, свидетельствуют и другие работы [85,89].

Satti H. et al. (2012), обследовав 134 пациента туберкулезом с МЛУ МБТ установили, что эффективность лечения больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией составила 61,9%. Умерло 30,9% пациентов. При этом эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и без нее, не отличалась [144].

Как видно из приведенных данных, ВИЧ-инфекция является не только фактором риска развития туберкулеза, но и причиной, отягчающей течение туберкулеза и снижающей эффективность лечения. Вместе с тем, течение и исход туберкулезного процесса наряду с другими факторами зависят от состояния неспецифической реактивности организма больного, которая представляет собой способность отвечать на воздействие повреждающего агента комплексом защитных и компенсаторных реакций. Одной из таких реакций является системный воспалительный ответ (СВО).

1.2 Системный воспалительный ответ у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Развитие туберкулеза сопровождается возникновением системного воспалительного ответа. СВО является процессом многоплановой защиты, ключевыми компонентами которой является нарастание синтеза в печени и

высвобождение в кровь комплекса белков, обладающих конкретными защитными функциями и получивших название реактантов острой фазы [22,111]. Большинство этих белков синтезируются в печени под влиянием провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО-α) [16,61,66,88,141,156].

Одним из ключевых РОФ, участвующих в формировании СВО является СРБ. Он обладает высоким сродством по отношению к фосфолипидам (фосфохолин) мембран бактерий и токсинов. Суть его действия заключается в том, что он сначала опсонизирует повреждающий агент и затем переносит его к оседлым макрофагам. Кроме того, СРБ одновременно транспортирует к макрофагам энергетический субстрат (жирные кислоты в составе липопротеинов очень низкой плотности), необходимый для переваривания фагоцитированного агента [16,45,46,134].

Другим важным РОФ является α_1-АТ. Известно, что в развитии любого воспалительного процесса участвуют нейтрофилы. Активированные нейтрофилы высвобождают в межклеточную среду нейтрофильную эластазу (НЭ), фермента обладающего сильным разрушительным действием не только по отношению к чужеродным структурам, но и ко всем эндогенным белкам. В этих условиях для защиты собственных тканей от протеолитического повреждения стимулируется синтез и высвобождение α_1-АТ - селективного ингибитора НЭ [16,134].

Еще одним РОФ, играющим важную защитную роль в организме является ГГ. Процесс фагоцитоза сопровождается высвобождением большого количества активированных форм кислорода, которые выходят за пределы фагоцитирующих клеток и инициируют процессы перекисного окисления липидов в мембранных структурах тканей макроорганизма. Участниками этих процессов являются ионы железа. Кроме того, ионы железа необходимы для размножения МБТ. ГГ, обладая высокой степенью сродства к ионам железа, изымает их из среды и, с одной стороны оказывает антиоксидантный эффект, а с другой – является факторам естественной противоинфекционной защиты [16].

Одним из защитных реакций организма при развитии воспаления является создание ограничительного вала вокруг нее. Участником этого процесса является фибриновые нити. Исходным продуктом для синтеза фибрина является плазменный фибриноген. Усиления синтеза Ф в условиях воспаления является компонентом комплекса естественных защитных реакций [10,16].

В мире проводился ряд исследований показателей системного воспалительного ответа как фактора, влияющего на течение и исход процесса у больных туберкулёзом. Так, О.Г.Комиссарова и соавт. (2013), изучали проявления СВО при туберкулёзе легких среди ВИЧ-отрицательных пациентов [22]. Было установлено, что у больных туберкулезом легких СВО проявляется нарастанием концентрации реактантов острой фазы (СРБ, сывороточного амилоидного белка А, α_1-АТ, ГГ и Ф). Было установлено, что выраженность повышения показателей системного воспалительного ответа до начала лечения была тесно взаимосвязана с формой туберкулеза легких, наличием бактериовыделения и распада в легочной ткани, а также выраженностью туберкулезной интоксикации. При этом самым чувствительным маркером СВО оказался сывороточный амилоидный белок А, который был повышен у 98% больных.

Титаренко О.Т. и соавт. (2014) выявили, что у больных туберкулезом легких значимо нарастали концентрации реактантов острой фазы, изменялись параметры протеазно-ингибиторной системы и появлялись признаки метаболической декомпенсации в виде нарастания катаболических процессов [44].

Jayakumara A et al. (2015) установили, что у ВИЧ-отрицательных больных туберкулёзом наблюдалось повышение уровня маркеров системного воспаления (неоптерина, СРБ и фактора некроза опухолей – α) [101]. При этом на фоне проводимой 8-недельной противотуберкулёзной терапии уровень изученных показателей СВО снижался.

Sigal G.B. et al. (2017), при исследовании 319 больных туберкулезом легких выявили повышение уровня острофазных белков (СРБ и сывороточного амилидного белка А), выраженность которого зависела от тяжести течения процесса [151]. В процессе лечения уровень РОФ снижался.

Mesquita E.D. et al. (2016) изучали уровень показателей системного воспалительного ответа, в том числе СРБ и СОЭ у 73 пациентов туберкулезом легких до начала и через 60 суток лечения [127]. Было установлено, что выраженность повышения показателей системного воспалительного ответа до начала лечения была тесно взаимосвязана с наличием бактериовыделения и распада в легочной ткани. После лечения уровень СРБ и СОЭ значительно снижались.

Miranda P. et al. (2017), обследовав 165 больных туберкулезом легких, установили, что до начала лечения уровень СРБ в сыворотке крови был повышен [129]. В процессе лечения его содержание постепенно снижалось. Через 60 дней лечения уровень СРБ был выше у больных, продолжающих выделять МБТ, по сравнению с теми, у которых наступила негативация мокроты.

По результатам ряда исследований установлено, что высокий уровень СРБ у больных туберкулезом легких свидетельствует о сохранении бактериовыделения и коррелирует с низкими результатами лечения [80,97,101,126,164].

В экспериментальных моделях также было показано, что наличие бактериовыделения сопровождается развитием системного воспаления [81,153].

В имеющихся в литературе немногочисленных работах о системном воспалительном ответе при туберкулезе, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в основном изучены изменения уровня СРБ, противовоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

По данным отечественных и зарубежных исследователей, клетки периферической крови больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией,

продуцируют более значительное количество ФНО-α, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 по сравнению с больными туберкулезом или отдельно с больными ВИЧ-инфекцией [8,29,42,78,166]. При этом повышение уровня противовоспалительных цитокинов происходит на фоне снижения числа СД4^{+} Т-лимфоцитов [29].

По данным Haddow L.J. et al. (2011), уровень СРБ у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, до начала лечения был достоверно выше по сравнению с нормой и колебался в пределах от 8 до 47 мг/л [93].

Исследование уровня СРБ при туберкулёзе у большого контингента больных было проведено в Лондоне. Brown J. et al. (2016), обследовав 3222 пациента установили, что среди ВИЧ-положительных пациентов базовый уровень СРБ был выше по сравнению с ВИЧ- отрицательными больными (соответственно 75 мг/л и 37 мг/л, $p < 0{,}001$) [69].

Cai R. et al. (2017) провели сравнение показателей системного воспаления у 113 больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ инфекцией и у 127 пациентов с микобактериозом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией [70]. Было установлено, что при туберкулезе, сочетанным с ВИЧ-инфекцией количество лейкоцитов, СРБ и СОЭ были достоверно выше по сравнению с больными микобактериозами и ВИЧ-инфекцией.

Skogmar S. et al (2015) проводили исследование уровня С-реактивного белка у 195 ВИЧ-положительных и 170 ВИЧ-отрицательных больных туберкулёзом и установили, что содержание СРБ было повышено у больных обеих групп [154].

Результаты ряда работ свидетельствуют о том, что уровень СРБ в сыворотке крови до начала лечения имели полезную диагностическую ценность у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Согласно этим данным, уровень СРБ, как маркера системного воспаления, с одной стороны, отражал тяжесть течения туберкулеза, а с другой – позволял контролировать эффективность лечения [59,82,112,136,165].

Yoon Ch. et al. (2014) установили, что определение уровня СРБ являлось идеальным и надежным тестом для оценки активности туберкулезного воспаления у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, и может быть использовано для быстрого принятия решения о начале ВААРТ и/или превентивной терапии изониазидом [169]. При этом чувствительность СРБ у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ -инфекцией и у пациентов с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза не отличалась (соответственно 100% и 80%). Специфичность СРБ при туберкулезе, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, была достоверно выше (соответственно 87% и 21%, $p < 0.0001$).

Alvarez G. G. et al. (2012), обследовав 228 пациентов с ВИЧ-инфекцией и при отсутствии МБТ в мазке крови, установили, что уровень СРБ в сыворотке крови наряду с другими факторами (мужской пол, ночные поты, лихорадка, низкий индекс массы тела и анемия) является дополнительным фактором, свидетельствующим о наличии туберкулеза у этой категории пациентов [59]. При отсутствии туберкулеза уровень СРБ находился в пределах вариантов нормы. При повышении уровня СРБ на 20% и более от нормы вероятность наличие туберкулеза составляла 70%.

Lawn S.D. et al. (2013), при обследовании 496 пациентов с ВИЧ-инфекцией и сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза установили, что концентрация СРБ была намного выше среди больных с сочетанной патологией и в среднем составила 57,8 мг/л (в сравниваемой группе уровень СРБ в среднем составил 6,4 мг/л, $p < 0,001$) [114]. При очень низких значениях СРБ (<1,5 мг/л) туберкулез не наблюдался, а при очень высоких значениях (> 400 мг/л) туберкулез диагностировался в 100% случаев. У больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией с концентрациями СРБ ≥50 мг/л, чаще наблюдали диссеминированный туберкулез легких с бактериовыделением. Риск смерти у этих больных был высоким.

Drain P.K. et al. (2014) при обследовании 93 ВИЧ-инфицированных взрослых с негативной мокротой установили, что высокий уровень СРБ (более 8 мг/л) тесно коррелировал с наличием туберкулеза у этой категории

пациентов [82]. Чувствительность метода составила 87%. Специфичность – 53%. Авторы пришли к заключению, что СРБ может быть использован для диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в эндемических регионах.

Учитывая высокую чувствительность и специфичность уровня СРБ у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, некоторые исследователи пришли к заключению, что добавление СРБ в перечень тестов для оценки клинического течения процесса может помочь к ведению ВИЧ-положительных пациентов в регионах с высоким уровнем туберкулеза [73,82,103,107,114,150,164].

Другим неотъемлемым компонентом системного воспалительного ответа является белково-энергетическая недостаточность организма. При развитии воспаления печень ориентирует свои приоритеты в первую очередь на выработку РОФ. В этих условиях из-за дефицита субстрата синтез белков с трофическими функциями, в том числе альбумина и транстиретина, отодвигается на второй план, и их концентрация в циркуляции падает [1,16,22,98].

Чувствительными маркерами нутритивной недостаточности являются ИМТ, уровень альбумина и транстиретина в сыворотке крови [15,17,63,116]. Поскольку ТТР по сравнению с другими сывороточными белками имеет самый короткий период полужизни (по данным разных исследователей - 1-3 дня) [1,60,87,140], он является наиболее чувствительным индикатором белково-энергетической обеспеченности [99,117,140]. Основная физиологическая роль ТТР обусловлена его транспортной функцией для тиреоидных гормонов и ретинолсвязывающего белка (а, следовательно, витамина А) [1,16,60].

Снижение нутритивного статуса может вызывать нарушение двух основных механизмов элиминации микроорганизмов – фагоцитоза (нарушение способности фагоцитов поглощать и убивать патогены) и системы комплемента (снижение функциональной активности опсонирующего фактора в системе комплемента С3) [121,162]. Кроме того, нарушается

функция различных антигенпрезентизующих типов клеток, таких как В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки и клетки Купфера [58]. Есть данные о том, что белково-энергетическая недостаточность может приводить к уменьшению отношения CD4/CD8, а также снижению экспрессии CD25 и CD27 (молекул, необходимых для активации и пролиферации Т-клеток) [142,145]. Все вышеуказанные изменения способствуют увеличению восприимчивости человека к инфекции, в том числе к туберкулезу.

По данным Chandrasekaran P. et al. (2017), **с**нижение нутритивного статуса приводит к изменению иммунного гомеостаза, оказывая влияние как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет, усиливает восприимчивость людей к различным инфекциям, в том числе к туберкулезу, или активации латентного туберкулеза [72]. Однако, точный механизм влияния нутритивной недостаточности на иммунный ответ хозяина до сих пор остается до конца невыясненным. Недавнее исследование показало связь между ИМТ, который является надежным маркером нутритивного статуса, и уровнем цитокинов врожденного и адаптивного иммунитета. Установлена положительная корреляция между ИМТ и уровнем провоспалительных цитокинов (IFN-γ, ФНО-α, ИЛ-22, ИЛ-1α, ИЛ-1β и ИЛ-6) и отрицательная корреляция между ИМТ и уровнем регуляторных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13) [63,76]. Было показано, что улучшение нутритивного статуса (повышение ИМТ) у больных туберкулезом улучшает функцию Т-клеток [105,163].

Как туберкулез, так и ВИЧ-инфекция могут вызывать нарушение белково-энергетической обеспеченности организма за счет увеличения использования энергии и питательных веществ [11,120,157].

Результаты ряда работ свидетельствуют о том, что нарушение нутритивного статуса, в частности гипоальбуминемия, является фактором риска развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных [65,67,155,159]. По данным Lonnroth K. et al. (2010), повышение значения ИМТ на 2 единицы способствует снижению заболеваемости туберкулезом на 14%. [118].

По данным ряда авторов, снижение уровня альбумина менее 27 г/л тесно связано со смертностью больных туберкулезом в стационаре [115,125,155]. В некоторых работах показано, что улучшение нутритивного статуса (повышение ИМТ) у больных туберкулезом способствует прекращению бактериовыделения, снижает риск развития рецидива и смертности [104,163].

Комиссарова О.Г. и соавт. (2013) установили, что туберкулезу легких сопутствовали признаки белково-энергетической недостаточности, о чем свидетельствовало снижение концентрации в сыворотке крови транспортных белков - альбумина и транстиретина. Одновременное нарастание содержания молекул средней и малой молекулярной массы отражало высокий уровень катаболических процессов [22].

В литературе имеются немногочисленные работы, посвященные изучению нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. В большинстве из них состояние нутритивного статуса было изучено по показателю ИМТ и по уровню альбумина в сыворотке крови [109,144,149,155]. По данным разных авторов, снижение индекса массы тела среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, наблюдалось от 9,0 до 56,7% случаев [144,149,161]. Так Umanah T. et al. (2015), обследовав 545 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, установили, что снижение ИМТ наблюдалось у 44,8% пациентов [161]. При этом у 15,4% снижение его было резкое (<16 кг/м^2), а у 29,4% - умеренное (≥16–18,49 кг/м^2). Shivakoti R. et al. (2015), обследовав 270 пациентов с ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, установили, что ИМТ был меньше 18,5 кг/м^2 у 25 (9,0%) пациентов [149].

Satti H. et al. (2012), обследовав 134 пациента с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, установили, что индекс массы тела у 76 (56,7%) был ниже 18,5 кг/м^2[144].

Kistana J. et al. (2017), при сравнительном анализе 348 больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и 126 больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции выявили, что ИМТ в сравниваемых группах достоверно не

различался [109]. У больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, уровень альбумина в среднем составил 20,1 г/л (колебался от 18,22 до 22,5г/л), у больных туберкулезом без ВИЧ - инфекции - 20,3 г/л (колебался от 18,1 до 22,5г/л).

По материалам Satti H. et al. (2012), уровень альбумина у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в среднем составил 31,0 г/л (варьировал от 27,0 до 37,0г/л), а у больных без ВИЧ-инфекцией – 32,0 г/л (варьировал от 27,5 до 36,0г/л) [144].

Вместе с тем, по данным Ясинского Р.Н. и соавт. (2013), у впервые выявленных больных туберкулёзом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией наблюдалось снижение уровня альбумина и альбумин-глобулинового соотношения [57].

Hicks R.M. et al. (2014) установили, что нарушение нутритивного статуса является предиктором неблагоприятного исхода лечения и смерти пациента МЛУ туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией [96].

Резюме

Таким образом, как видно из приведенных данных, туберкулёз у больных ВИЧ-инфекцией является актуальной проблемой современной фтизиатрии. Значимость проблемы туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией связана с неблагоприятным прогнозом дальнейшего его распространения, что обусловлено с одной стороны, высокой инфицированностью населения микобактериями туберкулёза, а с другой - широким распространением ВИЧ-инфекции в мире, в том числе и в РФ. В литературе имеется определенный объем информации об особенностях течения и эффективности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Вместе с тем, клинические проявления и исход туберкулезного процесса взаимосвязаны с состоянием неспецифической реактивности организма. Развитие инфекционного процесса сопровождается системным воспалительным ответом, который по сути своей является процессом многоплановой защиты организма. Важным его

компонентом является нарастание синтеза реактантов острой фазы. В имеющихся в литературе немногочисленных работах о системном воспалительном ответе при туберкулезе, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в основном изучено изменение уровня СРБ. Согласно этим данным, уровень СРБ, как маркера системного воспаления, с одной стороны отражает тяжесть туберкулезного процесса, а с другой – позволяет контролировать течение процесса под влиянием лечения. Данные об исследовании уровней других РОФ (α_1-АТ, ГГ и Ф) в литературе мы не встретили.

Важным компонентом СВО является снижение белково-энергетической обеспеченности. Имеющиеся в литературе данные относятся к изучению ИМТ и альбумина. Данные эти немногочисленны и сильно разняться, некоторые из них - противоречивы. Исследование уровня транстиретина, как маркера нутритивной недостаточности у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, не проводилось. Между тем, изучение принципиальных особенностей СВО у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, имеющих иммуносупрессию различной степени выраженности, представляет большой интерес, поскольку понимание закономерностей течения воспалительных процессов позволит выбрать аргументированную тактику лечения. Кроме того, изучение клинико-рентгенологических особенностей туберкулеза во взаимосвязи с лабораторными проявлениями системного воспалительного ответа у больных с ВИЧ-инфекцией позволит расширить представления о состоянии систем неспецифической защиты организма у данной категории пациентов.

Глава 2. Киническая характеристика обследованных больных и методы исследования

2.1. Общая характеристика обследованных больных.

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– 123 пациента с туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

2.1.1 Характеристика больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Больные туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции находились на стационарном лечении в различных отделениях Туберкулезной больницы имени А.Е. Рабухина г. Москвы в период с 2013 по 2017 годы. Больные туберкулезом без ВИЧ-инфекцией находились на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период 2013-2016 гг. и были анализированы ретроспективно. Критериями включения в исследование были: туберкулез органов дыхания у больных в возрасте 18 лет и старше, наличие ВИЧ-инфекции. Критериями исключения из исследования были: наличие онкологических заболеваний и сахарного диабета, а также беременность.

Характеристика больных по полу и возрасту представлена в таблице 1. Как видно из приведенных данных, большинство больных составили мужчины (76,8%). Возраст больных колебался от 20 до 62 лет. При распределении пациентов по возрасту было установлено, что наибольшую группу составили больные от 30 до 39 лет (56,3%). Вторую по численности группу составили больные в возрасте от 40 до 49 лет (24,6%). Больных в возрасте от 20 до 29 лет было 34 человека (15,2%). Пациентов других возрастных групп было значительно меньше, что объясняется спецификой заболевания ВИЧ-инфекцией и меньшей степенью «дожития» данной категории больных до

пенсионного возраста [37]. Во всех возрастных группах превалировали мужчины.

Таблица 1 - Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Число больных		Возраст (годы)				
			20-29	30-39	40-49	50-59	≥60
Мужчины	Абс.	172	22	99	45	4	2
	%	76,8	9,8	44,2	20,1	1,8	0,9
Женщины	Абс.	52	12	27	10	2	1
	%	23,2	5,4	12,1	4,5	0,9	0,4
Всего	Абс.	224	34	126	55	6	3
	%	100	15,2	56,3	24,6	2,7	1,3

Подавляющее большинство обследованных больных были неработающими (89,7%). При распределении по месту жительства было выявлено, что среди обследованных пациентов преобладали жители Москвы (33,5%), на втором месте были жители других регионов РФ (23,7%), а на третьем - лица без определенного места жительства (БОМЖ) (20,1%), которые, как правило - бывшие заключённые, которые утратили жильё во время пребывания в местах лишения свободы (МЛС) (табл.2). Жители Московской области составили 14,7%. Иностранные граждане – приезжие из стран ближнего и дальнего зарубежья, не входящих в состав содружеств независимых государств (СНГ) были представлены в небольшом количестве (соответственно 4,9 и 3,1%).

Таблица 2 - Распределение больных по месту жительства

Место жительства	ТБ/ВИЧ	
	Абс.	%
Жители Москвы	75	33,5
Жители Московской области	33	14,7
Лица БОМЖ	45	20,1
Жители других регионов РФ	53	23,7
Жители стран СНГ	11	4,9
Граждане иностранных государств	7	3,1
Всего	224	100

Анализ имеющихся вредных привычек у пациентов показал, что табакокурение отмечено у 87,5%, злоупотребление алкоголем - у 77,7%, потребление инъекционных наркотических препаратов – у 64,7% больных (табл.3). К злоупотребляющим алкоголем относили лиц, употребляющих алкоголь два и более раз в неделю в количестве от 200. до 500 грамм крепких спиртных напитков или 500 грамм вина. Под потребителями инъекционных наркотиков подразумевались больные, которые сообщали о немедицинском потребления инъекционных препаратов, которые отнесены к психоактивным средствам. По анамнестическим данным в местах лишения свободы (МЛС) до госпитализации находились 42,9% больных (96/224).

Таблица 3 - Частота регистрации вредных привычек и нахождения в МЛС (по анамнестическим данным)

Группы исследования	ТБ/ВИЧ	
	абс	%
Табакокурение	196	87,5
Алкоголь	174	77,7
Потребители инъекционных наркотиков	145	64,7
МЛС	96	42,9

Самыми частыми сопутствующими заболеваниями среди больных ВИЧ-инфекцией были хронические вирусные гепатиты (ХВГ) (табл.4).

Таблица 4 - Сопутствующие оппортунистические (инфекционные) заболевания у обследованных больных

Группы исследования	ТБ/ВИЧ	
	абс.	%
Гепатит С (анти-HCV)	108	48,2
Гепатит В (HBsAg)	6	2,7
Цитомегаловирусная инфекция	99	44,2
Герпетическая инфекция	41	18,3
Сифилис	2	0,9

При этом наиболее часто встречался гепатит С - в 48,2% случаев (табл.4). Гепатит В наблюдался лишь у 2,7% пациентов. Также из сопутствующих заболеваний наблюдались цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция (44,2%), герпетическая инфекция (18,3%) и сифилис (0,9%).

Диагноз туберкулеза устанавливали на основании клинико-рентгенологических и лабораторных данных и подтверждался фтизиатрической Центральной врачебной контрольной комиссией г. Москвы. При распределении больных по характеру туберкулезного процесса было установлено, что впервые выявленный туберкулез наблюдался в 12,9%, ранее леченный туберкулез – в 87,1% случаев (табл.5).

Таблица 5 -Характеристика пациентов по характеру туберкулезного процесса

Группы исследования	ТБ/ВИЧ	
	абс.	%
Впервые выявленные	29	12,9
Ранее леченые	195	87,1
Всего	224	100

Распределение больных по клиническим формам туберкулеза представлено в таблице 6.

Таблица 6 - Характеристика больных по клиническим формам туберкулеза

Группы исследования	ТБ/ВИЧ	
	абс.	%
ТБ внутригрудных лимфатических узлов	17	7,6
Очаговый ТБ	3	1,3
Инфильтративный ТБ	36	16,1
Диссеминированный ТБ	99	44,2
Фиброзно-кавернозный ТБ	11	4,9
Казеозная пневмония	1	0,5
ТБ множественных локализаций	57	25,4
Всего	224	100

Как видно из таблицы, наиболее часто встречающейся формой туберкулёза среди обследованных больных был диссеминированный туберкулёз лёгких, который встречался в 44,2% случаев, на втором месте был туберкулёз множественных локализаций (ТМЛ), который был диагностирован у 57 больных, что составило 25,4% случаев. Изолированный туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) встречался лишь в 7,6% случаев. Такие формы туберкулёза легких, как фиброзно-кавернозный и

казеозная пневмония, в исследуемой группе встречались редко, соответственно в 4,9% и 0,5%.

Бактериовыделение методом люминесцентной микроскопии мокроты и промывных вод бронхов были обнаружены у 24,1% больных ТБ/ВИЧ, а при посеве биологоческого материала в плотные питательные среды - у 34,8% пациентов (табл.7). Распад в лёгочной ткани наблюдался у 18,3% больных.

Таблица 7 - Наличие бактериовыделения и распада в легочной ткани.

Группы исследования	ТБ/ВИЧ	
	абс.	%
МБТ+	78	34,8
Распад в легочной ткани	41	18,3

При анализе массивности бактериовыделения, было установлено, что скудное бактериовыделение встречалось у половины больных (50%). Умеренное бактериовыделение наблюдалось в 39,7%, обильное – в 10,3% случаев (табл.8).

Таблица 8 - Характеристика пациентов по массивности бактериовыделения

Группы исследования	ТБ/ВИЧ	
	абс.	%
Скудное	39	50,0
Умеренное	31	39,7
Обильное	8	10,3
Всего	78	100

При анализе спектра лекарственной устойчивости микобактерий, было установлено, что преобладали штаммы МБТ со множественной лекарственной устойчивостью, которые определялись в 53,8% случаев (табл.9). Чувствительность микобактерий к противотуберкулезным препаратам сохранялась у 39,7% пациентов. Широкая лекарственная устойчивость была определена у 9% пациентов.

Таблица 9 - Спектр лекарственной устойчивости МБТ

Группы исследования	ТБ/ВИЧ	
	абс.	%
Чувствительность сохранена	29	37,2
МЛУ	42	53,8
ШЛУ	7	9,0
Всего	78	100

Распределение пациентов по степени выраженности интоксикации выявило, что преобладали больные с умеренной степени выраженностью интоксикации (60,7%). Пациентов с резко выраженной интоксикацией было 24,1%. Реже наблюдались больные со слабо выраженной интоксикацией (15,2%).

Таблица 10 - Характеристика больных по степени выраженности интоксикации

Группы исследования	ТБ/ВИЧ	
	абс.	%
Слабо выраженная интоксикация	34	15,2
Умеренно выраженная интоксикация	136	60,7
Резко выраженная интоксикация	54	24,1
Всего	224	100

При анализе показателей общего анализа крови было установлено, что лейкоцитоз наблюдался у 23,2%, лимфопения – у 37,5% больных (табл.11).

Таблица 11- Показатели клинического анализа крови у больных ТБ/ВИЧ

Группы исследования		ТБ/ВИЧ	
		Абс.	%
лейкоциты, $>9 \cdot 10^9$/л		52	23,2
п/я нейтрофилы, >6%		1	0,5
лимфоциты, <19%		80	35,7
СОЭ, мм/час	до 15	19	8,5
	16-40	70	31,3
	>40	135	60,3

При распределении больных по уровню СОЭ, наибольшее число представляли больные с показателем >40 мм в час (60,3%). Нормальный показатель СОЭ встречался лишь у 8,5% пациентов.

В соответствии с клинической классификацией, утверждённой приказом Минздравсоцразвития России № 166 от 17.03.2006 г. «Об утверждении инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного 8 статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ инфекцией» [39], большая часть больных 187 (87,1%) были отнесены к стадии 4В. Остальные 29 больных (12,9%) - к стадии 4Б.

При анализе данных об очередности выявления ВИЧ-инфекции и туберкулёза, было выяснено, что у большинства больных (62,1%) первично была диагностирована ВИЧ-инфекция (табл.12). У 29% пациентов ВИЧ-инфекция и туберкулёз выявлялись одновременно, как правило, при обращении за медпомощью по поводу симптомов туберкулёза. Установить давность заражения ВИЧ-инфекцией у данной группы больных не представлялось невозможным. Самой малочисленной группой оказались пациенты с первично установленным диагнозом туберкулёза (8,9%; 20/224). У этих больных давность заболеваемости туберкулезом колебалась от 1 до 9 лет. Как правило, это были пациенты, заболевшие туберкулёзом в МЛС, и заразившиеся ВИЧ после освобождения.

Таблица 12 - Очередность выявления ТБ и ВИЧ-инфекция у обследованных больных

Группы исследования	ТБ/ВИЧ	
	абс.	%
ТБ выявлен первым	20	8,9
ТБ и ВИЧ-инфекция выявлены одновременно	65	29,0
ВИЧ - инфекция выявлена первой	139	62,1
Всего	224	100

Продолжительность ВИЧ-инфекции от момента обнаружения антител к ВИЧ до установления диагноза туберкулеза составила в среднем 7,3 года.

Предшествующую антиретровирусную терапию принимали 35 больных (15,6%).

Содержание СД4$^+$ клеток в крови было в пределах вариантов нормы (от 0,5 до 1,216 х10^9/л) лишь у 16,5% пациентов. У остальных 83,5% больных выявлялась разной степени выраженности иммуносупрессия. У 1/3 пациентов число СД4$^+$ клеток было ниже 0,2х10^9/л. Обращал на себя внимание тот факт, что у 18,8% пациентов наблюдалась резко выраженная иммуносупрессия (число СД4$^+$ клеток было ниже 0,5х10^9/л).

Таблица 13 - Количество СД4$^+$ клеток у обследованных больных

		ТБ/ВИЧ	
		абс	%
СД4$^+$	>0,5х10^9/л	37	16,5
	0,35-0,5х10^9/л	82	36,6
	0,2-0,35х10^9/л	43	19,2
	0,2-0,05х10^9/л	20	8,9
	<0,05х10^9/л	42	18,8

Рибонуклеиновая кислота (РНК) ВИЧ определялась в крови у 168 (75%) больных (табл.14). При этом у 36 (21,4%) из них выявлялось менее 20 000 копий/мл, у 32 (19,0%) - от 20 001 до 100 000 копий/мл, у 46 (27,4%) – от 100 001 до 500 000 копий/мл и у 54 (32,1%) – более 500 000 копий/мл.

Таблица 14 - Вирусная нагрузка ВИЧ у обследованных больных

РНК ВИЧ	ТБ/ВИЧ	
	абс	%
≤ 20 000 копий/мл	36	21,4
20 001 – 100 000 копий/мл	32	19,1
100 001 –500 000 копий/мл	46	27,4
≥ 500 000 копий/мл	54	32,1

Среди 224 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией на момент поступления в клинику высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) получали 29 (12,9%).

2.1.2 Характеристика больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции

Группу сравнения составили 123 пациента с активным туберкулёзом лёгких, не имеющих положительного ВИЧ – статуса. При распределении пациентов по полу было установлено, что мужчины составили чуть больше половины (56,1%), женщин было 43,9% (табл.15). При анализе возрастной структуры пациентов было выявлено, что преобладающей возрастной группой оказались лица 20-29 лет, которые составили более половины больных (52%). На втором месте по численности была возрастная группа больных 30-39 лет (30,1%).

Таблица 15 - Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Число больных		Возраст (года)				
			20-29	30-39	40-49	50-59	≥60
Мужчины	Абс.	69	41	20	6	2	0
	%	56,1	33,3	16,3	4,9	1,6	0
Женщины	Абс.	54	23	17	8	4	2
	%	43,9	18,7	13,8	6,5	3,3	1,6
Всего	Абс.	123	64	37	14	6	2
	%	100	52,0	30,1	11,4	4,9	1,6

Впервые выявленный туберкулез был выявлен у 51 (41,5%) пациентов. Ранее леченный туберкулез диагностировался у 72 (58,5%) пациентов (табл.16).

Таблица 16 - Характеристика пациентов по характеру туберкулезного процесса

Группы исследования	ТБ	
	абс.	%
Впервые выявленные	51	41,5
Ранее леченые	72	58,5
Всего	123	100

В таблице 17 представлено распределение больных по клиническим формам туберкулеза легких. Наиболее часто встречающейся формой был инфильтративный туберкулёз легких (48,8%), на втором месте по частоте оказался фиброзно-кавернозный легких (33,3%). Диссеминированный туберкулёз лёгких был диагностирован лишь у 4,9% пациентов.

Деструкция в лёгочной ткани наблюдалась у 76,4% больных (табл.18). Бактериовыделение методами люминесцентной микроскопии и посева мокроты было выявлено у 58,5% пациентов.

Таблица 17 - Характеристика больных по клиническим формам туберкулеза

Группы исследования	ТБ	
	абс.	%
Очаговый ТБ	3	2,4
Инфильтративный ТБ	60	48,8
Туберкулома	11	9,0
Диссеминированный ТБ	6	4,9
Фиброзно-кавернозный ТБ	41	33,3
Казеозная пневмония	2	1,6
Всего	123	100

Таблица 18 - Наличие распада в легочной ткани и бактериовыделения у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции

Группы исследования	ТБ	
	абс.	%
МБТ+	72	58,5
Распад в легочной ткани	94	76,4

При этом обильное бактериовыделения наблюдалось у 44,4%, умеренное – у 19,5%, скудное - у 36,1% (табл.19).

Таблица 19 - Характеристика пациентов ТБ/ВИЧ по массивности бактериовыделения

Группы исследования	ТБ	
	абс.	%
Скудное	26	36,1
Умеренное	14	19,5
Обильное	32	44,4
Всего	72	100

При распределении пациентов по лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам было установлено, что 33,3% больных МБТ сохраняли чувствительность к ПТП (табл.20), 41,7% бактериовыделителей МБТ обладали широкой, 16,7% - множественной

лекарственной устойчивостью и 8,3% - полирезистентностью МБТ к противотуберкулёзным препаратам.

При распределении больных по степени выраженности интоксикации, было выявлено преобладание пациентов с умеренно выраженной интоксикацией, их доля была больше половины всех больных (61,8%), почти у трети больных наблюдалась слабая интоксикация (28,4%), и только у каждого десятого интоксикация была резко выраженной (9,8%) (табл.21).

Таблица 20 - Спектр лекарственной устойчивости МБТ

Группы исследования	ТБ	
	абс.	%
Чувствительность сохранена	24	33,3
Полирезистентность	6	8,3
МЛУ	12	16,7
ШЛУ	30	41,7
Всего	72	100

Таблица 21 - Характеристика больных по степени выраженности интоксикации

Группы исследования	ТБ	
	абс.	%
Слабо выраженная интоксикация	35	28,4
Умеренно выраженная интоксикация	76	61,8
Резко выраженная интоксикация	12	9,8
Всего	123	100

Исследование показателей клинического анализа крови у больных показало, что у 43,9% пациентов наблюдался лейкоцитоз (табл.22).

Таблица 22 - Показатели клинического анализа крови у больных туберкулезом

Группы исследования		ТБ	
		абс.	%
лейкоциты, $>9 \cdot 10^9$/л		54	43,9
п/я нейтрофилы, >6%		66	53,2
лимфоциты, <19%		44	35,7
СОЭ, мм/час	до 15	17	13,8
	16-40	43	35,0
	>40	63	51,2

Палочкоядерный сдвиг нейтрофилов выявлялся у 53,2% больных. У трети пациентов (35,7%) количество лимфоцитов было менее 19%. У половины пациентов (51,2%) СОЭ превышало 40 мм/ч, у трети (35%) – находилась в пределах 16-40 мм/ч, и лишь у 13,8% было в пределах вариантов нормы.

2.2. Методы обследования.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями Женевской конвенции о правах человека (1997 года) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 года) на основании разрешения локального этического комитета ФГБНУ «Центрального научно-исследовательского института туберкулеза». У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

У всех больных диагноз ВИЧ-инфекции был установлен на основании клинико-эпидемиологических данных и подтвержден положительным результатом на антитела к ВИЧ методом иммуноблотинга.

Стадию ВИЧ-инфекции определяли в соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции, утвержденной приказом Минздравсоцразвития России № 166 от 17.03.2006 г [39].

Для установления диагноза туберкулеза и получения информации о динамике процесса в ходе наблюдения всем больным проводили комплексное клиническое, рентгенологическое, лабораторное и инструментальное обследование.

Клинический метод включал сбор жалоб, изучение анамнеза болезни и жизни, осмотра больного. При сборе анамнеза заболевания значительное внимание уделяли времени начала заболевания, первым симптомам и характеру (остро или постепенно) начала заболевания, а также жалобам больного на момент госпитализации. Обязательным являлось уточнение особенностей течения процесса до поступления в клинику, длительности и

характера предшествующей неспецифической антибактериальной терапии, эффективности лечения по поводу других вторичных заболеваний. Выясняли регулярность прохождения флюорографического обследования, уточняли дату проведения предшествующей флюорографии или рентгенографии легких.

В анамнезе жизни отмечались сроки первичной диагностики ВИЧ-инфекции, наблюдению в территориальном Центре профилактики и борьбы со СПИДом, срокам и началу ВААРТ. Фиксировали наличие контакта с больными туберкулезом, указания на пребывание в местах лишения свободы, отмечали различные вредные привычки (табакокурение, злоупотребление алкоголем, прием наркотиков). Большое внимание уделяли перенесенным вторичным заболеваниям и наличию сопутствующей патологии.

Осмотр и физикальное обследование больного проводили по общепринятой методике с последующей регистрацией в динамике.
Рентгенологическое исследование органов грудной клетки включало обзорную рентгенографию в прямой проекции, а при необходимости – томографию в оптимальных срезах, рентгенографию в боковой проекции, другие дополнительные рентгенографические методы. В отдельных случаях использовали компьютерную томографию.

У всех больных проводилось микроскопическое и бактериологическое исследование респираторного материала (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), промывные воды бронхов) для обнаружения кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) и микобактерий туберкулеза (МБТ). Диагностический материал исследовали трехкратно до начала лечения и двукратно – при последующем ежемесячном мониторинге. Больным с трудноотделяемой мокротой проводили массаж грудной клетки, раздражающие ингаляции, в случаях их неэффективности исследовались промывные воды бронхов на КУМ и МБТ. Мазки мокроты исследовались методом люминесцентной микроскопии. Посев мокроты осуществлялся на твердые питательной среды Левенштейна-Йенсена и Финн-2. При положительном результате культура

обязательно пересевалась на среду Левенштейна-Йенсена с добавлением чистых субстанций противотуберкулезных препаратов для определения лекарственной чувствительности МБТ методом абсолютных концентраций. Первоначально диагностический материал заливали 4% раствором NaOH в равном объеме и помещали в термостат при 37° С на 30 минут. Осадок центрифугировали и нейтрализовали 1-2 каплями 5% соляной кислоты. Осадок использовали для посева и приготовления мазков. Метод прямой бактериоскопии осуществляется с помощью люминесцентной микроскопии с окраской флюорохромными красителями. Для культуральной диагностики посев проводили на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финн-2. Весь период инкубации засеянные пробирки находились в термостате при 37°С. Еженедельно проводили просмотр всех пробирок. При наличии роста отмечали его интенсивность (число колоний) и скорость роста. Рост микобактерий туберкулеза чаще наблюдался на 3-4 неделе культивирования. По данным метода посева применяли следующие градации массивности бактериовыделения: скудное, умеренное и обильное. Скудным считалось бактериовыделение при росте колоний от 1 до 20, умеренным - при росте от 21 до 100 колоний и обильным - при росте более 100 колоний. По данным метода люминесцентной микроскопии учитывали скудное бактериовыделение (при обнаружении 1-9 КУМ в 100 полях зрения), умеренное - 1+ (при обнаружении 10-99 КУМ в 100 полях зрения) и обильное – 2+, 3+ (при обнаружении более 1-10 и более 10 КУМ в 1 поле зрения соответственно). Для определения лекарственной чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам пользовались следующими концентрациями туберкулостатических средств в виде чистых субстанций: стрептомицин – 10 мкг/мл, изониазид – 1 мкг/мл, рифампицин – 40 мкг/мл, этамбутол – 2 мкг/мл, канамицин – 30 мкг/мл, этионамид – 30 мкг/мл, офлоксацин - 4 мкг/мл, циклосерин - 30 мкг/мл. Культура считалась чувствительной к указанным концентрациям, если в пробирке со средой,

содержащей препарат, выросло менее 20 колоний при обильном росте в контроле.

При подозрении на внелегочный туберкулез различный биологический материал (экссудат, ликвор, биопсийный материал, отделяемое из свища и др.) исследовали на МБТ методом простой микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену и посевом, а также методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex.*

Всем больным при поступлении и ежемесячно в динамике проводили исследование общего анализа периферической крови по общепринятой методике с определением СОЭ.

Всем больным при поступлении и ежемесячно в динамике проводили исследование общего анализа мочи по общепринятой методике.

Всем больным при поступлении и ежемесячно в динамике проводили биохимическое исследование крови.

Туберкулиновую чувствительность определяли с помощью пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

До начала лечения всех больных тестировали на наличие маркеров вирусных гепатитов В и С. Методом иммуноферментного анализа определяли маркеры вирусов гепатита В и С (антиген HBsAg и анти-HCV IgG).

У всех больных ВИЧ-инфекцией при поступлении в стационар, а затем через 1 и 3 месяца определяли процентное и абсолютное содержание СД4^{+} и $^{CD}8^{+}$ лимфоцитов методом проточной цитофлюорометрии (FacScan, Becton Dickinson) с использованием моноклональных антител фирмы Becton Dickinson.

У всех больных ВИЧ-инфекцией определяли вирусную нагрузку (количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови) тест-система - Abbot Real Time HIV-1, линейный диапазон от 40 до 10^{7} копий/мл.

Всем пациентам с ВИЧ-инфекцией с исходным количеством CD4^{+}лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, вне зависимости от наличия

клинических проявлений, проводили исследование крови методом ПЦР (полуколичественный метод) на определение ДНК ЦМВ.

При отсутствии противопоказаний и при согласии больного всем пациентам с подозрением на туберкулез проводилась диагностическая фибробронхоскопия с исследованием БАЛ для выявления МБТ по методу микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену и посевом, а также для выявления ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* методом ПЦР.

При наличии клинической симптоматики внелегочных проявлений туберкулеза или сопутствующей патологии у больных ВИЧ-инфекцией проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастроскопию, колоноскопию, спинномозговую пункцию.

У 34 из 34 умерших больных с ВИЧ-инфекцией было проведено патоморфологическое исследование аутопсийного материала. Секционные исследования проводили в полном объеме в соответствии с установленным протоколом.

Всем больным проводился комплекс специальных исследований, которые являлись предметом исследования и были использованы для решения 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 определяли иммунотурбидимерическим методом с наборами “ThermoFisher Scientific” (Финляндия), α_1-АТ и ГГ – с наборами “Sentinel” (Италия) на биохимическом анализаторе “Konelab”, Ф – автоматизированным клоттинговым методом на коагулографе “Sysmex -1500” (Япония).

Для оценки состояния белково-энергетической обеспеченности организма рассчитывали индекс массы тела каждого больного, определяли в сыворотке крови содержание общего белка, транстиретина и альбумина.

Индекс массы тела рассчитывается по формуле, разработанной в ВОЗ [134]. Содержание транстиретина определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 20 с наборами фирмы “Sentinel” (Италия), общий белок (ОБ) по биуретовой реакции на биохимическом анализаторе Сапфир 400 (Япония) с наборами реактивов фирмы “Randox” (Великобритания), альбумин – с реакцией бромкрезоловым зеленым с наборами реактивов фирмы “Randox” (Великобритания).

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) [74]. 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 снижался от 30 до 20 г/л, в тяжелых случаях– менее 20 г/л. При тяжелых нарушениях нутритивного статуса уровень транстиретина составляет менее 10 мг/дл [87].

При анализе полученных результатов мы использовали нормальные значения разработанные с лаборатории биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ» и общепринятые нормальные значения некоторых показателей (рассчитали их средние значения, исходя из представления, что амплитуда (95% выборки) охватывает диапазон $M \pm 2\sigma$) [17,20,21].

Все исследования проводили в сыворотке/плазме крови при поступлении больных в клинику и затем через 3 и 6 месяцев комплексного лечения.

Материалом для анализа явились результаты обследования и лечения больных. Анализировалась вся медицинская документация. Результаты обследования каждого больного вносились в специально разработанную электронную анкету по следующим признакам: паспортная часть, данные

анамнеза, результаты клинического и лабораторного обследования, использованные методы лечения и их результаты.

Химиотерапию (ХТ) проводили в соответствии с Федеральным клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией [48]. ВААРТ проводили по показаниям после консультации с инфекционистом.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с помощью пакетов программ Excel и BIOSTAT. Количественные показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, представляли в виде M±m (среднее значение ± ошибка среднего). Проверку гипотезы о равенстве средневыборочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Для выявления связи между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (в случае нормального распределения) и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (в случае распределения, не являющегося нормальным) с определением их статистической значимости.

Глава 3. Особенности клинического течения процесса у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции.

В данном разделе работы в сравнительном аспекте приводятся результаты исследования клинических проявлений специфического процесса у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции.

При сравнении групп пациентов по гендерному признаку были выявлены статистически значимые различия (табл.23). В обеих группах преобладали мужчины. Вместе с тем, в группе больных ТБ/ВИЧ мужчины наблюдались достоверно чаще по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции.

Таблица 23 - Сравнительная характеристика обследованных групп больных по полу (M±m)

№ п/п	Группы больных	Количество больных	Пол больных	
			мужчины	женщины
1	ТБ/ВИЧ	Абс. 224 % 100	172 76,8±2,82	52 23,2±2,82
2	ТБ	Абс. 123 % 100	69 56,1±4,47 p_{1-2}<0,01	54 43,9±4,47 p_{1-2}<0,01

Результаты изучения сравниваемых групп пациентов по возрасту представлены в таблице 24. Как видно из приведенных данных, пациенты в возрасте 20-29 лет преобладали в группе больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции 52,0±4,5%. В группе больных ТБ/ВИЧ их число составило 15,2±2,4%, (p <0,01). При этом пациенты в возрасте 30-39 лет достоверно чаще встречались в группе ТБ/ ВИЧ (56,3±3,3%), а в группе ТБ - 30,1±4,1% (p<0,01). Пациенты старшего возраста встречались достаточно редко в обеих группах.

Таблица 24 - Сравнительная характеристика обследованных групп пациентов по возрасту (M±m)

Группы исследо-вания	Количество больных		Возраст (года)				
			20-29	30-39	40-49	50-59	≥60
ТБ/ВИЧ	Абс.	224	34	126	55	6	3
	%	100	15,2±2,4	56,3±3,3	24,6±2,8	2,6±1,0	1,3±0,7
ТБ	Абс.	123	64	37	14	6	2
	%	100	52,0±4,5 p<0,01	30,1±4,1 p<0,01	11,4±2,8 p<0,01	4,9±1,9	1,6±1,1

При сравнении характера туберкулёзного процесса, выявлено преобладание доли пациентов с ранее леченным туберкулёзом среди больных с ВИЧ- инфекцией (табл.25). Так, среди больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции их было 58,5±4,4%, а среди больных с ВИЧ - 87,1±2,2% (p <0,01), обратное соотношение наблюдалось в данных группах соответственно для впервые выявленных случаев туберкулёза (12,9±2,2% и 41,5±4,4% соответственно; p<0,01). Такое соотношение характеризует трудности достижения стойкой ремиссии и клинического выздоровления у больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции.

Таблица 25 - Сравнительная характеристика обследованных групп больных по характеру туберкулезного процесса(M±m)

№ п/п	Группы исследования	Количество больных		Характер ТБ процесса	
				Впервые выявленный	Ранее леченный
1	ТБ/ВИЧ	Абс.	224	29	195
		%	100	12,9±2,2	87,1±2,2
2	ТБ	Абс.	123	51	72
		%	100	41,5±4,4 p<0,01	58,5±4,4 p<0,01

Распределение пациентов по формам туберкулёза органов дыхания

выявило существенные различия в зависимости от наличия сочетания с ВИЧ инфекцией или без таковой (табл.26). Так, исключительно среди пациентов с ВИЧ - инфекцией, в 7,6±1,8% случаев выявлялся изолированный туберкулёз внутригрудных лимфоузлов, что соответствует литературным данным о «специфичности» данной формы для ВИЧ-инфекции [35].

Таблица 26 - Сравнительная характеристика обследованных групп пациентов по формам туберкулеза органов дыхания (M±m)

№ п/п	Форма туберкулеза	ТБ/ВИЧ n=224		ТБ n=123	
		Абс.	%	Абс.	%
			а		б
1	ТВГЛУ	17	7,6±1,8	-	-
2	Очаговый ТБ легких	3	1,3±0,7	3	2,4±1,3
3	Инфильтративный ТБ легких	36	16,1±2,4	60	48,8±4,5 $p_{а-б}<0,01$
4	Туберкулема легких	-	-	11	9,0±2,5
5	Диссеминированный ТБ легких	99	44,2±3,3	6	4,9±1,9 $p_{а-б}<0,01$
7	Фиброзно-кавернозный ТБ легких	11	4,9±1,4	41	33,3±4,2 $p_{а-б}<0,01$
8	Казеозная пневмония	1	0,5±0,5	2	1,6±1,1
9	ТБ множественных локализаций	57	25,4±2,9	-	-

Преобладающей формой туберкулёза органов дыхания среди больных с ВИЧ- инфекцией был диссеминированный туберкулёз легких (44,2±3,3%), который при отсутствии ВИЧ-инфекции встречался значительно реже (4,9±1,9%; p <0,01). Туберкулёз множественных локализаций был второй по встречаемости формой туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, он был диагностирован у 25,4±2,9% пациентов, а в группе без ВИЧ- инфекции таких пациентов не наблюдали. У больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции достоверно чаще встречались инфильтративный и фиброзно-кавернозный

туберкулез легких. Данные проявления наглядно отражают особенности иммунной системы в условиях наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции. Туберкулёмы лёгких были характерны для больных неинфицированных ВИЧ. Они встречались почти у каждого десятого пациента без ВИЧ- инфекции (9,0±2,5%). При наличии ВИЧ-инфекции данная форма заболевания не диагностировалась.

Статистически значимых различий по частоте встречаемости очагового туберкулёза и казеозной пневмонии не было выявлено, данные формы заболевания в обеих группах встречались в единичных случаях.

При сравнительном анализе частоты распада лёгочной ткани и бактериовыделения были выявлены статистически значимые различия по данным показателям (табл.27). Среди пациентов с туберкулёзом без ВИЧ-инфекции достоверно чаще встречались больные с наличием полостей распада в легочной ткани и бактериовыделением. Так, наличие распада среди больных туберкулёзом без ВИЧ- инфекции было выявлено в 76,4±3,8% случаев, а при наличии ВИЧ-инфекции данный показатель был почти в четыре раза ниже (18,3±2,6%, p <0,01).

Таблица 27 - Сравнительная характеристика обследованных групп больных по наличию полостей распада в легочной ткани и бактериовыделения по посеву мокроты (M±m)

№ п/п	Группы исследования	Число больных	Распад в легочной ткани		Бактериовыделения	
			есть распад	нет распада	МБТ+	МБТ-
1	ТБ/ВИЧ	Абс. 224 % 100	41 18,3±2,6	183 81,7±2,6	78 34,8±3,2	146 65,2±3,2
2	ТБ	Абс. 123 % 100	94 76,4±3,8 p<0,01	29 23,6±3,8 p<0,01	72 58,5±4,4 p<0,01	51 41,5±4,4 p<0,01

Доля бактериовыделителей среди больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции также была больше по сравнению с таковой среди ВИЧ-инфицированных (58,5±4,4% против 34,8±3,2% соответственно; p <0,01).

Данное соотношение также отражает особенности течения туберкулёзного процесса на фоне изменённой реактивности иммунной системы.

Сравнение интенсивности бактериовыделения среди пациентов обследованных групп также выявило статистически значимее различия в исследуемых группах (табл.28).

Таблица 28 - Сравнительная характеристика массивности бактериовыделения у обследованных групп больных (M±m)

№ п/п	Группы исследования	Всего	Массивность бактериовыделения		
			Скудное	Умеренное	Обильное
1	ТБ/ВИЧ	Абс. 78 % 100,0	39 50,0±5,66	31 39,1±5,52	8 10,3±3,44
2	ТБ	Абс. 72 % 100,0	26 36,1±5,66	14 19,5±4,66 p<0,01	32 44,4±5,85 p<0,01

Так, при отсутствии ВИЧ-инфекции у больных туберкулёзом преобладало обильное (44,4±5,85%) бактериовыделение. При сочетании туберкулёза и ВИЧ-инфекции, напротив, в половине всех случаев (50,0±5,66%) было скудное бактериовыделение. Умеренное бактериовыделение также чаще наблюдалась у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией.

Результаты исследования спектра лекарственной устойчивости МБТ в сравниваемых группах представлены в табл. 29. Было установлено, что доля пациентов сохранной чувствительностью была примерно одинаковой (37,2±3,4% и 33,3±5,5%). При анализе частоты встречаемости лекарственной резистентности выявлены статистически значимые различия. Так, при сочетании туберкулёза и ВИЧ преобладали больные, у которых выделены микобактерии с МЛУ к ПТП (соответственно 53,8±5,6% и 16,7±4,3; p <0,01). При наличии туберкулёза без ВИЧ-инфекции, преобладали пациенты, у которых были выделены микобактерии с ШЛУ (соответственно 41,7±5,8% и 9,0±3,2; p <0,01).

Таблица 29 - Сравнительная характеристика обследованных групп больных по спектру лекарственной устойчивости МБТ (M±m)

№ п/п	Группы исследования	Число больных	Спектр ЛУ МБТ			
			Чувст. сохранена	Полирезис-тентность	МЛУ	ШЛУ
1	ТБ/ВИЧ	Абс. 78 % 100	29 37,2±3,4	-	42 53,8±5,6	7 9,0±3,2
2	ТБ	Абс. 72 % 100	24 33,3±5,5	6 8,3±3,2	12 16,7±4,3 p<0,01	30 41,7±5,8 p<0,01

При сравнении исследуемых групп по выраженности туберкулёзной интоксикации было выявлено, что умеренная интоксикация наблюдалась примерно у половины больных в обеих группах (табл.30). Статистически значимые различия были выявлены в группах при наличии слабо и резко выраженной интоксикации. В группе без ВИЧ-инфекции преобладали пациенты со слабой интоксикацией, а в группе больных с ВИЧ-инфекцией преобладали больные с резко выраженной интоксикацией.

Таблица 30 - Сравнительная характеристика обследованных групп больных по выраженности туберкулезной интоксикации (M±m)

№ п/п	Группы исследования	Число больных	Выраженность интоксикации		
			слабая	умеренная	резкая
1.	ТБ/ВИЧ	Абс.224 % 100	34 15,2±2,39	136 60,7±3,26	54 24,1±2,85
2.	ТБ	Абс. 123 % 100	35 28,4±4,06 p<0,01	76 61,8±2,01	12 9,8±2,68 p<0,01

Результаты исследования частоты изменения показателей клинического анализа крови представлены в табл. 31.

Таблица 31 - Сравнительная характеристика показателей общего анализа крови у обследованных групп больных (M±m)

№ п/п	Группы исследо-вания	Число больных	Показатели общего анализа крови					
			лейко-циты, $>9 \cdot 10^9$/л	п/я нейтр. >6%	лимфо-циты, <19%	СОЭ, мм/час		
						до 15	16-40	>40
1.	ТБ/ВИЧ	Абс.224 % 100	52 23,2±2,8	1 0,5±0,5	80 35,7±3,2	19 8,5±1,8	70 31,3±3,1	135 60,3±3,2
2.	ТБ	Абс. 123 % 100	54 43,9±4,4 p<0,01	66 53,2±4,4 p<0,01	44 35,7±4,3	17 13,8±3,1	43 35,0±4,3	63 51,2±4,5

Как видно из приведенных данных статистически значимых различий по частоте повышения показателя СОЭ в сравниваемых группах не было выявлено. В обеих группах примерно у половины всех пациентов СОЭ была более 40 мм/час (60,3±3,2% и 51,2±4,5%), что отражает тяжесть воспалительного процесса. У больных ТБ достоверно чаще обнаруживался лейкоцитоз $>9x10^9$/л по сравнению с больными ТБ/ ВИЧ (43,9±4,4% и 23,2±2,8; p<0,01). Так же ВИЧ-инфекция влияла на частоту выявления палочкоядерного сдвига в лейкоцитарной формуле. Так, у больных ТБ сдвиг наблюдался у 53,2±4,4% больных, а у больных ТБ/ВИЧ - только у одного пациента (0,5±0,5%; p<0,01).

Резюме.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о том, что наличие ВИЧ-инфекции оказывало существенное влияние на все аспекты течения туберкулёза. Сравнительный анализ исследуемых групп показал, что сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулёза по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции чаще наблюдалось у мужчин. Возраст больных в обеих группах в подавляющем большинстве случаев составил менее 40 лет. При этом туберкулезный процесс чаще наблюдался в виде диссеминированного туберкулеза легких. Вместе с тем, ТВГЛУ и туберкулез множественных

локализаций наблюдались только у больных с ВИЧ-инфекцией. У больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции достоверно чаще наблюдались инфильтративный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Туберкулёма легких наблюдалась только у больных без ВИЧ-инфекции. Вместе с тем, распад в легочной ткани и бактериовыделение у пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдался достоверно реже по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Сравнительный анализ показал, что резко выраженная туберкулезная интоксикация достоверно чаще наблюдалась у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией.

Глава 4. Лабораторные проявления системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции.

4.1. Изменения уровня реактантов острой фазы у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ- инфекции.

В данном разделе работы приводятся результаты исследования уровня реактантов острой фазы (С-реактивного белка, α_1-антитрипсина, гаптоглобина и фибриногена) и показателей клинического анализа крови у 224 пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и у 123 больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Частота различных отклонений в показателях РОФ у больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без нее представлены в таблице 32.

Таблица 32 - Частота различных отклонений в показателях РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без нее (в %)

Показатели		Характер отклонений					
		Норма		Снижение		Повышение	
		ТБ/ВИЧ	ТБ	ТБ/ВИЧ	ТБ	ТБ/ВИЧ	ТБ
		1	2	3	4	5	6
СРБ	Абс. %	45 20,1±2,67	25 20,3±3,62	-	-	179 79,9±2,67	98 79,7±3,62
α_1-АТ	Абс. %	18 8,0±1,8	40 32,5±4,22 p_{1-2}<0,01	-	5 4,1±1,78	206 92,0±1,8	78 63,4±4,34 p_{5-6}<0,01
ГГ	Абс. %	70 31,2±3,09	62 50,4±4,51 p_{1-2}<0,01	2 0,9±0,63	-	152 67,8±4,51	61 49,6±3,34 p_{5-6}<0,01
Ф	Абс. %	170 75,9±2,85	36 29,3±4,10 p_{1-2}<0,01	3 1,3±0,75	10 8,1±2,46	51 22,8±3,78	77 62,6±3,23 p_{1-2}<0,01
Лейко-цитоз	Абс. %	136 60,7±3,26	75 61,0±4,39	36 16,1±2,45	-	52 23,2±2,80	54 43,9±4,39 p_{1-2}<0,01
СОЭ	Абс. %	89 39,7±3,20	60 48,8±4,49	-	-	135 60,3±3,20	63 51,2±4,49

Как видно из приведенных данных, уровень СРБ, который является главным опсонином крови и участвует в формировании и обеспечении воспалительного процесса, был повышен у большинства больных обеих групп (соответственно у 79,9% и 79,7%; p>0,05). Уровень α_1-АТ, который является универсальным ингибитором всех сериновых протеиназ, прежде всего нейтрофильной эластазы, был повышен у подавляющего большинства в группе пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (92%) и у 63,4% пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции (p <0,01). Различия выявились также в частоте повышения уровня ГГ. Содержание ГГ достоверно чаще наблюдалось у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции (соответственно 67,8% и 49,6%; p <0,01). Иная картина наблюдалась при анализе частоты изменения уровня фибриногена. Повышение содержания Ф, который участвует в отграничение очага воспаления, не было характерным для больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ- инфекцией, и наблюдалось лишь у 22,8% пациентов. У больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции повышение уровня фибриногена наблюдалось у достоверно большего количества больных (62,6%; p <0,01).

Близкие данные были получены при анализе показателей лейкоцитоза, который чаще выявлялся у пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции (при ВИЧ-инфекции у 23,2%, а при отсутствии ВИЧ-инфекции – у 43,9%; p <0,01). По частоте повышения уровня СОЭ сравниваемые группы достоверно не различались. Значение СОЭ в обоих группах было повышено в чуть более половине случаев (соответственно 60,3% и 51,2%; p>0,05). Эти данные свидетельствуют о том, что у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, показатели лейкоцитоза и СОЭ как маркеры системной воспалительной реакции по чувствительности уступают СРБ и α_1-АТ (см. табл.32).

Результаты исследования количественных показателей реактантов острой фазы, лейкоцитоза и СОЭ представлены в таблице 33.

Таблица 33 - Средние значения и разброс показателей РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без нее (M±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±3,7*	38,0±2,1* p_{1-2}<0,01
Амплитуда	0-3	0-327	0-220
α_1-АТ, г/л	1,55±0,02	3,22±0,05*	2,21±0,06* p_{1-2}<0,01
Амплитуда	1,3-1,8	1,35-8,09	0,74-5,58
ГГ, г/л	0,77±0,05	1,98±0,06*	1,62±0,09* p_{1-2}<0,01
Амплитуда	0,3-1,29	0,14-6,96	0,36-5,66
Ф, г/л	3,15±0,13	3,27±0,05	4,45±0,1* p_{1-2}<0,01
Амплитуда	2,5-3,75	1,7-5,0	1,01-9,48
Лейкоциты, $x10^9$/л	6,5±0,5	7,5±0,2	8,96±0,21* p_{1-2}<0,01
Амплитуда	4-9	2,2-15	2,6-20,3
СОЭ, мм//час	8,5±0,22	42,7±1,13*	27,7±1,27* p_{1-2}<0,01
Амплитуда	2-15	5-80	2-71

* - различия с нормой достоверны

Анализ количественных показателей реактантов острой фазы показал, что средние значения СРБ, α_1-АТ и ГГ у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, достоверно превышали нормальные значения. При этом наиболее реактивным среди них оказался СРБ, средний показатель которого у обследованных больных в 17 раз превышал верхнюю границу нормы. Также было выявлено, что средний показатель СРБ у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, был достоверно выше по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (соответственно 53,1±3,7 мг/л и 38,0±2,1 г/л; p<0,01). При этом амплитуда его колебаний была значительно шире у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Максимальное значение СРБ при сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией составило 327 мг/л, при туберкулезе без ВИЧ-инфекции – 220 мг/л.

Вторым по масштабу мобилизации у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией оказался α_1-АТ, средний показатель которого в 1,8 раз превысил верхнюю границу нормы. Сравнительный анализ показал, что средний уровень α_1-АТ достоверно выше (соответственно 3,22±0,05 г/л и 2,21±0,06 г/л; р <0,01), а амплитуда его колебаний значительно шире (максимальное значение α_1-АТ - 8,09 г/л и 5,58 г/л соответственно) у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (см. табл.33).

Степень роста ГГ была близка к α_1-АТ. Среднее значение ГГ превысило верхнюю границу нормы в 1,5 раза. При сравнительном анализе было выявлено, что его средний показатель у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией достоверно выше (соответственно 1,98±0,06 г/л и 1,62±0,09 г/л; р <0,01), амплитуда его колебаний значительно шире (максимальное значение ГГ - 6,96 г/л и 5,66 г/л соответственно) у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (см. табл.33).

Средние значения Ф у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, находились в пределах вариантов нормы. Сравнительный анализ показал, что уровень фибриногена у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, был достоверно ниже по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (соответственно 3,27±0,05 г/л и 4,45±0,1 г/л; р <0,01). Амплитуда индивидуальных колебаний Ф также была уже у пациентов туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (максимальное значение Ф составило 5,0 г/л и 9,48 г/л соответственно).

Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови показал, что изменения в показателях лейкоцитоза были близки к Ф, т. е. его средний показатель у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, не отличался от нормы и был достоверно ниже по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

Сдвиги в показателях СОЭ принципиально были похожи с СРБ, α_1-АТ и ГГ. Средний показатель СОЭ был достоверно выше у пациентов туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (соответственно 42,7±1,13 и 27,7±1,27 мм/час; p <0,01).

Во второй главе было показано, что больные туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией по клинико-рентгенологическим и лабораторным данным, отличаются от больных туберкулезом без ВИЧ- инфекции. Для выявления влияния этих различий на показатели системного воспалительного ответа нами было выделено 2 группы больных туберкулезом легких с наличием и без ВИЧ-инфекции, которые по клинико-рентгенологическим и микробиологическим данным были сопоставимы.

В первую группу вошли 47 пациентов с туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, во вторую - 49 пациентов с туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции. В обеих группах большинство составили мужчины. Возраст больных в первой группе колебался от 20 до 59, а во второй – от 20 до 62 лет. Распределение больных по формам туберкулеза легких представлено в таблице 34.

Таблица 34 - Сравнительная характеристика обследованных групп пациентов по формам туберкулеза легких (M±m)

№ п/п	Форма туберкулеза	ТБ/ВИЧ n=47		ТБ n=49	
		Абс.	%	Абс.	%
1	Инфильтративный ТБ легких	36	76,6±6,1	37	75,5±6,1
2	Фиброзно-кавернозный ТБ легких	11	23,4±6,1	12	24,5±6,1

Как видно из приведенных данных в обе группы входили больные инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Различия между группами по формам туберкулеза были не достоверными.

Распад в легочной ткани наблюдался у 32 (68,1±6,8%) пациентов в группе больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и у 35

(71,4±6,4%) пациентов туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции. Бактериовыделение диагностировалось соответственно у 36 (76,6±6,1%) и 38 (77,5±5,9%) пациентов. У подавляющего большинства больных в обеих группах имела места выраженная туберкулезная интоксикация. Таким образом, как видно из приведенных данных сравниваемые группы по клинико-рентгенологическим и микробиологическим показателям были сопоставимы.

Результаты исследования выраженности системного воспалительного ответа у обследованных групп больных представлены в таблице 35.

Таблица 35 - Средние значения РОФ и клинического анализа крови у больных инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции (M±m)

Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы	
		ТБ/ВИЧ n=47	ТБ n=49
		1	2
СРБ, мг/л	≤3	55,5±7,7*	21,5±4,6* p_{1-2}<0,01
α_1-АТ, г/л	1,55±0,02	3,25±0,09*	2,25±0,08* p_{1-2}<0,01
ГГ, г/л	0,77±0,05	2,08±0,08*	1,67±0,12* p_{1-2}<0,01
Ф, г/л	3,15±0,13	3,18±0,09	4,32±0,12* p_{1-2}<0,01
Лейкоциты, $x10^9$/л	6,5±0,5	7,1±0,31	8,06±0,25* p_{1-2}<0,01
СОЭ, мм//час	8,5±0,22	43,7±1,3*	25,4±1,4* p_{1-2}<0,01

* - различия с нормой достоверны

Как видно из приведенных данных, проявление системного воспалительного ответа более выражено у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции, что документировалась достоверно высокими значениями уровня СРБ, α_1-АТ, ГГ и СОЭ. Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие

сопутствующей ВИЧ-инфекции усиливает выраженность системного воспалительного ответа.

Далее мы проводили анализ результатов исследования реактантов острой фазы и показателей клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в зависимости от особенностей течения туберкулезного процесса.

Результаты исследования РОФ и показателей клинического анализа крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при разном характере туберкулезного процесса представлены в таблице 36.

Таблица 36 - Показатели РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией при разном характере туберкулезного процесса (M±m)

№ п/п	Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы	
			Впервые выявленный туберкулез n=29	Ранее леченный туберкулез n=195
			а	в
1	СРБ, мг/л	≤3	63,9±7,5*	51,7±4,1*
2	α_1-АТ, г/л	1,55±0,02	3,4±0,27*	3,04±5,1*
3	ГГ, г/л	0,77±0,05	1,99±0,14*	1,96±0,07*
4	Ф, г/л	3,15±0,13	3,36±0,17	3,17±0,04
5	Лейкоцитоз, $x10^9$/л	6,5±0,5	7,6±0,5	7,4±0,3
6	СОЭ, мм//час	8,5±0,22	42,9±0,9*	42,5±1,3*

* - различия с нормой достоверны

Как видно из приведенных данных, различия в показателях РОФ и клинического анализа крови при сочетании ВИЧ-инфекции с впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом носили недостоверный

характер, т.е. сдвиги в показателях РОФ и клинического анализа крови не были взаимосвязаны с характером туберкулезного процесса.

Сравнительный анализ показателей системного воспалительного ответа у больных с разными формами туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, показал, что наиболее значительный рост РОФ (СРБ, α_1-АТ и ГГ) и показателей клинического анализа крови (количество лейкоцитов и СОЭ) выявлялись у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (табл.37). На втором месте по выраженности СВО оказались больные диссеминированным туберкулезом легких и туберкулезом множественных локализаций, на третьем – больные с инфильтративным туберкулезом легких. Менее всего выраженность СВО наблюдалась при очаговом туберкулезе легких. Уровень Ф у больных со всеми формами туберкулеза легких достоверно не различался и находился в пределах вариантов нормы.

Результаты исследования уровня РОФ и показателей клинического анализа крови в зависимости от распространенности туберкулезного процесса в легком представлены в таблице 38. Как видно из приведенных данных, выраженность системной воспалительной реакции нарастала с увеличением объема туберкулезного процесса в легком. Наиболее выраженные сдвиги были обнаружены при распространении туберкулезного процесса в легком с протяженностью более 2-х долей.

Анализ результатов исследования уровня РОФ и показателей клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия и отсутствие распада в легочной ткани, показал, что наиболее выраженный системный воспалительный ответ наблюдался у больных с наличием деструкции в легочной ткани, о чем свидетельствовали достоверно высокие значения СРБ, α_1-АТ и ГГ (табл.39).

Таблица 37 - Показатели РОФ и клинического анализа крови у больных с разными формами туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (M±m)

№ п/п	Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы					
			ТВГЛУ n=17	ОТ n=3	Инф. ТБ n=36	ДТ n=99	ФКТ n=11	ТМЛ n=57
			а	б	в	г	д	е
1	СРБ, мг/л	≤3	33,6±4,5*	24,7±1,9*	38,2±3,3* $p_{б-в}$<0,01	57,7±5,9* $p_{а,б,в-г}$<0,01	79,6±6,8* $p_{а,б,в-д}$<0,01 $p_{г-д}$<0,02	53,2±7,4* $p_{а,б,в,д-е}$<0,01
2	α_1-АТ, г/л	1,55±0,02	2,95±0,21*	2,92±0,51*	3,0±0,14*	3,08±0,1*	4,07±0,32* $p_{а,в,г-д}$<0,01	2,73±0,21* $p_{д-е}$<0,01
3	ГГ, г/л	0,77±0,05	1,74±0,2*	1,9±0,41*	1,89±0,15*	1,9±0,09*	2,61±0,21* $p_{а,в,г-д}$<0,01	2,21±0,1* $p_{а-е}$<0,05
4	Ф, г/л	3,15±0,13	3,23±0,14	3,13±0,42	3,08±0,1	3,2±0,06	3,07±0,14	3,1±0,21
5	Лейкоциты, х10^9/л	6,5±0,5	6,1±1,9	5,4±0,3	5,8±0,1	8,2±0,1* $p_{б,в-г}$<0,01	9,2±1,1* $p_{б,в-д}$<0,01	7,3±1,4
6	СОЭ, мм//час	8,5±0,22	30,3±2,9*	29,3±4,5*	42,4±3,4* $p_{а-в}$<0,01 $p_{б-в}$<0,05	66,5±2,5* $p_{а,б,в-г}$<0,01	50,9±3,6* $p_{а,б,г-д}$<0,01	39,4±3,4* $p_{а,д-е}$<0,05 $p_{г-е}$<0,01

* - различия с нормой достоверны

Таблица 38 - Показатели РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при разной распространенности специфического процесса в легком (M±m)

№ п/п	Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы		
			1-2 сегмента n=5	1-2 доли n=45	более 2-х долей n=157
			а	б	в
1	СРБ, мг/л	≤3	38,0±5,1*	54,5±3,3* $p_{а-б}$<0,01	69,4±2,5* $p_{а-в}$<0,01 $p_{б-в}$<0,01
2	α_1-АТ, г/л	1,55±0,02	2,89±0,22*	3,22±0,15*	3,54±0,09* $p_{а-в}$<0,01
3	ГГ, г/л	0,77±0,05	1,82±0,23*	1,97±0,11*	2,12±0,08*
4	Ф, г/л	3,15±0,13	3,11±0,19	3,31±0,09	3,28±0,05
5	Лейкоциты, x10^9/л	6,5±0,5	6,4±0,6	7,3±0,4	8,7±0,3* $p_{а-в}$<0,01 $p_{б-в}$<0,01
6	СОЭ, мм/час	8,5±0,22	40,9±3,5*	45,0±4,5*	43,0±1,5*

* - различия с нормой достоверны

Таблица 39 - Показателе РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при отсутствии и наличии распада в легочной ткани (M±m)

№ п/п	Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы	
			с распадом n=41	без распада n=183
			а	б
1	СРБ, мг/л	≤3	70,6±2,9*	38,7±4,1* $p_{а-б}$<0,01
2	α_1-АТ, г/л	1,55±0,02	3,57±0,19*	2,99±0,07* $p_{а-б}$<0,01
3	ГГ, г/л	0,77±0,05	2,35±0,2*	1,88±0,07* $p_{а-б}$<0,05
4	Ф, г/л	3,15±0,13	3,19±0,09	3,21±0,05
5	Лейкоцитоз, x10^9/л	6,5±0,5	8,1±0,3*	6,9±0,7
6	СОЭ, мм//час	8,5±0,22	42,2±1,4*	41,8±2,3*

* - различия с нормой достоверны

Результаты исследования показателей системной воспалительной реакции у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от наличия и отсутствие бактериовыделения представлены в табл. 40.

Таблица 40 - Показатели РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при отсутствии и наличии бактериовыделения (M±m)

№ п/п	Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы	
			Больные с МБТ+ n=78	Больные с МБТ- n=146
			а	б
1	СРБ, мг/л	≤3	78,4±8,1*	30,9±3,9* $p_{а-б}$<0,01
2	α_1-АТ, г/л	1,55±0,02	3,78±0,14*	2,8±0,07* $p_{а-б}$<0,01
3	ГГ, г/л	0,77±0,05	2,48±0,12*	1,63±0,06* $p_{а-б}$<0,01
4	Ф, г/л	3,15±0,13	3,56±0,07*	3,14±0,05 $p_{а-б}$<0,01
5	Лейкоциты, x10^9/л	6,5±0,5	6,9±0,3*	8,3±0,5* $p_{а-б}$<0,02
6	СОЭ, мм//час	8,5±0,22	46,9±2,2*	38,2±1,5* $p_{а-б}$<0,01

* - различия с нормой достоверны

Как видно из приведенных данных выраженность системного воспалительного ответа взаимосвязана с фактором наличия бактериовыделения, поскольку наличие этого фактора сопровождается выбросом значительного количества РОФ (СРБ, α_1-АТ, ГГ и Ф), а также лейкоцитозом и ускорением СОЭ.

Выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, также обнаружила взаимосвязь с фактором ЛУ МБТ (табл.41). Наиболее существенное повышение уровня РОФ (СРБ и α_1-АТ) наблюдалось при наличии МЛУ и ШЛУ МБТ, что

вероятно, было обусловлено наиболее тяжелыми процессами у данной группы больных.

Таблица 41 - Показатели РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией при разной чувствительности/устойчивости МБТ к ПТП (M±m)

№ п/п	Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы		
			Чувст. сохран. n=29	МЛУ n=42	ШЛУ n=7
			а	б	в
1	СРБ, мг/л	≤3	41,5±2,6*	68,8±4,4* $p_{а-б}$<0,01	78,9±7,5* $p_{а-в}$<0,01
2	α_1-АТ, г/л	1,55±0,02	2,99±0,16*	3,42±0,17*	3,48±0,17* $p_{а-в}$<0,05
3	ГГ, г/л	0,77±0,05	1,85±0,12*	2,06±0,18*	2,3±0,25*
4	Ф, г/л	3,15±0,13	3,18±0,18	3,29±0,07	3,22±0,16
5	Лейкоциты, $x10^9$/л	6,5±0,5	7,3±1,6	8,4±0,6*	7,3±0,9
6	СОЭ, мм//час	8,5±0,22	41,3±2,1*	42,4±2,6*	43,2±4,5*

* - различия с нормой достоверны

Результаты исследования показателей РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией при разной выраженности туберкулезной интоксикации представлены в табл. 42. Как видно из приведенных данных, повышение показателей системного воспалительного ответа было взаимосвязано с выраженностью туберкулезной интоксикации. Показатели РОФ и клинического анализа крови повышались с ростом выраженности туберкулезной интоксикации. Наиболее высокие их значения наблюдались при резко выраженной туберкулезной интоксикации.

Таблица 42 - Показатели РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при разной выраженности туберкулезной интоксикации (M±m)

№ п/п	Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы		
			слабо выраженная интокси-кация n=34	умеренно выраженная интокси-кация. n=136	резко выраженная интокси кация n=54
			а	б	в
1	СРБ, мг/л	≤3	13,9±1,2*	40,3±1,1* $p_{а-б}$<0,01	113,6±6,7* $p_{а,б-в}$<0,01
2	α_1-АТ, г/л	1,55±0,02	2,58±0,07*	3,02±0,12* $p_{а-б}$<0,01	4,07±0,13* $p_{а,б-в}$<0,01
3	ГГ, г/л	0,77±0,05	1,59±0,07*	2,14±0,17* $p_{а-б}$<0,01	2,51±0,12* $p_{а-в}$<0,01
4	Ф, г/л	3,15±0,13	3,17±0,06	3,12±0,12	3,29±0,07
5	Лейкоциты, x10^9/л	6,5±0,5	6,6±0,3	7,4±0,8	8,6±0,6* $p_{а-в}$<0,01
6	СОЭ, мм//час	8,5±0,22	39,0±1,6*	46,8±2,7* $p_{а-б}$<0,02	48,5±2,2* $p_{а-в}$<0,01

* - различия с нормой достоверны

Анализ показателей РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от срока выявления туберкулеза не выявил достоверных различий между группами больных ВИЧ/ТБ (ВИЧ-инфекция была диагностирована раньше туберкулеза), ТБ/ВИЧ (туберкулез был выявлен раньше ВИЧ-инфекции) и при одновременном выявлении туберкулеза и ВИЧ-инфекции (табл.43).

Далее мы проводили анализ результатов исследования РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в зависимости от особенностей течения ВИЧ-инфекции.

Результаты исследования показателей РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией при разной выраженности иммунного дефицита представлены в табл. 44.

Таблица 43 - Показатели РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от первичности выявления туберкулеза (M±m)

Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы		
		ВИЧ/ТБ n=139	ТБ/ВИЧ n=20	Одновременно n=65
		1	2	3
СРБ, мг/л	≤3	51,3±2,6*	44,5±7,4*	56,3±3,6*
α_1-АТ, г/л	1,55±0,02	3,1±0,09*	3,06±0,19*	3,38±0,15*
ГГ, г/л	0,77±0,05	2,05±0,09*	1,66±0,22*	2,15±0,11*
Ф, г/л	3,15±0,13	3,1±0,05	3,14±0,08	3,48±0,1
Лейкоциты, $x10^9$/л	6,5±0,5	6,7±0,3	8,0±1,0	7,7±0,6
СОЭ, мм//час	8,5±0,22	43,6±1,5*	39,0±4,6*	42,7±2,6*

* - различия с нормой достоверны

Как видно из табл.44, выраженность системного воспалительного ответа нарастала параллельно со снижением количества СД4$^+$ клеток и достигала максимума у пациентов с количеством СД4$^+$ клеток менее 0,05x10^9/л. Об этом свидетельствовало постепенное повышение уровня СРБ, α_1- АТ и ГГ и СОЭ у обследованных больных во взаимосвязи со снижением количества СД4$^+$ клеток. Нами была выделена еще одна группа больных, состоявших из 18 пациентов с количеством СД4$^+$ клеток менее 0,025x10^9/л. Было установлено, что уровень СРБ у этих больных достигал самых высоких значений и составил в среднем 93,3±12,1 при норме <3мг/л, p <0,01. Вместе с тем, уровни α_1-АТ и ГГ у этой категории пациентов имели тенденцию к снижению, что, вероятно, свидетельствовало об истощении их синтеза вследствие их повышенной выработки на более ранних стадиях заболевания. Уровень α_1-АТ у этой категории больных составил 2,62±0,08г/л, ГГ - 1,6±0,13г/л, СОЭ – 62,7±3,7 мм/час.

Результаты исследования показателей РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от вирусной нагрузки ВИЧ представлены в табл. 45.

Таблица 44 - Показатели РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанный с ВИЧ-инфекцией при разной выраженности иммуносупрессии (M±m)

№ п/п	Группы исследования	n	Показатели и ед. измерения					
			СРБ, мг/л	α_1-АТ, г/л	ГГ, г/л	Ф, г/л	Лейкоциты, $x10^9$/л	СОЭ, мм//час
1	Здоровые	-	≤3	1,55±0,02	0,77±0,05	3,15±0,13	6,5±0,5	8,5±0,22
2	СД4$^+$ более 0,5x10^9/л	37	50,0±3,2*	2,59±0,07*	1,58±0,04*	2,71±0,12	7,9±0,3*	36,6±2,8*
3	СД4$^+$ 0,35-0,5x10^9/л	82	41,3±6,3*	2,65±0,12*	1,72±0,14*	3,12±0,21	6,9±0,3	35,6±2,0*
4	СД4$^+$ 0,2-0,35x10^9/л	43	53,8±4,5*	2,9±0,11* p_{2-4}<0,05	1,95±0,12* p_{2-4}<0,01	3,21±0,1 p_{2-4}<0,01	7,8±0,4*	42,4±2,1* p_{3-4}<0,05
5	СД4$^+$ 0,2-0,05x10^9/л	20	59,0±3,5* p_{3-5}<0,02	3,29±0,08* $p_{2,3,4-5}$<0,01	2,1±0,11* p_{2-5}<0,01 p_{3-5}<0,05	3,28±0,14 p_{2-5}<0,01	6,4±0,5 p_{2-5}<0,01 p_{3-5}<0,05	42,5±2,1* p_{3-5}<0,05
6	СД4$^+$ менее 0,05x10^9/л	42	83,5±5,2* $p_{2,3,4,5-6}$< 0,01	3,68±0,11* $p_{2,3,4,5-6}$<0,01	2,41±0,13* $p_{2,3,4-6}$<0,01	3,92±0,11* $p_{2,3,4,5-6}$<0,01	6,8±0,7	52,5±3,2* $p_{2,3,4,5-6}$<0,01

* - различия с нормой достоверны

Таблица 45 - Показатели системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией при разной вирусной нагрузке ВИЧ (M±m)

№ п/п	Группы исследования	n	Показатели и ед. измерения					
			СРБ, мг/л	α_1-АТ, г/л	ГГ, г/л	Ф, г/л	Лейкоциты, $x10^9$/л	СОЭ, мм//час
1	Здоровые	-	≤3	1,55±0,02	0,77±0,05	3,15±0,13	6,5±0,5	8,5±0,22
2	Не определяется	56	46,4±5,2*	3,02±0,09*	1,77±0,1*	3,04±0,05	7,9±0,6	41,0±2,6*
3	≤20000 копий/мл	36	51,5±5,2*	2,83±0,17*	1,82±0,15*	3,31±0,12	7,9±0,8	37,6±3,0*
4	20001 – 100 000 копий/мл	32	42,3±5,8*	2,81±0,18*	1,67±0,12	2,99±0,14	6,8±0,8	43,8±2,5*
5	100 001 – 500 000 копий/мл	46	60,7±6,7* $p_{2-5}<0,05$	3,22±0,2*	2,15±0,1* $p_{2,4-5}<0,01$	3,37±0,13	6,1±0,4 $p_{2-5}<0,02$ $p_{3-5}<0,05$	45,3±3,0* $p_{3-5}<0,05$
6	≥ 500 000 копий/мл	54	64,1±6,0 $p_{2-6}<0,05$ $p_{4-6}<0,01$	3,38±0,14* $p_{2-6}<0,05$ $p_{3,4-6}<0,02$	2,23±0,11* $p_{2,4-6}<0,01$ $p_{3-6}<0,05$	3,29±0,11	7,3±0,6	45,8±2,8*

* - различия с нормой достоверны

Как видно из приведенных данных, выраженность системной воспалительной реакции значительно выше у пациентов с вирусной нагрузкой ВИЧ более 100 000 копий/мл по сравнению с больными без вирусной нагрузки или с вирусной нагрузкой ВИЧ менее 100 000 копий/мл, что документировалось достоверно высокими значениями СРБ, α_1-АТ и ГГ.

Результаты корреляционного анализа между показателями РОФ, клинического анализа крови и количеством СД4$^+$ клеток представлены в табл. 46.

Таблица 46 - Корреляционные взаимосвязи между показателями РОФ, клинического анализа крови и количеством СД4$^+$ клеток (r)

Показатели	СРБ	α_1-АТ	ГГ	Лейко-циты	СОЭ	СД4$^+$
СРБ		0,615	0,458	0,219	0,296	-0,253
α_1-АТ	0,615		0,453		0,344	-0,216
ГГ	0,458	0,453			0,340	-0,204
Лейкоциты	0,219					
СОЭ	0,296	0,344	0,340			-0,251
СД4$^+$	-0,253	-0,216	-0,204		-0,251	

Как видно из приведенных данных, существовала тесная прямая зависимость между показателями РОФ. Уровень СРБ тесно и прямо коррелировал с α_1-АТ ($r = 0,615$; $p < 0,01$) и ГГ ($r = 0,458$; $p < 0,01$). Уровень ГГ тесно и прямо коррелировал с α_1-АТ ($r = 0,453$; $p < 0,01$). Также была установлена прямая корреляционная связь между показателями РОФ и клинического анализа крови. Уровень СОЭ прямо коррелировал с СРБ ($r = 0,296$; $p < 0,02$), α_1-АТ ($r = 0,344$; $p < 0,01$) и ГГ ($r = 0,340$; $p < 0,01$). Показатель лейкоцитоза коррелировал только с СРБ ($r = 0,219$; $p < 0,05$).

Было установлено, что между количеством СД4$^+$ клеток и показателями системного воспалительного ответа имелась обратная корреляционная связь.

Количество СД4 клеток обратно коррелировало с СРБ (r = 0,253; p <0,02), α_1-АТ (r = 0,216; p <0,05), ГГ (r = 0,204; p <0,05) и СОЭ (r = 0,251; p <0,02).

Клинический пример № 1.

Пациент Ф. *39 лет, находился на лечении в 12 отделении 11 туберкулёзной больницы с декабря 2014 года по февраль 2015 года.*

Диагноз при поступлении:

Клинический: *Инфильтративный туберкулез S1, S2 правого легкого в фазе распада МБТ (+). ВИЧ-инфекция 4-Б, прогрессирование вне АРТ.*

Осложнения: *ДН 1 ст, ХЛС в стадии компенсации.*

Сопутствующий: *ХОБЛ.*

Жалобы при поступлении *на общую слабость, утомляемость, лихорадку до 39,8°.*

Анамнез заболевания: *Ранее туберкулёзом не болел. Контакт с больными туберкулезом отрицает. Предыдущее флюорографическое обследование в 2013 году. Не работает, употребляет внутривенные наркотики (героин) в течение пяти лет. О наличии ВИЧ-инфекции узнал в 2013 году. Состоит на учете в МОНИКИ, АРТ принимает периодически, плохо привержен, по схеме (зиловутдин, ламивутдин, эваференз). С октября 2014 года беспокоила слабость, повышение температуры тела, потеря веса, далее присоединилась одышка, появился кашель с отхождением мокроты светлого цвета в небольшом количестве, боли в грудной клетке. Обследовался в ПТД по месту жительства. В связи с выявленными изменениями в легких для дальнейшего лечения переведен в туберкулезную больницу им А.Е. Рабухина.*

Осмотр при поступлении: *Общее состояние удовлетворительное. Пониженного питания. Кожные покровы без высыпаний, бледно-розовой окраски. ПЖК развита слабо. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. При перкуссии надключичной области определяется притупление легочного звука справа. При аускультации выслушивается везикулярное дыхание с жестким оттенком. Хрипов нет. ЧДД = 18 в*

минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС – 90 в минуту, АД 130/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень при перкуссии – по краю реберной дуги, желчный пузырь не определяется, селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и мочеиспускание в норме. Рефлексы D = S, снижены с ног. Патологических рефлексов нет. В личности, месте и времени ориентирован верно. Вес 65 кг, Рост 175 см.

Компьютерная томография органов грудной клетки при поступлении: *Справа в S1 S2, на фоне усиленного легочного рисунка фокусная тень 1,5х1,0 см с четкими контурами. Вокруг немногочисленные полиморфные очаговые тени.*

Люминесцентная микроскопия мокроты при поступлении: *КУМ не определяется.*

ПЦР мокроты при поступлении: *ДНК МБТ обнаружена.*

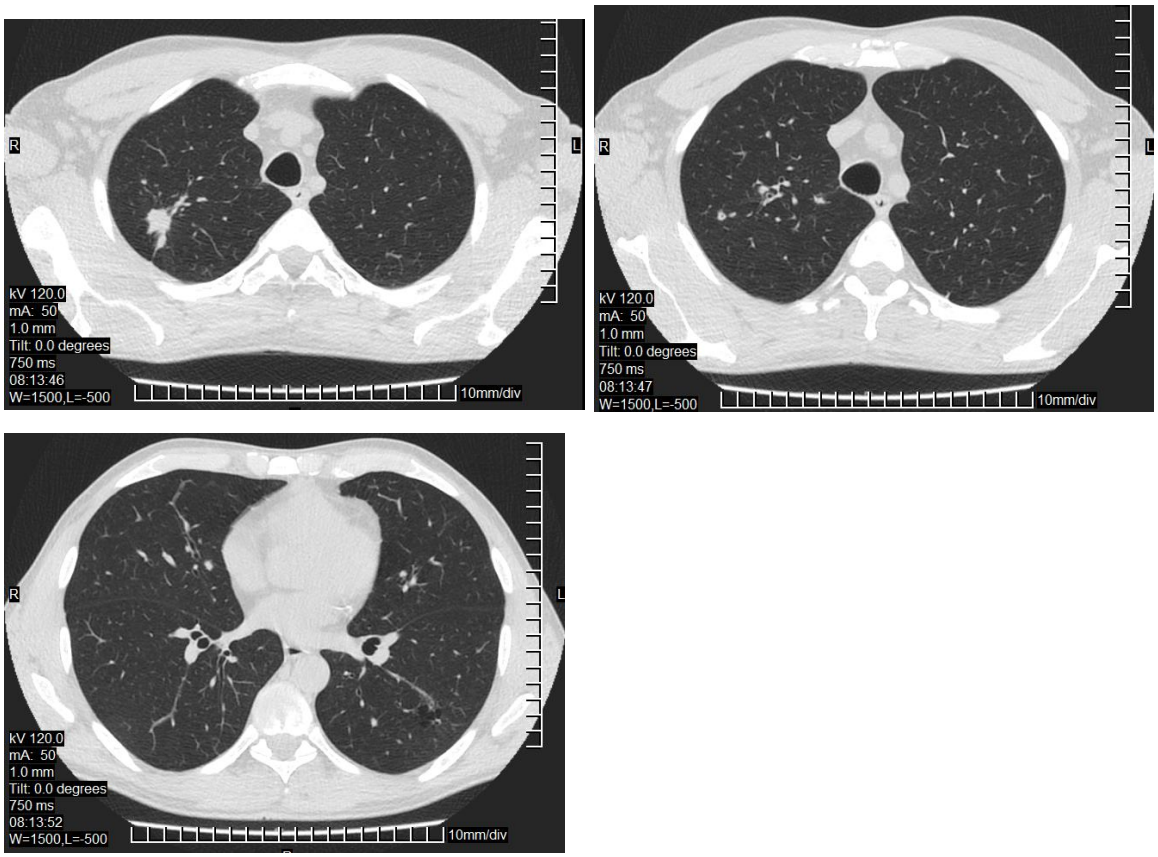

Рисунок 1. КТ органов грудной клетки при поступлении.

Посев мокроты на МБТ: 07.12.14г №13229 *КУМ +1,* ***06.12.14г №13139***

КУМ +1

Клинический анализ крови при поступлении: *гемоглобин - 128г/л, эритроциты - 4,08 х 10^{12}/л, лейкоциты - 4,5 х 10^{9}/л, тромбоциты - 187 х 10^{9}/л, сегментоядерные - 45 %, лимфоциты - 47%, моноцитов - 5%, эозинофилы - 3%, скорость оседания эритроцитов - 57 мм/ч (W).*

Клинический анализ мочи при поступлении: *цвет – соломенно-желтый, прозрачность – полная, плотность - 1015, белок - отсутствует, лейкоциты - 1 – 2 в поле зрения, эритроциты - не обнаружены, глюкоза- не обнаружена.*

Биохимические показатели сыворотки крови при поступлении: *Общий билирубин - 7 мкмоль/л (N 8 – 20); АЛТ - 72,8 Е/л (N муж. до 42); АСТ - 73,8 Е/л (N муж. до 37); ЩФ - 304 Е/л (N муж до 117); Креатинин - 81,0 мкмоль/л (N 53 – 115); Мочевина - 5,1 ммоль/л (N 1,7 – 8,3); Общий белок - 77 г/л (N 65 – 85); Альбумин - 32,8 г/л (N 35 – 50); Глюкоза крови - 4,2 ммоль/л; Амилаза - 38,8 (N до 80).*

Количество СД4+ клеток при поступлении: *– 0,096 х 10^{9}/л*

Вирусная нагрузка ВИЧ при поступлении: *– более 500 000 копий/мл*

ЭКГ при поступлении: *Синусовый ритм. ЧСС 70 в минуту. Нормальное положение ЭОС. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Умеренные изменения миокарда.*

ФВД при поступлении: *Вентиляционная способность легких в норме.*

Бронхоскопия при поступлении: *патологии бронхов не обнаружено.*

Консультация торакального хирурга: *хирургическое лечение в настоящее время не показано.*

Показатели реактантов острой фазы при поступлении: С-реактивный белок – 97 мг/л (N≤3мг/л), α_1- антитрипсин – 3,2 г/л (N 1,3-1,8 г/л), гаптоглобин – 2,95 г/л (N 0,3-1,29 г/л), фибриноген – 2,4 г/л (N 2,5-3,75).

Данный клинический пример приведен с целью показать, что у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, имел место выраженный системный воспалительный ответ, о чем свидетельствовало значительное

повышение уровня СРБ, α_1- антитрипсина, гаптоглобина и СОЭ. При этом отсутствовал рост фибриногена.

4.2. Показатели нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции.

В данной части работы приведены результаты исследования состояния белково-энергетической обеспеченности организма у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в сравнении с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Результаты исследования частоты различных отклонений показателей индекса массы тела, содержания общего белка, транстиретина и альбумина представлены в таблице 47.

Таблица 47 - Частота различных отклонений в показателях нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и без нее (в %)

Показатели		Характер отклонений					
		Норма		Снижение		Повышение	
		ТБ/ВИЧ	ТБ	ТБ/ВИЧ	ТБ	ТБ/ВИЧ	ТБ
		1	2	3	4	5	6
ИМТ	абс.	151	82	61	36	12	5
	%	67,4±3,13	66,7±4,24	27,2±2,97	29,3±4,38	5,4±1,5	4,0±1,76
ОБ	абс.	196	115	28	8	-	-
	%	87,5±2,2	93,5±2,22	12,5±2,2	6,5±2,22		
ТТР	абс.	56	97	168	26	-	-
	%	25,0±2,89	78,9±3,67 $p_{1-2}<0,01$	75,0±2,89	21,1±3,67 $p_{3-4}<0,01$		
А	абс.	126	92	98	31	-	-
	%	56,3±3,31	74,8±3,91 $p_{1-2}<0,01$	43,7±3,31	25,2±3,91 $p_{3-4}<0,01$		

Как видно из приведенных данных уровень широко известного показателя нутритивного статуса – ИМТ оказался сниженным у 27,2% больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией и у 29,3% пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции, т.е. по частоте снижения ИМТ

сравниваемые группы не отличались (p>0,05). Концентрация общего белка в сыворотке крови у подавляющего большинства больных обеих групп (в 87,5% случаев при туберкулезе, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и в 93,5% случаев – при туберкулезе без ВИЧ инфекции) находилась в пределах вариантов нормы. Различия выявлялись по частоте изменения уровня циркулирующих транспортных белков – транстиретина и альбумина.

Уровень одного из ключевых маркеров белково-энергетической недостаточности в условиях усиления катаболических процессов– транстиретина [1,15,16] - был снижен у большинства пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (75,0%). Однако, при туберкулезе без ВИЧ инфекции частота снижения уровня транстиретина составила лишь 21,1% (p <0,01). Близкие данные были получены при анализе уровня альбумина. Его содержание было снижено почти у половины больных (43,7%) туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и у 25,2% пациентов туберкулезом без ВИЧ-инфекции (p <0,01).

Результаты исследования количественных показателей белково-энергетической недостаточности организма у обследованных групп больных представлены в табл. 48. Как видно из приведенных данных, количественные показатели ИМТ, общего белка и транстиретина соответствовали их качественному анализу. Уровень ИМТ у больных обеих групп в среднем был ниже по сравнению с нормой. При этом достоверных различий между сравниваемыми группами не наблюдалось.

Средний уровень общего белка в обеих группах находился в пределах вариантов нормы, хотя нижняя граница амплитуды колебания общего белка у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, была ниже по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Достоверные различия выявлялись при анализе среднего уровня транстиретина. Снижение его уровня имело место в обеих группах пациентов, но достоверно более значительно при туберкулезе, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (соответственно 13,8±0,54 мг/дл и 26,6±0,8; p <0,01 при норме 33,4±1,08 мг/дл; p_{1-2}<0,01).

Анализ амплитуды индивидуальных колебаний транстиретина показал, что более резкое снижение его значений наблюдалось у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

Средний уровень альбумина был снижен в обеих группах по сравнению с нормой, но достоверных различий между ними не наблюдалось. Вместе с тем, нижняя граница амплитуды альбумина у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией была значительно ниже по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (см. табл.48).

Таблица 48 - Средние значения и амплитуда показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом, с сочетанной ВИЧ-инфекцией и без нее (M±m и амплитуда)

Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы	
		ТБ/ВИЧ n= 224	ТБ n=123
		1	2
ИМТ, кг/м^2	21,7±0,3	20,0±0,18*	20,5±0,1*
Амплитуда	18,5-25,0	11,3-28,7	14,2-31,3
Общий белок, г/л	75,0±1,0	77,0±0,7	76,0±0,4
Амплитуда	65-85	49-98	60-88
Транстиретин, мг/дл	33,4±1,08	13,8±0,54*	26,6±0,8* p_{1-2}<0,01
Амплитуда	18,5-52,8	1,2-43,6	6,4-51,9
Альбумин, г/л	41,0±0,7	33,0±0,44*	37,0±0,4* p_{1-2}<0,01
Амплитуда	35-48	16,3-50,0	20,3-49,8

* - различия с нормой достоверны

При анализе тяжести нутритивной недостаточности по принятой в международной практике пятибалльной шкале CTCAE было установлено, что снижение уровня альбумина менее 20 г/л (тяжелая степень) среди больных туберкулезом, с сочетанной ВИЧ-инфекцией, наблюдалось у 12 (12,2±3,3%) из 98 пациентов, а среди пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции вообще не выявлялось. Снижение уровня альбумина в пределах от 30 до 20 г/л (средняя степень) наблюдалось соответственно у 47 (48,0±5,0%) из 98 и

у 5(16,1±6,6%) из 31 пациентов (р <0,01). Снижение уровня альбумина в пределах от 34 до 31 (легкая степень) выявлялось у 39 (39,8±4,9%) из 98 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и у 26 (83,9±6,6%) из 31 больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции (р <0,01).

При анализе тяжести нутритивной недостаточности по снижению уровня транстиретина было установлено, что нарушения тяжелой степени у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, наблюдались у 87 (51,7±3,85%) из 168 пациентов и у 2 (7,7±5,2%) из 26 больных (р <0,01) туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Полученные данные свидетельствовали о том, что тяжелая и умеренно выраженная нутритивная недостаточность достоверно чаще наблюдалась у пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Во второй главе было показано, что больные туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией по клинико-рентгенологическим и лабораторным данным, отличались от больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Для нивелирования влияния этих различий на показатели нутритивного статуса нами было выделено 2 группы больных, включающих только инфильтративный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких, которые по клинико-рентгенологическим и лабораторным показателям были сопоставимы (см. выше).

Результаты исследования нутритивного статуса у больных инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких представлены в таблице 49. Как видно из приведенных данных нутритивная недостаточность была более выраженным у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, что документировалось достоверно низкими значениями ИМТ, ТТР и А. Полученные данные свидетельствовали о том, что наличие сопутствующей ВИЧ-инфекции усугубляло выраженность белково-энергетической недостаточности у больных со схожими формами туберкулеза.

Таблица 49 - Средние значения показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом легких с сочетанной ВИЧ-инфекцией и без нее (M±m)

Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы	
		ТБ/ВИЧ n= 47	ТБ n=49
		1	2
ИМТ, кг/м^2	21,7±0,3	20,3±0,17*	20,9±0,12* p_{1-2}<0,01
Общий белок, г/л	75,0±1,0	77,0±0,7	76,0±0,4
Транстиретин, мг/дл	33,4±1,08	14,0±0,69*	24,9±0,96* p_{1-2}<0,01
Альбумин, г/л	41,0±0,7	34,4±0,84*	37,7±1,2* p_{1-2}<0,01

* - различия с нормой достоверны

Далее мы провели детальный анализ состояния нутритивного статуса только у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией.

Результаты исследования показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при разном характере туберкулезного процесса представлены в таблице 50. Как видно из приведенных данных, показатели нутритивного статуса у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, достоверно не различались.

Сравнительный анализ показателей белково-энергетической недостаточности организма у больных с разными формами туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, показал, что наиболее значительное нарушение нутритивного статуса (снижение ИМТ, уровня транстиретина и альбумина) наблюдалось у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и туберкулезом множественных локализаций (табл.51). Следующими по тяжести белково-энергетической недостаточности оказались больные диссеминированным туберкулезом легких. Снижения нутритивного статуса легкой степени наблюдалось при очаговом туберкулезе легких и ТВГЛУ.

Таблица 50 - Показатели нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией при разном характере туберкулезного процесса (M±m)

№ п/п	Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы	
			Впервые выявленные n=29	Ранее леченные n=195
			а	б
1	ИМТ, кг/м^2	21,7±0,3	21,0±0,59	19,8±0,19*
2	Общий белок, г/л	75,0±1,0	74,0±2,2	78,0±0,8*
3	Транстиретин, мг/дл	33,4±1,08	13,1±1,4*	13,9±0,59*
4	Альбумин, г/л	41,0±0,7	36,0±1,08*	36,0±0,49*

* - различия с нормой достоверны

Результаты исследования показателей нутритивного статуса в зависимости от распространенности туберкулезного процесса в легком представлены в таблице 52. Как видно из приведенных данных, наиболее выраженное снижение белково-энергетической обеспеченности организма у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, наблюдалось при распространении туберкулезного процесса в легком протяженностью более 2-х долей, о чем свидетельствовали достоверно низкие значения уровня транстиретина.

Анализ результатов исследования показателей белково-энергетической недостаточности у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от наличия или отсутствия распада в легочной ткани показал, что наиболее выраженное снижение нутритивного статуса наблюдалось у больных с наличием деструкции в легочной ткани, что документировалось достоверно низкими значениями уровня транстиретина и альбумина у этой категории пациентов (табл.53).

Таблица 51 - Показатели нутритивного статуса у больных с отдельными формами туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (M±m)

№ п/п	Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы					
			ТВГЛУ n=17	ОТ n=3	Инф. ТБ n=36	ДТ n=99	ФКТ n=11	ТМЛ n=57
			а	б	в	г	д	ж
1	ИМТ, кг/м^2	21,7±0,3	21,5±0,46	22,2±1,2	19,3±0,32* $p_{а-в}$<0,05	20,0±0,6* $p_{а-г}$<0,05	20,4±0,77	18,2±0,88* $p_{а,б-ж}$<0,01
2	Общий белок, г/л	75,0±1,0	77,0±2,5	78,0±1,4	77,0±1,1	77,0±1,1	78,0±2,7	76,7±1,2
3	Транстиретин, мг/дл	33,4±1,08	16,8±1,68*	15,9±1,7*	17,2±1,3*	13,2±0,71* $p_{в-г}$<0,05	11,7±0,7* $p_{а,б-д}$<0,05 $p_{в-д}$<0,01	12,3±2,0* $p_{в-ж}$<0,05
4	Альбумин, г/л	41,0±0,7	39,0±1,72	38,0±0,58*	35,6±1,28*	38,8±0,77*	35,9±1,5*	33,2±1,74* $p_{а,б,г-ж}$<0,01

* - различия с нормой достоверны

Таблица 52 - Показатели нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, при разной распространенности специфического процесса (M±m)

№ п/п	Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы		
			1-2 сегмента n=5	1-2 доли n=45	более 2-х долей n=157
			а	б	в
1	ИМТ, кг/м^2	21,7±0,3	20,3±0,37*	19,8±0,6*	19,9±0,24*
2	Общий белок, г/л	75,0±1,0	79,0±1,3*	75,0±2,0	77,0±0,9
3	Транстиретин, мг/дл	33,4±1,08	15,5±1,5*	14,5±1,2*	11,6±0,63* $p_{а-в}$<0,02 $p_{б-в}$<0,05
4	Альбумин, г/л	41,0±0,7	36,6±2,4*	36,9±0,9*	36,3±0,67*

* - различия с нормой достоверны

Таблица 53 - Показатели нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия распада в легочной ткани (M±m)

№ п/п	Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы	
			с распадом n=41	без распада n=183
			а	б
1	ИМТ, кг/м^2	21,7±0,3	19,8±0,51*	20,4±0,51*
2	Общий белок, г/л	75,0±1,0	77,0±0,8	77,0±1,8
3	Транстиретин, мг/дл	33,4±1,08	11,3±1,1*	14,3±0,58* $p_{а-б}$<0,05
4	Альбумин, г/л	41,0±0,7	33,6±1,06*	39,9±0,59

* - различия с нормой достоверны

Результаты исследования показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от наличия или отсутствия бактериовыделения представлены в табл. 54. Как видно из приведенных данных, выраженность белково-энергетической

недостаточности организма у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, взаимосвязана с фактором наличия бактериовыделения. У пациентов с наличием бактериовыделения наблюдалось наиболее выраженное снижение белково-энергетической обеспеченности организма, о чем свидетельствовали низкие значения уровня транстиретина и альбумина.

Таблица 54 - Показатели нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от наличия или отсутствия бактериовыделения (M±m)

№ п/п	Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы	
			Больные с МБТ+ n=78	Больные с МБТ- n=146
			а	б
1	ИМТ, кг/м^2	21,7±0,3	19,3±0,34*	20,7±0,26* $p_{а-б}$<0,01
2	Общий белок, г/л	75,0±1,0	75,0±1,3	78,0±0,9 $p_{а-б}$<0,02
3	Транстиретин, мг/дл	33,4±1,08	10,3±0,73	16,4±0,67 $p_{а-б}$<0,01
4	Альбумин, г/л	41,0±0,7	32,0±1,1	39,5±0,4 $p_{а-б}$<0,01

* - различия с нормой достоверны

Выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, также обнаружила взаимосвязь с фактором ЛУ МБТ (табл.55). Наиболее существенное снижение белково-энергетической обеспеченности организма наблюдалось у при наличии ШЛУ МБТ, что, вероятно, было связано с наиболее тяжелыми процессами у данной группы больных.

Результаты исследования показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при разной выраженности туберкулезной интоксикации представлены в табл. 56. Как видно из приведенных данных, белково-энергетическая недостаточность тесно взаимосвязана с выраженностью туберкулезной интоксикации. С ростом выраженности туберкулезной интоксикации снижалась белково-

энергетическая обеспеченность организма. Наиболее низкие значения показателей нутритивного статуса (транстиретина и альбумина) наблюдались при резко выраженной туберкулезной интоксикации.

Таблица 55 - Показатели нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при разной чувствительности/устойчивости МБТ к ПТП (M±m)

№ п/п	Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы		
			Чувст. сохран. n=29	МЛУ n=42	ШЛУ n=7
			а	б	в
1	ИМТ, кг/м^2	21,7±0,3	20,4±0,7*	19,6±0,4*	20,3±0,09*
2	Общий белок, г/л	75,0±1,0	79,0±1,4	78,0±1,6	73,0±2,6
3	Транстиретин, мг/дл	33,4±1,08	15,0±1,04	14,5±1,2	10,9±1,4* $p_{а,б-в}$<0,05
4	Альбумин, г/л	41,0±0,7	38,5±1,0	35,0±0,8 $p_{а-б}$<0,05	34,0±1,6 $p_{а-в}$<0,02

* - различия с нормой достоверны

Таблица 56 - Показатели нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при разной выраженности специфической интоксикации (M±m)

№ п/п	Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы		
			Слабо выраженная интоксикация n=34	Умеренно выраженная интоксикация n=136	Резко выраженная интоксикация n=54
			а	б	в
1	ИМТ, кг/м^2	21,7±0,3	20,4±0,23*	19,3±0,53*	19,5±0,36*
2	Общий белок, г/л	75,0±1,0	80,0±0,9*	75,0±1,7	74,0±1,1
3	Транстиретин, мг/дл	33,4±1,08	18,7±0,75*	10,8±0,81* $p_{а-б}$<0,01	9,75±0,62* $p_{а-в}$<0,01
4	Альбумин, г/л	41,0±0,7	39,2±0,63	32,8±1,44* $p_{а-б}$<0,01	33,4±0,93* $p_{а-в}$<0,01

* - различия с нормой достоверны

Анализ показателей белково-энергетической обеспеченности организма у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от срока выявления туберкулеза не выявил достоверных различий между группами больных ВИЧ/ТБ (ВИЧ-инфекция была диагностирована раньше туберкулеза), ТБ/ВИЧ (туберкулез был выявлен раньше ВИЧ-инфекции) и при одновременном выявлении туберкулеза и ВИЧ-инфекции, т.е. выраженность лабораторных проявлений нутритивной недостаточности не была взаимосвязана с первичностью выявления туберкулеза (табл.57).

Таблица 57 - Средние значения показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от первичности выявления туберкулеза (M±m)

Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы		
		ВИЧ/ТБ n=139	ТБ/ВИЧ n=20	Одновременно n=59
		1	2	3
ИМТ, кг/м^2	21,7±0,3	19,8±0,23*	19,7±0,55*	20,5±0,38*
Общий белок, г/л	75,0±1,0	77,0±0,9	79,0±2,1	77,0±1,5
Транстиретин, мг/дл	33,4±1,08	12,9±0,67*	14,5±1,7*	12,5±1,1*
Альбумин, г/л	41,0±0,7	36,3±0,6*	39,3±1,4	34,0±1,1* p_{1-3}<0,01

* - различия с нормой достоверны

Далее мы проводили анализ результатов исследования нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от особенностей течения ВИЧ-инфекции.

Результаты исследования показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при разной выраженности иммунного дефицита представлены в табл. 58. Как видно из приведенных данных, наибольшая выраженность белково-энергетической недостаточности организма наблюдалась у пациентов с количеством СД4$^+$ клеток менее 0,35х10^9/л. Об этом свидетельствовали достоверно низкие значения транстиретина и альбумина у этой категории пациентов.

Таблица 58 - Показатели нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, при разном количестве $CD4^+$ клеток (M±m)

№ п/п	Группы исследования	n	Показатели и ед. измерения			
			ИМТ, кг/м^2	Общий белок, г/л	Транстиретин, мг/дл	А, г/л
1	Здоровые	-	21,7±0,3	75,0±1,0	33,4±1,08	41,0±0,7
2	$CD4^+$ более 0,5x10^9/л	37	20,9±0,6	79,0±1,4*	15,3±0,9*	39,9±0,8
3	$CD4^+$= 0,35-0,5x10^9/л	82	19,8±0,3*	80,0±3,3	13,0±1,4*	35,5±1,9*
4	$CD4^+$= 0,2-0,35x10^9/л	43	20,2±0,4*	79,0±0,8*	12,7±0,8* p_{2-4}<0,05	35,0±0,9* p_{2-4}<0,01
5	$CD4^+$= 0,2-0,05x10^9/л	20	19,7±0,4*	75,0±1,6 p_{4-5}<0,05	12,9±0,7* p_{2-5}<0,01	36,6±0,6* p_{2-5}<0,01
6	$CD4^+$ менее 0,05x10^9/л	42	19,1±0,8*	74,0±2,3	12,7±1,1*	34,3±1,9*

* - различия с нормой достоверны

Результаты исследования показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от вирусной нагрузки ВИЧ представлены в табл. 59. Как видно из приведенных данных, выраженность белково-энергетической недостаточности существенно выше у пациентов с вирусной нагрузкой ВИЧ более 500 000 копий/мл по сравнению с больными без вирусной нагрузки или с вирусной нагрузкой ВИЧ менее 500 000 копий/мл, что документировалось достоверно низкими значениями транстиретина и альбумина.

Результаты корреляционного анализа между показателями нутритивного статуса, РОФ и клинического анализа крови представлены в табл. 60. Анализ корреляционных связей между показателями нутритивного статуса показал, что существовали прямые корреляционные связи между показателями транстиретина и альбумина ($r = 0,351$; $p < 0,01$) и транстиретина и общего белка ($r = 0,217$; $p < 0,05$).

Таблица 59 - Показатели нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при разной вирусной нагрузке (M±m)

№ п/п	Группы исследования	n	Показатели и ед. измерения			
			ИМТ, кг/м^2	Общий белок, г/л	Транстиретин, мг/дл	А, г/л
1	Здоровые	-	21,7±0,3	75,0±1,0	33,4±1,08	41,0±0,7
2	Не определяется	56	20,1±0,5*	81,0±1,8*	15,5±1,0*	38,5±0,9
3	≤20 000 копий/мл	36	20,2±0,6*	80,0±2,1*	14,3±1,4*	37,3±1,5
4	20 001 – 100 000 копий/мл	32	20,1±0,4*	77,0±1,6	14,9±1,2*	35,1±1,6
5	100 001 – 500 000 копий/мл	46	20,0±0,3*	75,0±1,3 p_{2-5}<0,01 p_{3-5}<0,05	13,4±0,8*	36,3±0,9
6	≥ 500 000 копий/мл	54	19,5±0,3*	76,0±1,3 p_{2-6}<0,05	12,8±0,8* p_{2-6}<0,05	33,8±0,9 p_{2-6}<0,01

* - различия с нормой достоверны

Таблица 60 - Корреляционные взаимосвязи между показателями нутритивного статуса, РОФ и клинического анализа крови (r)

Показатели	СРБ	α_1-АТ	Hp	ОБ	А	ТТР	СОЭ
СРБ				-0,262		-0,491	
α_1-АТ				-0,259		-0,342	
ГГ						-0,261	
ОБ						0,217	
А						0,351	
ТТР	-0,491	-0,342	-0,261	0,217	0,351		-0,224
СОЭ							

Анализ корреляционных связей между показателями нутритивного статуса, РОФ и клинического анализа крови показал, что имелась обратная связь между уровнем транстиретина и СРБ (r = - 0,491; p <0,01), транстиретина и α_1-АТ (r = 0,342; p <0,01), транстиретина и ГГ (r = 0,261; p<0,01) и транстиретина и СОЭ (r = 0,224; p <0,01).

Клинический пример № 2.

Пациентка Р. *35 лет, находилась на лечении в 12 отделении 11 туберкулёзной больницы с января 2017 года по август 2017 года.*

Диагноз при поступлении: *Диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации, МБТ (-). Туберкулёз мезентериальных лимфоузлов. ВИЧ-инфекция 4Б.*

Жалобы при поступлении *на общую слабость, утомляемость, лихорадку до 39,8°, одышку при незначительной физической нагрузке, ночную потливость, похудание.*

Анамнез заболевания: *ранее туберкулёзом не болела. О наличии ВИЧ-инфекции ранее не знала, в ВИЧ-центре на учёте ранее не состояла, ВААРТ не принимала. В Москве проживает на съёмном жилье, приехала из Оренбурга на заработки. С марта 2017 года беспокоило повышение температуры тела, общая слабость, одышка. По скорой помощи доставлена в ГКБ им. Кончаловского, где при обследовании были выявлены изменения в лёгких и ВИЧ-инфекция. Консультирована фтизиатром, направлена на лечение в туберкулезную больницу им. Т.Е. Рабухина, где находилась на лечении с января 2017 года по август 2017 года, была выписана в срок.*

Осмотр при поступлении: *состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, сухие. Нормостенического телосложения, ПЖК развита слабо. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. При перкуссии – без изменения легочного звука. При аускультации над симметричными лёгочными полями выслушивается жёсткое дыхание. Хрипов нет. ЧДД = 20 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС – 100 в минуту, АД 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень при перкуссии – по краю реберной дуги. Желчный пузырь не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и мочеиспускание в норме. Рефлексы D = S, снижены с ног. Патологических рефлексов нет. В личности, месте и времени ориентирована. Вес 56 кг, Рост*

172 см.

Компьютерная томография органов грудной клетки при поступлении: *в обоих лёгких, по всем лёгочным полям фокусные и очаговые тени без четких контуров с признаками деструкции. Корни малоструктурны, инфильтрированы. Аорта, диафрагма без особенностей. Синусы свободные (рисунок 4).*

Люминесцентная микроскопия мокроты при поступлении: *КУМ не определяются.*

ПЦР мокроты при поступлении: *ДНК МБТ не обнаружена.*

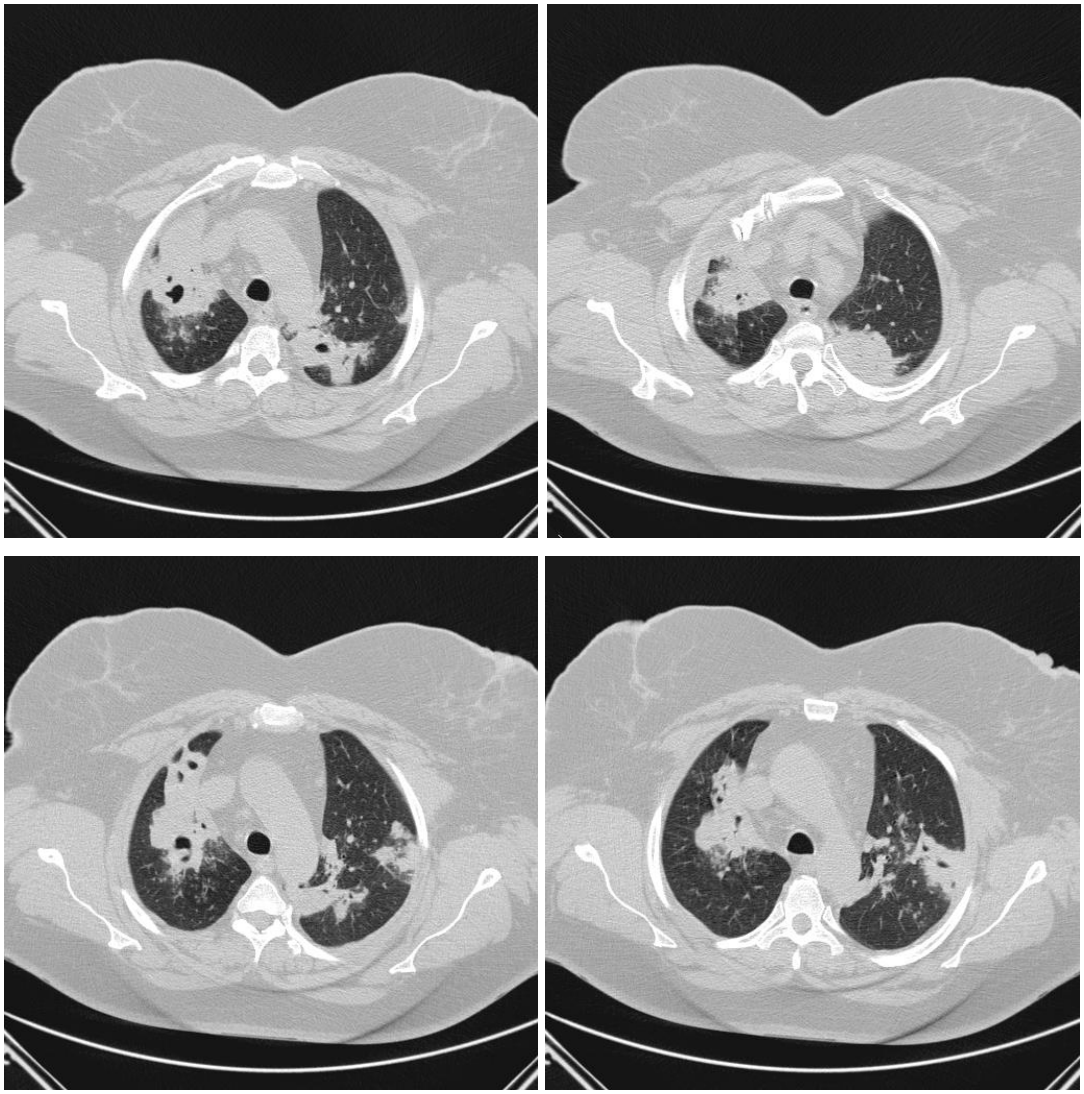

Рисунок 2. КТ органов грудной клетки при поступлении.

Посев мокроты на МБТ (BACTEC™ MGIT™ 960) при поступлении:

рост МБТ КУМ 1+ с лекарственной устойчивостью к стрептомицину,

изониазиду.

Клинический анализ крови при поступлении: *гемоглобин - 73 г/л, эритроциты - 2,99 х 10^{12}/л, лейкоциты - 13,3 х 10^{9}/л, сегментоядерные - 73%, лимфоциты- 14%, моноциты - 4%, скорость оседания эритроцитов - 90 мм/ч (W).*

Клинический анализ мочи при поступлении: *цвет – соломенно-желтый, прозрачность – полная, плотность - 1020, белок - отсутствует, лейкоциты- 0 – 1 в поле зрения, эритроциты - не обнаружены, глюкоза - не обнаружена.*

Биохимические показатели сыворотки крови при поступлении: *Общий билирубин - 4 мкмоль/л (N 8 - 20); АЛТ - 21,0 Е/л (N жен. до 32); АСТ - 18,0 Е/л (N жен до 31); ЩФ - 84 Е/л (N жен до 104); Креатинин - 77,4 мкмоль/л (N 53 – 115); Мочевина - 4,.3 ммоль/л (N 1,7 – 8,3); Глюкоза крови - 4,1 ммоль/л; Амилаза - 29,0 (N до 80).*

Количество СД4+ клеток при поступлении: – *0,138 х 10^{9}/л*

Вирусная нагрузка ВИЧ при поступлении: – *более 500 000 копий/мл*

ЭКГ при поступлении: *Синусовый ритм. ЧСС 100 в минуту. Нормальное положение ЭОС. Признаки перегрузки обоих желудочков. Умеренные изменения миокарда.*

Показатели нутритивного статуса при поступлении: ИМТ – 18,9 кг/м^2 (N 18,5-25,0 кг/м^2), транстиретин – 8,7 мг/дл (N 33,4±52,8 мг/дл), альбумин 30 г/л (N 35- 48 г/л), общий белок – 66 г/л (N 65-85 г/л).

Данный клинический пример приведен с целью показать, что у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, наблюдалась выраженная нутритивная недостаточность, что документировалось резким снижением уровня чувствительного маркера белково-энергетической недостаточности – транстиретина, а также альбумина. При этом показатель ИМТ и общего белка находились в пределах нижней границы нормы.

Резюме.

Таким образом, у больных туберкулезом, сочетанного с 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. 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 обеспечивает связывание экзогенных патогенов (бактериальных токсинов, микробных тел и т.д.) [45]. Повышение содержания в крови α_1-АТ свидетельствовало о наличии выраженной протеолитической агрессии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией [15]. Рост уровня гаптоглобина также являлся проявлением защитной реакции [15]. Пусковыми факторами усиленного синтеза РОФ являются ФНО-α и ИЛ6, уровень которых в сыворотке крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, по данным ряда авторов значительно повышен [29,42].

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 уровня вирусной нагрузки ВИЧ). Было установлено, что наиболее выраженный системный воспалительный ответ наблюдался у больных с фиброзно-кавернозным, и

диссеминированным туберкулезом легких, а также у пациентов туберкулезом множественных локализаций, при наличии распада в легочной ткани и бактериовыделения с МЛУ/ШЛУ МБТ, а также при наличии резко выраженной туберкулезной интоксикации. Кроме того, сравнительный анализ показал, что выраженность системного воспалительного ответа нарастало с увеличением выраженности иммунного дефицита (со снижением количества СД4^{+} клеток). О наличии взаимосвязи между количеством СД4^{+} клеток и выраженности системного воспалительного ответа свидетельствовали также обратные корреляционные связи между показателями РОФ и количеством СД4^{+} 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, альбумина и транстиретина 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 и альбумина в сыворотке крови. Тяжелая и умеренно выраженная нутритивная недостаточность достоверно чаще наблюдалась у пациентов туберкулезом, сочетанным с 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 с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и туберкулезом множественных локализаций, с выраженной туберкулезной интоксикацией, с распадом в легочной ткани и бактериовыделением с широкой лекарственной устойчивостью МБТ. Кроме

того, было установлено, что наиболее выраженное снижение белково-энергетической обеспеченности организма выявлялось при снижении количества СД4^{+} клеток менее 0,35х10^{9}/л и вирусной нагрузке ВИЧ – более 500 000 копий/мл.

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. Это обстоятельство является предпосылкой к разработке и применению патогенетических методов коррекции выявленных нарушений повышения эффективности комплексного лечения этой категории пациентов.

Глава 5. Эффективность комплексного лечения и динамика изменений показателей системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции.

5.1. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции.

В данном разделе работы приводятся результаты исследования эффективности лечения туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции по двум объективным критериям: по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада. Поскольку группы больных ТБ/ВИЧ и ТБ по возрастному составу и по формам туберкулеза различались, для объективной оценки эффективности лечения мы выделили 2 группы пациентов с туберкулезом легких. В первую группу вошли 54 больных с ТБ/ВИЧ, а во вторую 58 пациентов с ТБ. Сравниваемые группы по полу были сопоставимы (табл. 61).

Таблица 61 - Сравнительная характеристика обследованных групп больных по полу (M±m)

Группы больных	Количество больных	Пол больных	
		мужчины	женщины
ТБ/ВИЧ	Абс. 54 % 100	41 75,9±5,8	13 24,1±5,8
ТБ	Абс. 58 % 100	43 74,1±5,7	15 25,9±5,7

Возраст больных в группах колебался от 21 года до 54 лет. При этом сравниваемые группы по возрасту достоверно не различались.

В обе группы вошли больные с диссеминированным, инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (табл.62). Сравниваемые группы по формам туберкулеза легких, частоте бактериовыделения и распада в легочной ткани достоверно не различались. Полученные данные позволили

нам сравнивать эффективность лечения больных в группах пациентов ТБ/ВИЧ и ТБ.

Таблица 62 - Сравнительная характеристика обследованных групп пациентов по формам туберкулеза легких (M±m)

№ п/п	Форма туберкулеза	ТБ/ВИЧ n=54		ТБ n=58	
		Абс.	%	Абс.	%
			а		б
1	Инфильтративный ТБ легких	36	66,7±6,4	40	68,9±6,0
2	Диссеминированный ТБ легких	7	12,9±4,5	8	13,8±4,5
3	Фиброзно-кавернозный ТБ легких	11	20,4±5,4	10	17,2±4,9

Результаты исследования эффективности лечения туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции представлены в табл. 63.

Таблица 63 - Частота и сроки прекращения бактериовыделения у обследованных групп больных туберкулезом легких (M±m)

Показатель	Сроки исследования (мес.)	Группы больных			
		ТБ/ВИЧ n=54		ТБ n=58	
		абс.	%	абс.	%
			1		2
Прекращение бактериовы-деление	3	31	57,4±6,7	44	75,9±5,6 $p_{1-2}<0,05$
	6	43	79,6±5,4	51	89,8±4,0

Как видно из приведенных данных, через 3 месяца лечения у больных с ВИЧ-инфекцией прекращения бактериовыделения по методам микроскопии и посева мокроты удалось добиться у 31 (57,4%) пациента. В группе сравнения

к этому сроку прекращение бактериовыделения отмечалось у 44 (75,9%; p<0,05) больных, что было достоверно выше по сравнению с больными ТБ/ВИЧ. Через 6 месяцев лечения число пациентов с прекращением бактериовыделения выросло в обеих группах. Среди пациентов ТБ/ВИЧ прекращения бактериовыделения удалось добиться у 43 (79,6%), а в группе ТБ – у 51 (89,8%) больного.

Результаты исследования эффективности лечения в сравниваемых группах больных по закрытию полостей распада в легочной ткани представлены в табл. 64.

Таблица 64 - Частота и сроки закрытия полостей распада в легких у обследованных групп больных (M±m)

Показатели	Сроки исследования (мес.)	Группы больных			
		ТБ/ВИЧ, n=31		ТБ, n=58	
		абс.	%	абс.	%
			1		2
Закрытие каверн	3	0	0	10	17,2±4,9
	6	14	45,1±8,9	36	62,0±6,3 P_{1-2}<0,05

Как видно из приведенных данных, закрытие полостей распада через 3 месяца лечения не отмечалось в группе больных ТБ/ВИЧ, а в группе больных ТБ – наблюдалось в 17,2% случаев. Через 6 месяцев лечения в группе больных ТБ/ВИЧ закрытия полостей распада в легких удалось добиться в 45,1% случаев, в группе больных ТБ – в 63,0% (p<0,01) случаев.

Из 224 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, находившихся под наблюдением в стационаре, умерли 35 (15,6%) пациентов.

5.2. Динамика показателей реактантов острой фазы и нутритивного статуса у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией в процессе лечения.

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) лечение было 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 негативации мокроты не произошло. Вместе с тем, на фоне комплексного лечения субъективное состояние больных несколько улучшилось и клинические проявления интоксикации частично нивелировались.

Анализ динамики лабораторных проявлений системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, показал, что исходные уровни РОФ и показателей клинического анализа крови в сравниваемых группах достоверно не различались (табл.65). Снижение уровня РОФ (СРБ, α_1-АТ, ГГ) и СОЭ через 3 и 6 месяцев химиотерапии наблюдалось как в группе больных с эффективным, так и неэффективным лечением. Однако, темпы снижения уровней этих показателей в сравниваемых группах отличались. Так, снижение уровня СРБ у пациентов с эффективным лечением через 3 и 6 месяцев лечения было более значительным по сравнению с больными с неэффективным лечением, что документировалось достоверно низкими значениям СРБ. Близкие данные

были получены при анализе содержания α_1-АТ. Через 6 месяцев лечения его уровень у больных с эффективным лечением находился на верхней границе нормы, тогда как в сравниваемой группе значительно и достоверно превышал нормальные значения несмотря на то, что наблюдалось снижение по сравнению с исходным уровнем. Уровень ГГ через 3 месяца лечения более значительно снизился в группе пациентов с эффективным лечением. Через 6 месяцев лечения его содержание достоверно не отличалось от нормы в группе больных с эффективным лечением, а в группе больных с неэффективным лечением - значительно превышало нормальные значения. Уровень Ф и показатель лейкоцитоза в процессе лечения не претерпевали никакой динамики в обеих группах и все время находились в пределах вариантов нормы. Динамика изменения СОЭ была ближе к РОФ (СРБ, α_1-АТ, ГГ), т.е. более значительно снижение наблюдалось у пациентов с эффективным лечением.

Динамика показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, через 3 и 6 месяцев лечения в зависимости от эффективности лечения представлена в таблице 66. Как видно из приведенных данных, у больных с эффективным лечением значение ИМТ через 3 месяца повысилось до нормы и через 6 месяцев - находилось в пределах вариантов нормы. Содержание общего белка у больных с эффективным лечением на протяжении всего периода наблюдения достоверно не отличалось от нормы. Однако, у неэффективно леченных больных, уровень ОБ через 3 месяца снизился, а через 6 месяцев - был достоверно ниже как по сравнению с нормой, так и с исходными значениями. Уровень транстиретина через 3 и 6 месяцев лечения повышался в группе пациентов с эффективным лечением, однако не достигал нормальных значений. Содержание транстиретина в группе больных с неэффективным лечением не претерпевало достоверных изменений. Близкие данные были получены при исследовании уровня альбумина. Альбумин через 3 месяца лечения оставался на исходном уровне в

Таблица 65 - Динамика показателей РОФ и клинического анализа крови больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, через 3 и 6 месяцев в зависимости от эффективности лечения (M±m)

Показатели и ед. измерения	Норма	Эффективное лечение n=157			Неэффективное лечение 22		
		До лечения	Через 3 месяца лечения	Через 6 месяцев лечения	До лечения	Через 3 месяца лечения	Через 6 месяцев лечения
		1	2	3	4	5	6
СРБ, мг/л	≤3	68,8±5,4*	25,2±4,3* p_{1-2}<0,01	12,2±2,2* $p_{1,2-3}$<0,01	79,7±7,8*	52,2±8,2* $p_{2,4-5}$<0,01	32,2±8,6* $p_{3,4,5-6}$<0,01
α_1-АТ, г/л	1,55±0,02	3,19±0,08*	2,18±0,1* p_{1-2}<0,01	1,81±0,07* $p_{1,2-3}$<0,01	3,01±0,19*	2,60±0,15* p_{2-5}<0,02	2,27±0,14* $p_{3,4-6}$<0,01
ГГ, г/л	0,77±0,05	1,86±0,1*	1,27±0,07* p_{1-2}<0,01	0,95±0,08 $p_{1,2-3}$<0,01	1,84±0,1*	1,62±0,14* p_{2-5}<0,05	1,41±0,12* $p_{3,4-6}$<0,01
Ф, г/л	3,15±0,13	3,21±0,1	3,15±0,07	2,91±0,08	3,29±0,21	3,12±0,24	3,19±0,22
Лейкоцитоз, $x10^9$/л	6,5±0,5	7,03±0,28	5,37±0,21	6,57±0,19	8,37±0,41*	8,06±0,44*	7,94±0,48*
СОЭ, мм//час	8,5±0,22	45,7±0,7*	37,5±0,4* p_{1-2}<0,01	21,7±0,7* $p_{1,2-3}$<0,01	46,9±2,0*	40,5±1,5* $p_{1,2-3}$<0,01	37,5±1,7* $p_{3,4-6}$<0,01

* - различия с нормой достоверны

Таблица 66 - Динамика показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, через 3 и 6 месяцев в зависимости от эффективности лечения (M±m)

Показатели и ед. измерения	Норма	Эффективное лечение n=157			Неэффективное лечение 22		
		До лечения	Через 3 месяца лечения	Через 6 месяцев лечения	До лечения	Через 3 месяца лечения	Через 6 месяцев лечения
		1	2	3	4	5	6
ИМТ, кг/м^2	21,7±0,3	20,4±0,11*	21,3±0,12 p_{1-2}<0,01	21,5±0,15 p_{1-3}<0,01	20,9±0,21*	19,1±0,26* $p_{2,4-5}$<0,01	20,2±0,3* $p_{3,5-6}$<0,01
Общий белок, г/л	75,0±1,0	76,3±0,45	77,1±0,80	78,7±0,72* p_{1-3}<0,01	75,8±1,44	73,1±1,47 p_{2-5}<0,02	71,4±1,54* p_{3-6}<0,01 p_{4-6}<0,05
Транстиретин, мг/дл	33,4±1,08	14,6±0,9*	17,6±0,8* p_{1-2}<0,02	23,5±1,2* $p_{1,2-3}$<0,01	14,8±1,8*	15,8±2,1*	18,1±2,3* p_{3-6}<0,05
А, г/л	41,0±0,7	35,7±1,1*	37,9±1,3*	42,3±0,6 $p_{1,2-3}$<0,01	37,9±1,1*	37,7±2,1	38,4±1,6 p_{3-6}<0,05

* - различия с нормой достоверны

обеих группах пациентов. Повышение его уровня наблюдалось через 6 месяцев лечения только в группе больных с эффективным лечением (см. табл.66).

Нами также была изучена динамика показателей количества СД4$^+$ клеток и вирусной нагрузки ВИЧ у обследованных больных. Динамику вирусной нагрузки ВИЧ удалось прослеживать у 133 пациентов с эффективным лечением и у 22 пациентов с неэффективным лечением.

Динамика показателей СД4$^+$ клеток и вирусной нагрузки ВИЧ в процессе комплексного лечения (химиотерапия противотуберкулезными препаратами и ВААРТ) больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией через 3 месяца представлена в таблице 67.

Таблица 67 - Динамика показателей количества СД4$^+$ клеток и вирусной нагрузки ВИЧ через 3 месяца лечения у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (M±m)

№ п/п	Группы исследования	Сроки исследования	Показатели и ед. измерения	
			СД4$^+$, клеток/мл	Вирусная нагрузка ВИЧ, копий/мл
1	Эффективно леченные	До лечения	293,6±15,2	296988±19311
2		Через 3 месяца лечения	451,5±17,1 p_{1-2}<0,01	6832±1549 p_{1-2}<0,01
4	Неэффективно леченные	До лечения	65,6±8,3	341524±44372
5		Через 3 месяца лечения	58,4±6,3	292491±38693

* - различия с нормой достоверны

Результаты исследования показали, что у больных с эффективным лечением туберкулеза через 3 месяца наблюдалось увеличение количества СД4$^+$ клеток по сравнению с исходным количеством. При этом вирусная нагрузка ВИЧ значительно и достоверно снизилась. Это свидетельствовало о положительном влиянии ВААРТ на эффективность комплексного лечения.

У больных, леченных без эффекта количество СД4^{+} клеток, оставалось на прежнем уровне. Показатель вирусной нагрузки ВИЧ существенной динамики не претерпевал.

5.3 Влияние специализированного лечебного питания на нутритивный статус и на эффективность комплексного лечения больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией.

Данные, представленные в предыдущей главе, показали, что у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, имела место нутритивная недостаточность. Известно, что снижение нутритивного статуса может вызывать нарушение двух основных механизмов элиминации микроорганизмов в организме – фагоцитоза и системы комплемента (снижается функциональная активность опсонирующего фактора в системе комплемента С3) [121,162]. Кроме того, снижение белково-энергетической обеспеченности организма создает неблагоприятный фон для протекания репаративных процессов, являющихся основным механизмом заживления [22]. Поэтому мы допускали, что применение специализированного лечебного питания «Нутриэн Стандарт» окажет положительный эффект при лечении больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Показанием для назначения «Нутриэн Стандарт» явилось снижение белково-энергетической обеспеченности. «Нутриэн Стандарт» - сбалансированная полноценная смесь для лечебного питания, которая обеспечивает эффективную коррекцию белково-энергетических потребностей организма. «Нутриэн Стандарт» в отличие от обычных пищевых продуктов значительно быстрее и легче усваивается организмом [33].

В исследование вошли 99 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Больных разделили на две группы в зависимости от включения специализированного лечебного питания «Нутриэн Стандарт». В первую группу вошли 58 пациентов, которые с целью коррекции нарушений

нутритивного статуса получали «Нутриэн Стандарт». Мужчин в этой группе было 42 (72,4%) женщин – 16 (27,6%). Возраст больных варьировал от 24 до 62 лет. Группу сравнения составили 41 пациент, в лечении которых не использовали «Нутриэн Стандарт» (мужчин – 29 (70,7%), женщин – 12(29,3%)). Возраст больных в этой группе колебался от 22 до 59 лет. Как видно, группы больных по возрастно-половому составу достоверно не различались. Сравнительная характеристика обследованных групп больных представлена в табл. 68.

Таблица 68 - Сравнительная характеристика обследованных групп пациентов по формам туберкулеза легких (M±m)

№ п/п	Форма туберкулеза	Химиотерапия с «Нутриэн Стандарт» n=58		Химиотерапия n=41	
		Абс.	%	Абс.	%
			а		б
1	Инфильтративный ТБ легких	22	37,9±6,3	14	34,1±7,4
2	Диссеминированный ТБ легких	29	50,0±6,5	23	56,1±7,7
3	Фиброзно-кавернозный ТБ легких	7	12,1±4,2	4	9,7±4,6

Как видно из представленных данных в обе группы вошли больные с диссеминированным, инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Достоверных различий по формам туберкулеза между сравниваемыми группами не наблюдалось. В группе пациентов, получавших «Нутриэн Стандарт», бактериовыделение наблюдалось у 47 (81,0%) из 58 больных. В группе сравнения бактериовыделителями являлись 31 (75,6%) из 41 пациента. Распад в легочной ткани в группе больных с применением «Нутриэн Стандарт» наблюдался у 25 (43,1%) из 58, а в группе сравнения – у 16 (39%) из 41 пациентов. В целом, как видно из представленных данных сравниваемые группы по формам туберкулеза, по наличию деструкции в легочной ткани и бактериовыделения были сопоставимы. Это обстоятельство

позволило объективно оценить влияние «Нутриэн Стандарт» на нутритивный статус больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, а также оценить эффективность комплексной терапии в сравнительном аспекте.

«Нутриэн Стандарт» включали в схему лечения через 1 месяц лечения пациентам, которым был развернут полный режим химиотерапии. Больные получали «Нутриэн Стандарт» 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.

Влияние «Нутриэн Стандарт» на отдельные показатели белково-энергетической обеспеченности организма оценивали через 3 месяца, а эффективность комплексной терапии – через 3 и 6 месяцев лечения.
Состояния белково-энергетической обеспеченности организма оценивали по показателям индекса массы тела, по содержанию транстиретина, альбумина и общего белка в сыворотке крови.

Динамика показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, до начала лечения и через 3 месяца ХТ при включении в комплексную терапию «Нутриэн Стандарт» представлена в таблице 69. Как видно из приведенных данных, 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 в качестве лечебного питания «Нутриэн Стандарт», 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 (ИМТ, общий белок, транстиретин и альбумин) не наблюдалось (см. табл. 68).

Таблица 69 - Динамика показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией с применением «Нутриэн Стандарт» и без него (M±m)

Показатели и единицы измерения	Норма	Сравниваемые группы			
		Химиотерапия с «Нутриэн Стандарт» n=58		Химиотерапия n=41	
		до лечения	через 3 месяца	до лечения	через 3 месяца
		1	2	3	4
ИМТ, кг/м^2	21,7±0,3	20,1±0,15*	21,2±0,11 p_{1-2}<0,01	20,5±0,12*	20,2±0,14*
Общий белок, г/л	75,0±1,0	71,0±1,2*	78,7±1,3 p_{1-2}<0,01	71,5±1,4*	73,8±1,3 p_{2-4}<0,01
Транстиретин, мг/дл	33,4±1,08	14,9±0,9*	20,6±0,8* p_{1-2}<0,01	15,9±1,3*	16,6±1,5* p_{2-4}<0,01
А, г/л	41,0±0,7	31,6±0,75*	38,0±0,8* p_{1-2}<0,01	32,0±1,0*	34,1±1,2* p_{2-4}<0,05

В целом полученные данные позволили констатировать, что включение в комплексную терапию больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, специализированного лечебного питания позволяет значительно улучшить белково-энергетическую обеспеченность организма и создает предпосылки для повышения эффективности лечения этой категории пациентов.

Далее мы проанализировали влияние применения «Нутриэн Стандарт» на эффективность комплексного лечения больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией.

Частота и сроки прекращения бактериовыделения у больных сравниваемых групп представлены на рисунке 3.

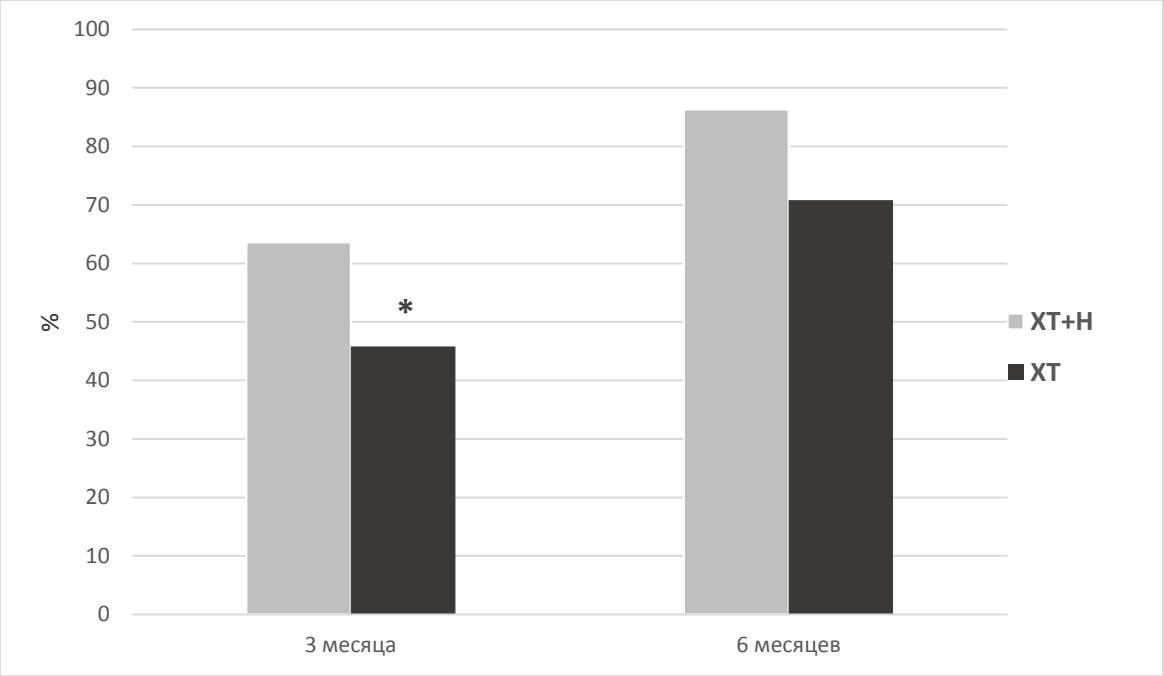

Рисунок 3. Частота и сроки прекращения бактериовыделения у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией с применением «Нутриэн Стандарт» и без него

Как видно из рис. 1, через 3 месяца комплексного лечения в группе больных, получавших «Нутриэн Стандарт» прекращения бактериовыделения удалось добиться в 65,9±6,9%, а в группе сравнения - в 41,5±8,8% случаев ($p<0,05$). Через 6 месяцев лечения прекращение бактериовыделения в группе пациентов, получавших «Нутриэн Стандарт» наблюдалось в 85,1±5,1%, а в группе сравнения - в 78,0±6,4% случаев. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение специализированного лечебного питания позволяет добиться прекращения бактериовыделение 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±9,7%, а в группе сравнения – в 50,0±12,5% случаев.

Резюме.

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. Через 6 месяцев лечения эта разница нивелировалась и по этому показателю группы сравнения достоверно не различались. По показателю закрытия полостей распада эффективность лечения как через 3, так и через 6 месяцев лечения в группе больных ТБ/ВИЧ были достоверно ниже по сравнению с больными ТБ.

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 были 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 от нормы достоверно не отличалось. Отсутствие роста Ф в условиях системного воспаления могло стать фактором, тормозящим процессы отграничения очага воспаления и дальнейшего заживления. Показатель лейкоцитоза в процессе лечения больных ТБ/ВИЧ значительной динамики не претерпевал.

Анализ динамики показателей нутритивного статуса показал, что через 3 месяца лечения у больных с эффективным лечением значения 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 уменьшению 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.

Было установлено, что включение в комплексную терапию больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, специализированного лечебного питания позволяло значительно улучшить белково-энергетическую обеспеченность организма, что создало предпосылки к повышению эффективности лечения. Эффективность комплексного лечения в группе больных с применением «Нутриэн Стандарт» по прекращению бактериовыделения через 3 месяца была достоверно выше по сравнению с группой пациентов, не получавших препарат. Аналогичная тенденция наблюдалась и через 6 месяцев лечения. По закрытию полостей распада через 6 месяцев комплексного лечения достоверных различий между сравниваемыми группами не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на определенные достижения в борьбе с туберкулезом, из-за неуклонного роста числа больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, ситуация по туберкулезу в целом в мире и в РФ остается напряженной. ВИЧ-инфекция является фактором риска развития туберкулеза. Распространенность ВИЧ-инфекции среди населения Земли неуклонно нарастает, местами приобретая характер эпидемии. Поэтому туберкулёз у больных ВИЧ-инфекцией является актуальной проблемой современной фтизиатрии.

Течение туберкулезного процесса тесно взаимосвязано с состоянием неспецифической реактивности организма, одним из компонентов которой является системный воспалительный ответ. СВО по сути своей является процессом многоплановой защиты организма. Важными его проявлениями являются нарастание синтеза реактантов острой фазы и развитие нутритивной недостаточности. Изучение принципиальных особенностей СВО у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией, имеющих иммуносупрессию различной степени выраженности, является актуальной задачей современной фтизиатрии, поскольку полученные результаты позволят получить новые знания о патохимических механизмах развития туберкулезного воспаления, а также выбрать аргументированную тактику патогенетического лечения.

Целью работы явилось 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. Для достижения этой цели мы перед собой поставили следующие задачи: 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.

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, а во вторую группу – 123 больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Из исследования исключались пациенты, имеющие сопутствующие онкологические заболевания, сахарный диабет, а также беременные женщины.

Всем пациентам проводилось детальное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование. Помимо этого, проводился комплекс специальных исследований, направленных на решение поставленных в работе задач. Оценку проявлений синдрома 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. Для оценки состояния белково-энергетической обеспеченности организма рассчитывали индекс массы тела каждого больного, определяли в сыворотке крови содержание общего белка, транстиретина и альбумина. Мониторинг и оценка тяжести белково-энергетической недостаточности

организма проводились по принятой в международной практике пятибалльной шкале (CTCAE). Все исследования проводили в сыворотке/плазме крови при поступлении больных в клинику и затем через 3 и 6 месяцев комплексного лечения.

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 сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулёза по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции чаще наблюдалось у мужчин. Возраст больных в обеих группах в подавляющем большинстве случаев составил менее 40 лет. Полученные данные по полу и возрасту больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, совпадают с данными отечественных и зарубежных авторов [5,30,41,53,132]. При этом туберкулезный процесс у этой категории пациентов чаще наблюдался в виде диссеминированного туберкулеза легких. О превалировании диссеминированного туберкулеза у этой категории пациентов свидетельствуют и другие работы [3,7,24,41,54]. Вместе с тем, ТВГЛУ и ТБ множественных локализаций наблюдались только у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, что совпадает с данными других авторов. [35,47,86,143]. У больных туберкулезом без ВИЧ-инфекцией достоверно чаще наблюдался инфильтративный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Туберкулема легких наблюдалась 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. Аналогичные данные были получены и в ряде других работах [2,14,40,42,95,106,109,152]. Анализ спектра ЛУ МБТ показал, что в обеих группах превалировали больные, выделяющие МБТ с

МЛУ/ШЛУ к ПТП. О том, что туберкулез с МЛУ возбудителя у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, возникает чаще свидетельствуют и ряд других работ [2,6,12,90,128]. Сравнительный анализ показал, что туберкулезная интоксикация резкой степени выраженности достоверно чаще наблюдалась у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, что совпадает с данными других авторов [42,52,53].

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. 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 обеспечивает связывание экзогенных патогенов (бактериальных токсинов, микробных тел и т. д.) [45]. Повышение содержания в крови α_1-АТ свидетельствовало о наличии выраженной протеолитической агрессии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией [16]. Рост уровня гаптоглобина также являлся проявлением защитной реакции [16]. Пусковыми факторами усиленного синтеза РОФ являются ФНО-α и ИЛ6, уровень которых в сыворотке крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, по данным ряда авторов значительно повышен [29,42].

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 и диссеминированным туберкулезом легких, а также туберкулезом множественных локализаций, при наличии распада в легочной ткани и бактериовыделением с МЛУ/ШЛУ МБТ, а также при наличии резко выраженной туберкулезной интоксикации. Кроме того, сравнительный анализ показал, что выраженность системного воспалительного ответа нарастала с увеличением выраженности иммунного дефицита (со снижением количества СД4^{+} клеток). О наличии взаимосвязи между количеством СД4^{+} клеток и выраженности системного воспалительного ответа свидетельствовали также обратные корреляционные связи между показателями РОФ и количеством СД4^{+} 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, альбумина и транстиретина 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 и альбумина в сыворотке крови. Тяжелая и умеренно выраженная нутритивная недостаточность достоверно чаще наблюдалась у пациентов 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 с фиброзно-кавернозным и диссеминированным туберкулезом легких, а также туберкулезом множественных локализаций, с выраженной туберкулезной интоксикацией, с распадом в легочной ткани и бактериовыделением с широкой лекарственной устойчивостью МБТ. Кроме того, было установлено, что наиболее выраженное снижение белково-энергетической обеспеченности организма выявлялось при снижении количества СД4^{+} клеток менее 0,35х10^{9}/л и вирусной нагрузке ВИЧ – более 500 000 копий/мл.

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. Это обстоятельство является предпосылкой к разработке и применению патогенетических методов коррекции выявленных нарушений повышения эффективности комплексного лечения этой категории пациентов.

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. Показатель лейкоцитоза в процессе лечения больных ТБ/ВИЧ значительной динамики не претерпевал.

Анализ динамики показателей нутритивного статуса показал, что через 3 месяца лечения 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 уменьшению 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. Через 6 месяцев лечения эта разница нивелировалась и по этому показателю группы сравнения достоверно не различались. По показателю закрытия полостей распада эффективность лечения как через 3, так и через 6 месяцев лечения в группе больных ТБ/ВИЧ были достоверно ниже по сравнению с больными ТБ.

Было установлено, что включение в комплексную терапию больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, специализированного

лечебного питания позволяло значительно улучшить белково-энергетическую обеспеченность организма, что создало предпосылки к повышению эффективности лечения. Эффективность комплексного лечения в группе больных с применением «Нутриэн Стандарт» по прекращению бактериовыделения через 3 месяца была достоверно выше по сравнению с группой пациентов, не получавших препарат. Аналогичная тенденция наблюдалась и через 6 месяцев лечения. По закрытию полостей распада через 6 месяцев комплексного лечения достоверных различий между сравниваемыми группами не наблюдалось.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при научно-обоснованном подходе эффективность комплексного лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, повышается и становится сопоставима с больными туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции.

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±7,7 и 21,5±4,6 мг/л; $p <0,01$, при норме ≤3 мг/л), α_1-антитрипсина (3,25±0,09 и 2,25±0,08 г/л; $p <0,01$, при норме 1,55±0,02 г/л) и гаптоглобина (2,08±.0,08 и 1,67±0,12 г/л; $p <0,01$, при норме 0,77±0,05 г/л). При этом повышение уровня фибриногена не было характерным для больных с ВИЧ-инфекцией (3,18±0,09 г/л и 4,32±0,12 г/л; $p <0,01$, при норме 3,15±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±0,17 и 20,9±0,12; р <0,01, при норме 21,7±0,3 кг/м^2), уровня транстиретина (13,8±0,54 и 26,6±0,8 мг/дл; р <0,01, при норме 33,4±1,08 мг/дл) и альбумина (34,4±0,84 и 37,7±1,2; р <0,01, при норме 41,0±0,7 г/л; р<0,01).

5. Нутритивная недостаточность увеличивалась со снижением количества СД4$^+$ клеток и повышением вирусной нагрузки ВИЧ. Наиболее значительное снижение нутритивного статуса наблюдалось при количестве СД4$^+$ клеток менее 0,05х10^9/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% (р <0,05), а через 6 месяцев лечения – 79,6% и 89,9%. Закрытие полостей распада в легких удалось добиться в группе больных с ВИЧ-инфекцией в 45,1%, а в группе больных туберкулезом без ВИЧ-инфекцией – в 63,0% (р <0,01) случаев.

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±5,4 мг/л, через 3 месяца лечения – 25,2±4,3 мг/л, через 6 месяцев лечения – 12,2±4,3 мг/л; $p_{1,2-3}$ <0,01) и α_1-антитрипсина (до лечения - 3,19±0,08 г/л, через 3 мес. лечения – 2,18±0,1 г/л, через 6 месяцев лечения – 1,81±0,07 г/л; $p_{1,2-3}$ <0,01) и гаптоглобина (до лечения - 1,86±0,1 г/л, через 3 мес. лечения – 1,27±0,07 г/л, через 6 месяцев лечения – 0,95±0,08 г/л; $p_{1,2-3}$ < 0,01), вместе с повышением уровня альбумина (до лечения - 35,7±1,1

г/л, через 3 мес. лечения – 37,9±1,3 г/л, через 6 месяцев лечения – 42,3±0,6; $p_{1,2-3}$ <0,01) и транстиретина (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 повысит эффективность лечения туберкулеза по прекращению бактериовыделения (через 3 месяца лечения 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 уровень 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 содержание транстиретина в сыворотке крови.
3. Для улучшение 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Транстиретин (преальбумин), его роль в норме и патологии. Туберкулез и болезни легких. 2012; 2:3-7.
2. Алексеева Л. П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. … канд. мед. наук. - М.-2008.- 43с.
3. Бабаева И. Ю. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в новых эпидемиологических условиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. - 42 с.
4. Бартлетт Дж., Талант Дж Клинические аспекты ВИЧ-инфекции //Балтимор, Мэриленд: Изд. бизнес-группа Дж. Хопкинса, 2006. - 444с.
5. Батыров Ф. А. Лечебно-диагностическая помощь больным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в условиях многопрофильной специализированной больницы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. - 36 с.
6. Белякова Н. В. Совершенствование профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях: Автореф. дис. … канд. мед. наук. - М., 2011. - 26с.
7. Боровицкий В. С. Рентгенологическая картина туберкулеза легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией у больных в лечебном учреждении ФСИН //Фтизиатрия и пульмонология – 2018. - №1. – С.66-67
8. Бутыльский А. Н. Особенности иммунитета и гемостаза у здоровых и ВИЧ-инфицированных жителей Читинской обл.: Автореф. дис. … канд. биол. наук – Чита, 2007. - 22с.
9. Викторова И. Б., Зимина В. Н., Кравченко А. В., Ханин А. Л. Частота бактериовыделения у пациентов с ко-инфекцией (ВИЧ/туберкулез). //Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием – М., 2018. - С.46.

10. Воспаление: Руководство для врачей (под ред. В. В. Серова и В. С. Паукова).- М., 1995.- с.52-99
11. Емероле К. Ч., Покровская А. В., Пилипенко В. И., Куасси Д. М. Оценка динамику белкового обмен у больных с ВИЧ-инфекцией. //Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием – М., 2018. - С.69.
12. Зимина В. Н. Совершенствование диагностики и эффективности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии: Автореф. дис. … д-ра. мед. наук – М., 2012 - 45с.
13. Иванов А. К., Шевырева Е. В., Скрынник Н. А., Турсунова Н. А. Лечение больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера //Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием – М., 2018. - С.82.
14. Калинкин А. В. Туберкулинодиагностика у больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией //Дис. … канд. мед. наук – М., 2010.- 104с.
15. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Показатели транстиретина (преальбумина) в сыворотке крови у больных туберкулезом легких. //Туберкулез и болезни легких. 2012; 3:52-6.
16. Каминская Г.О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Состояние белкового обмена как фактор неспецифической реактивности организма больных туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких. – 2012; 12:30-5
17. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Особенности синдрома системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го и 2-го типов //Туберкулёз и болезни лёгких – 2017. - №3. – С.32-40
18. Карачунский М. А. Туберкулез при ВИЧ инфекции //Проблемы туберкулеза. - 2000. - №1. - С.47-51.

19. Качина Т. Н., Лиознов Д. А. Смертность больных ВИЧ-инфекцией в Нижнеилимском районе Иркутской области в 1999–2015 гг. //Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием – М., 2018. - С.97-98.
20. Клиническая интерпретация лабораторных исследований для практикующего врача (под ред. С. Г. Щербака) - СПб.: «Корона Век», 2015. – 464с
21. Клиническое руководство по лабораторным тестам (под ред. Н. У. Тица) - М.: «Юнимед-пресс», 2003. – 960с
22. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Лепеха Л. Н., Ерохин В. В. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких при различной интенсивности синдрома системного воспалительного ответа. - М.: «У Никитских ворот», 2013. - 168с.
23. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Михайловский А. М. Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты. //Медицинский альянс. – 2017. - №3. - С.28-34
24. Конькова-Рейдман А. Б., Вексей А. А., Смирнова Н. В. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: клинико-диагностические аспекты //Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием – М., 2018. - С.109.
25. Конончук О. Н. Оптимизация выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и прогнозирование распространенности сочетанной патологии на примере Кемеровской области: Автореф. дис. … канд. мед. наук – Новосибирск, 2010.- 23с.
26. Кузьмин О. А. Туберкулез органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией //Дис. … канд. мед. наук – Спб., 2005. - 126с.
27. Лобзин Ю. В., Жданов К. В., Пастушенков В. Л. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ». - 2003. - С. 43-48

28. Логинов А. В., Соколова О. А., Михайлова Н. Р. Анализ летальности при сочетанной патологии ВИЧ-инфекции и туберкулеза //Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием – М., 2018. - С.127.
29. Макашева Е. В. Клинико-лабораторные особенности течения ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом: Автореф дис. … канд. мед. наук – Спб., 2011.- 25с.
30. Михайловский А. М. Особенности клинико-морфологических проявлений туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в Оренбургской области: Автореф. дис. … канд. мед. наук – М., 2011.- 30с.
31. Мишина А. В. Совершенствование диспансерного наблюдения, лечения и медицинской реабилитации больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией //Автореф. дисс. … канд. мед наук. – М., 2016 – 24с.
32. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации //Туберкулёз и болезни лёгких – 2017. – №3. – С.13-19.
33. Нутриен. Специализированное диетическое питание. [Электронный ресурс]: http://nutrien.su
34. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2015-2016 гг. Статистические материалы /С. А. Стерликов, О. Б. Нечаева, Д. А.Кучерявая и др. М.: РИО ЦНИИОИЗ,2017. - 52с.
35. Пантелеев А. М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией //Дис. … д-ра мед, наук – Спб., 2012.- 214с.
36. Пантелеев А. М., Никулина О. В., Драчёва М. С., Пантелеева О. В. Критерии своевременной диагностики туберкулёза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. //Медицинский совет, 2016. – №10. С. 120-124
37. Покровский В. В. Организация фтизиатрической помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей /В. В. Покровский, О. П. Фролова, А. В. Кравченко и др. - М., 2002. - 39 с.

38. Попова А. А. Клинико-патогенетическое значение динамики иммунологических показателей у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом: Автореф. дис. … канд. мед. наук – Спб., 2011.- 22с.
39. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 17.03.2006 N 166 "Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения N 61 "Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией" [Электронный ресурс] https://www.rosminzdrav.ru/
40. Романцева Н. Э. Повышение эффективности лечения инфильтративного туберкулеза легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. … канд. мед. наук – М., 2009.- 25с.
41. Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Клинические проявления и эффективность лечения больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ-инфекция и гепатитом //Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 25-29. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-25-29
42. Сотниченко С. А. Особенности иммунопатогенеза и иммунологические аспекты эффективности терапии при ВИЧ-сочетанном туберкулёзе: Автореф. дис. … докт. мед. наук. – Владивосток, 2008. - 47 с.
43. Степанова Е. В. Мультидисциплинарная модель последипломной подготовки специалистов по проблемам ВИЧ-инфекции: Автореф. дис. - д-ра мед наук. СПб., 2005. - 36 с.
44. Титаренко О. Т., Дьякова М. Е., Маничева О. А. и др. Биологические свойства Mycobacterium tuberculosis и характеристика воспалительного ответа при инфильтративном туберкулезе легких //Инфекция и иммунитет. -2014. - Т.4, №3. - С.221-228.
45. Титов В. Н. Диагностическое значение повышения уровня С-реактивного белка в «клиническом» и «субклиническом» интервалах //Клин. лаб. диагностика – 2004. - №6. – С.3-10

46. Титов В. Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления //Клин. лаб. диагностика – 2004. - №5. – С.3-10
47. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения /В.Г. Галкин, Ж. В. Еленкина, Н. А. Епифанцеваи др.: по ред. С. А. Стерликова – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017. – 52с.
48. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией – М., 2016. – 41с.
49. Фоменкова Н. В. Клиническая и лабораторная характеристика ВИЧ-инфекции в сочетании с различными формами туберкулеза //Дис. … канд. мед. наук – Спб., 2004.- 140с
50. Фролова О. П., Кравченко А. В., Мартынов А. А., Батыров Ф. А. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: Пособие для врачей. М. - Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. - 120 с.
51. Фролова О. П. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди больных ВИЧ-инфекцией в России и система мер его профилактики //Проблемы туберкулеза. 2001. - № 5. - С.31-34.
52. Хаертынова И. М. Совершенствование ранней диагностики туберкулеза и особенности его течения у больных ВИЧ-инфекцией// Автореф. дис. … д-ра мед. наук. - М., 2008. – 43с.
53. Хамзина Р. В. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом: Автореф. дис. … канд. мед. наук – Спб., 2005.- 24с.
54. Щелканова А. И. Особенности клинического течения и эффективность химиотерапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц: Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2003 - 24 с.
55. Щелканова А. И., Синицын М. В., Чистякова Н. И. Антиретровирусная терапия в характеристике больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом

на догоспитальном этапе //Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием – М., 2018. - С. 263.

56. Эргешов А. Э., Комиссарова О. Г. Подходы к лечению больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя //Федеральный справочник здравоохранение России – 2017. – Выпуск 17. – С. 175-179
57. Ясинский Р. Н., Шальмин А. С., Растворов А. А. Изменения в белковом обмене при ВИЧ-ассоциированном впервые диагностированном туберкулёзе лёгких у больных с различным уровнем угнетения иммунной системы. //Экспериментальная и клиническая медицина – 2013. - №3.- С. 68-72.
58. Abe M., Akbar F., Matsuura B., Horiike N., Onji M. Defective antigen-presenting capacity of murine dendritic cells during starvation. //Nutrition – 2003. - Vol.19. – p.265–269. doi:10.1016/S0899-9007(02)00854-7
59. Alvarez G. G., Sabri E., Ling D. et al. A model to rule out smear-negative tuberculosis among symptomatic HIV patients using C-reactive protein. //Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. - Vol.16, N9. - p.1247–1251
60. Ando Y. Transthyretin – its function and pathogenesis. Rinsho Byori. 2006; 54(5): 497-502
61. Ansar W., Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease //Immunol. Res.- 2013. – Vol. 56, N1. – p. 131-142
62. Ansari N., Kombe A. H., Kenyon T. A. et al. Pathology and causes of death in a group of 128 predominantly HIV-positive patients in Botswana, 1997-1998. //Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2002. - Vol. 6, N1. – p. 55-63.
63. Anuradha R., Munisankar S., Bhootra Y. et al. High body mass index is associated with heightened systemic and mycobacterial antigen specific pro-inflammatory cytokines in latent tuberculosis. //Tuberculosis – 2016- Vol.101. – p.E 56–61. doi:10.1016/j.tube.2016.08.004

64. Beyrer C., Wirtz A. L., O'Hara G., LeÂon N., Kazatchkine M. The expanding epidemic of HIV-1 in the Russian Federation. //PLoS Med. – 2017. – Vol. 14.N11. – p. e 1002462. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002462
65. Bhargava A., Chatterjee M., Jain Y. et al. Nutritional status of adult patients with pulmonary tuberculosis in rural central India and its association with mortality. //PLoS One – 2013.- Vol.8,N10. – p.:e77979. doi: 10.1371/journal.pone.0077979
66. Bone R. C. Towards a theory regarding the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation // Crit. Care Med.- 1996.- v. 24, N1.- p. 153-172
67. Boulware D. R., Hullsiek K. H., Puronen C. E., Rupert A., Baker J. V., et al. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. //J. Infect. Dis. - 2011. – Vol. 203. – p. 1637-1646.
68. Breen R. A., Miller R. F., Gorsuch T. et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. //Thorax – 2006. – Vol.61, N9. – p. 791±4. https://doi.org/10.1136/thx.2006.058867
69. Brown J., Clark K., Smith C. et al. Variation in C - reactive protein response according to host and mycobacterial characteristics in active tuberculosis //BMC Infect. Dis. - 2016. - Vol. 16. – p. 265. DOI 10.1186/s12879-016-1612-1
70. Cai R., Yu F., Tao Zh. et al. Routinely detected indicators in plasma have a predictive effect on the identification of HIV-infected patients with non-tuberculous mycobacterial and tuberculous infections. //Infectious Diseases of Poverty – 2017. – Vol. 6. – p. e 132. DOI 10.1186/s40249-017-0347-6
71. Cllins K. L., Chen B. K., Kalams S. A. et al. HIV-1 protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes // Nature. -1998. -Vol. 391, N 6665. P. 397 -401.

72. Chandrasekaran P., Saravanan N., Bethunaickan R., Tripathy S. Malnutrition: Modulator of Immune Responses in Tuberculosis. //Front. Immunol. 2017. – Vol.8. – p.1316. doi: 10.3389/fimmu.2017.01316
73. Choi C. M., Kang C. I., Jeung W. K. et al. Role of the C-reactive protein for the diagnosis of TB among military personnel in South Korea. //Int. J. Tuber. Lung Dis. – 2007. - Vol. 11, N2. - p. 233–236.
74. Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0 (CTCAE). Publish Date: 2009, May 28]. Available from http://www.meddramsso.com
75. Corbett E. L. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic / E. L. Corbett, C. J. Watt, N. Walker et al. // Arch. Intern. Med. 2003. - V. 163. - P. 1009-1021.
76. Cunningham-Rundles S., McNeeley D. F., Moon, A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. //J. Allergy Clin. Immunol. – 2005.- Vol. 115, N6. – p. 1119-1128.
77. Demisse M. Et al. The analysis летальности from a tuberculosis and the reasons connected to it at a HIV-infected persons // Int. J. Tuberc. and Lang. Dis. 2001. -Vol. 5, N11 -P.85.
78. Dheda K., Chang J. S., Breen R. A. et al. Expression of a novel cytokine, IL-4 delta2 in HIV and HIV-tuberculosis co-infection // AIDS. 2005. - Vol. 14, N15 -P.1601-6.
79. Dheda K., Shean K., Zumla A. et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. //Lancet – 2010. – Vol. 375. – p. 1798-1807
80. Djoba Siawaya J. F., Chegou N. N., van den Heuvel M. M. Differential cytokine/chemokines and KL-6 profiles in patients with different forms of tuberculosis. //Cytokine – 2009. – Vol.47, N (2). – p. 132-1366
81. Dorhoi A., Kaufmann S. H. Perspectives on host adaptation in response to Mycobacterium tuberculosis: modulation of inflammation. //Semin Immunol.- 2014. - Vol. 26, N6. – p. 533-542

82. Drain P. K., Mayeza L., Bartman P. et al. Diagnostic accuracy and clinical role of rapid C-reactive protein testing in HIV-infected individuals with presumed tuberculosis in South Africa. //Int. J. Tuberc. Lung Dis.- 2014. – Vol. 18, N1. – p. 20–26
83. Ellis P. K., Martin W. J., Dodd P. J. CD4 count and tuberculosis risk in HIV-positive adults not on ART: a systematic review and meta-analysis. //Peer J.- 2017. – Vol. 5.- p. e 4165. DOI 10.7717/peerj.4165
84. El-Sadr W. M., Perlman D. C., Denning E. et al. A review of efficacy studies of 6-month short-course therapy for tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: differences in study outcomes. //Clin. Infect. Dis. – 2001. - Vol. 32, N4. – p. 623±32. https://doi.org/10.1086/318706
85. Farley J. E., Ram M., Pan W. Outcomes of Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) among a Cohort of South African Patients with High HIV Prevalence. PLoS ONE – 2011. – Vol. 6. – p.e 20436.
86. Fanosie A., Gelaw B., Tessema B. et al. Mycobacterium tuberculosis complex and HIV-co-infection among extrapulmonary tuberculosis suspected cases at the universitety of Gondar Hospital,Northwestern Ethiopia //PLoS One – 2016. – Vol.11, N3. – p.-e0150646. doi: 10.1371/journal.pone.0150646.
87. Furhman M. P., Charney P., Mueller C. M. Hepatic proteins and nutrition assessment //J. Am. Diet. Assoc. – 2004. – Vol.104, N8. – p.1258-64
88. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. //N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – p. 448-454.
89. Gandhi N. R., Shah N. S., Andrews J. R., Vella V., Moll A. P., et al. HIVcoinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. - Vol. 181. – p. 80-86.
90. Gandhi N. R., Andrews J. R., Brust J. C. M. et al. Risk Factors for Mortality among MDR- and XDR-TB Patients in a High HIV-Prevalence Setting //Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2012 – v. 16, N1. – p. 90–97. doi:10.5588/ijtld.11.0153

91. Giri P. A., Deshpande J. D., Phalke D. B. Prevalence of Pulmonary Tuberculosis Among HIV Positive Patients Attending Antiretroviral Therapy Clinic N Am J Med Sci. – 2013. – Vol. 5, N6. – p. 367-70. doi: 10.4103/1947-2714.114169.
92. Gupta A., Nadkarni G., Yang W. T. et al. Early mortality in adults initiating antiretroviral therapy (ART) in low- and middle-income countries (LMIC): A systematic review and meta-analysis. //PLoS One – 2011. - Vol. 6. – p. e 28691.
93. Haddow L. J., Dibben O., Moosa M. S., Borrow P., Easterbrook Ph. Сывороточные маркеры воспаления позволяют предсказать развитие и оиенить характер синдрома восстановления иммунитета, связанного с туберкулезом //AIDS – 2011. – Vol. 4, N3. – p. 245-256.
94. Hassen A. A, Belachew T., Yami A., Ayen W. Y. Anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity among TB/HIV co-infected patients at Jimma University Hospital, Ethiopia: nested case-control study. //PLoS One-2013. - Vol. 8, N5. – p. e 64622. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064622
95. Hermans S. M., Babirye J. A., Mbabazi O. et al. Treatment decisions and mortality in HIV-positive presumptive smear-negative TB in the Xpert® MTB/RIF era: a cohort study. // BMC Infectious Diseases – 2017. - Vol. 17. – p. e 433. DOI 10.1186/s12879-017-2534-2
96. Hicks R. M., Padayatchi N., Shah N. S. et al. Malnutrition associated with unfavorable outcome and death among South African MDR-TB and HIV co-infected children //Int. J Tuberc. Lung Dis. – 2014 – Vol. 18, N9. - p. 1074–1079. http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.14.0231
97. Huang C. T., Lee L. N., Ho C. C. et al. High serum levels of procalcitonin and soluble TREM-1 correlated with poor prognosis in pulmonary tuberculosis. //J. Infect. 2014. - Vol. 68, N5. – p. 440–447
98. Ingenbleek Y., Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional indications. Annu. Rev. Nutr. 1994; 14:495-533
99. Ingenbleek Y., Young V. R. Significance of transthyretin in protein metabolism //Clin.Chem.Lab.Med. – 2002.- v. 40, N12.- p. 1281-1291

100. Isaakidis P., Casas E. C., Das M. et al. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis. //Int. J Tuberc. Lung Dis. – 2015 – Vol. 19, N8. - p. 969–978. http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0123
101. Jayakumar A., Vittinghoff E., Segal M. R. et al. Serum biomarkers of treatment response within a randomized clinical trial for pulmonary tuberculosis. //Tuberculosis (Edinburgh, Scotland) – 2015. – Vol. 95, N4. – p. 415-42
102. Jeremiah K., Denti P., Chigutsa E. et al. Nutritional supplementation increases rifampin exposure among tuberculosis patients coinfected with HIV. //Antimicrob. Agents Chemother.- 2014.- Vol. 58, N6. P. 3468–3474. doi:10.1128/AAC.02307-13
103. Kang Y. A., Kwon S. Y., Yoon H. I. et al. Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia.
104. Kant S., Gupta H., Ahluwalia S. Significance of nutrition in pulmonary tuberculosis. //Crit. Rev. Food Sci. Nutr – 2015- Vol. 55, N7. – p. 955-963. doi:10.1080/10408398.2012.679500
105. Kawai K., Meydani S. N., Urassa W. et al. Micronutrient supplementation and T cell-mediated immune responses in patients with tuberculosis in Tanzania. //Epidemiol. Infect. - 2014. - Vol. 142, N7. – p. 1505–1509. doi:10.1017/S0950268813002495
106. Kefale A. T., Anagaw Y. K. Outcome of tuberculosis treatment and its predictors among HIV infected patients in southwest Ethiopia //International Journal of General Medicine – 2017. – Vol. 10. – p. 161–169
107. Kerkhoff AD1, Wood R, Lawn SD. Optimum time to start antiretroviral therapy in patients with HIV-associated tuberculosis: before or after tuberculosis diagnosis? //AIDS. – 2011. - Vol. 25, N7. – p. 1003-1006. doi: 10.1097/QAD.0b013e328345ee32.

108. Khan F. A., Minion J., Pai M. et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis //Clin. Infect. Dis. – 2010. - Vol. 50, N9. – p. 1288±1299. https://doi.org/10.1086/651686
109. Kistana J., Lahera F., Otwombea K. et al. Pulmonary TB: varying radiological presentations in individuals with HIV in Soweto, South Africa. //Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2017. - Vol. 111. – p. 132–136. doi:10.1093/trstmh/trx028
110. Korenromp E. L., Scano F., Williams B. G., Dye C., Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. //Clin. Infect. Dis. - 2003. – Vol. 37, N1. – p. 101±112. https://doi.org/10.1086/375220
111. Kushner I. The acute phase response: general aspects //Baillieres Clin. Rheumatol. – 1994. – Vol. 8. – p. 513-530
112. Lau B., Sharrett A. R., Kingsley L. A. et al. C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. Arch Intern Med – 2006. – Vol. 166. – p. 64 – 70
113. Lawn S. D., Myer L., Bekker L. G., Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. //AIDS - 2007. – Vol. 21. – p. 335-341.
114. Lawn S. D., Kerkhoff A. D., Vogt M. et al. Diagnostic and prognostic value of serum C-reactive proteinfor screening for HIV-associated tuberculosis. //Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2013. - Vol. 17, N5. - p. 636–643
115. Legielski J. P., McMurray D.N. The relationship between malnutrition and TB: evidence from studies in humans and experimental animals. //Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2004. - Vol. 8, N3. – p. 286–298
116. van Lettow M., Fawzi W. W. and Semba, R. D. (2003). Triple trouble: The role of malnutrition in tuberculosis and human immunodeficiency virus coinfection. Nutr. Rev. 61(3):81–90.
117. Lim S. H., Lee J. S., Chae S. H. et al. Prealbumin is not sensitive indicator of nutrition and prognosis in critical ill patients //Yonsli Med. J.- 2005. - v. 46, N1. - p. 21-26

118. Lonnroth K., Williams B. G., Cegielski P., Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. //Int. J. Epidemiol. – 2010. - Vol. 39. – p. 149-155. doi:10.1093/ije/dyp308
119. Lopes E. P., Acioli-Santos B., Maruza M. et al. Hepatotoxicity during Treatment for Tuberculosis in People Living with HIV/AIDS. //PLoS One – 2016.–Vol.11, N6. – p.e0157725. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157725
120. Macallan D. C. Malnutrition in tuberculosis. //Diagn. Microbiol. Infect. Dis.- 1999.- Vol. 34.- p.153–157.
121. Maglione P. J., Xu J., Chan J. B cells moderate inflammatory progression and enhance bacterial containment upon pulmonary challenge with Mycobacterim tuberculosis. //J. Immunol. – 2007. – Vol.178, N11. – p. 7222–7234. doi:10.4049/jimmunol.178.11.7222
122. Mahtab S., Coetzee D. Influence of HIV and other risk factors on tuberculosis //S. Afr. Med. J. – 2017. – v.107, N5. - p. 428-434. DOI:10.7196/SAMJ.2017.v107i5.11271
123. Mallory K. F., Churchyard G. J., Kleinschmidt I., De Cock K. M., Corbett E. L. The impact of HIV infection on recurrence of tuberculosis in South African gold miners. Int J Tuberc Lung Dis. 2000; 4(5):455±62. PMID: 10815740
124. Manjareeka M., Nanda N. Prevalence of HIV infection among tuberculosis patients in Eastern India / Journal of Infection and public Health// 2013 #6, P358-362
125. Matos E. D., Moreira Lemos A. C. Association between serum albumin levels and in-hospital deaths due to tuberculosis. //Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2006.- Vol. 10, N12. – p. 1360–1366.
126. Mayer-Barber K. D., Andrade B. B., Oland S. D. et al. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and type I interferon crosstalk //Nature – 2014. – Vol. 511, N7507. – p. 99-103
127. Mesquita E. D., Gil-Santana L., Ramalho D. et al. Associations between systemic inflammations, mycobacterial loads in sputum and radiological

improvement after treatment initiation in pulmonary TB patients from Brazil: a prospective cohort study //BMC Infect. Dis. – 2016. – Vol. 16. – p. 368. DOI 10.1186/s12879-016-1736-3

128. Mesfin Y. M., Hailemariam D., Biadglign S., Kibret K. T. Association between HIV/AIDS and multidrug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. //PLOS ONE – 2014. – Vol. 9. – p.e 82235
129. Miranda P., Gil-Santana L., Oliveira M. G. et al. Sustained elevated levels of C-reactive protein and ferritin in pulmonary tuberculosis patients remaining culture positive upon treatment initiation. //PLoS ONE – 2017.- Vol. 12, N4. – p. e 0175278.
130. Murray J., Sonnenberg P., Shearer S. C., Godfrey-Faussett P. Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in African patients //Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1999. - Vol. 159, N3 – p. 733-740.
131. Murray J., Sonnenberg P, Nelson G et al. Cause of death and presence of respiratory disease at autopsy in an HIV-1 seroconversion cohort of southern African gold miners //AIDS – 2007.- Vol.21 (Suppl 6_. – p.S97-S104. doi: 10.1097/01.aids.0000299416.61808.24.
132. Nglazi M. D., Bekker L-G., Wood R., Kaplan Richard. The impact of HIV status and antiretroviral treatment on TB treatment outcomes of new tuberculosis patients attending collocated TB and ART services in South Africa: a retrospective cohort study //BMC Infectious Diseases – 2015.- Vol.15. – p.e536. DOI 10.1186/s12879-015-1275-3
133. Palacios E., Franke M., Munoz M. et al. HIVpositive patients treated for multidrug-resistant tuberculosis: clinical outcomes in the HAART era //Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. - Vol. 16. – p. 348-354
134. Pepys M. B., Hirschfield G. M. C-reactive protein: a critical update //J. Clin. Invest. - 2003. – Vol.111, N12. – p. 1805-181

135. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization Technical Report, Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
136. Plit M. L., Theron A. J., Fickl H. Influence of antimicrobial chemotherapy and smoking status on the plasma concentrations of vitamin C, vitamin E, beta-carotene, acute phase reactants, iron and lipid peroxides in patients with pulmonary tuberculosis //Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1998. - Vol.2. – p. 590-596.
137. Post F. A., Grint D., Werlinrud A. M.et al. Multi-drug-resistant tuberculosis in HIV positive patients in Eastern Europe //J. Infect. – 2014. – Vol. 68. N3. p. 259-63. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.034 PMID: 24247067
138. Quy H. T., Cobelens F. G., Lan N. T. et al. Treatment outcomes by drug resistance and HIV status among tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Viet Nam //Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2006. - Vol.10. – p. 45–51
139. Rajasekaran S., Raja K., Jeyaseelan L., et al. Post-HAART tuberculosis in adults and adolescents with HIV in India: incidence, clinical and immunological profile //Indian J. Tuberc. 2009. - Vol. 56, N2. - P. 69-76.
140. Rambod M., Kovesdy C. P., Bross R. et al. Association of serum prealbumin and its changes over time with clinical outcomes and survival in patients receiving hemodialysis // Am. J. Clin. Nutr.- 2008.- v. 88.- p. 1485-1494
141. Robertson C. M., Coopersmith C. M. The systemic inflammatory response syndrome. //Microbes Infect. – 2006. - v. 8, N5. - p. 1382-1389.
142. Rodriguez L., Gonzalez C., Flores L. et al. Assessment by flow cytometry of cytokine production in malnourished children. //Clin. Diagn. Lab. Immunol. - 2005. - Vol. 12, N4. – p. 502–507. doi:10.1128/CDLI.12.4.502-507.2005
143. Salami A. K., Katibi I. A. Human immunodeficiency virus-associated tuberculosis: pattern and trend in the University of Ilorin Teaching Hospital. Afr J //Med. Med. Sci. - 2006. – Vol. 35, N4. – p. 457-460.
144. Satti H., McLaughlin M. M., Hedt-Gauthier B. et al. Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment with Early Initiation of Antiretroviral

Therapy for HIV Co-Infected Patients in Lesotho. //PLoS ONE - 2012. – Vol. 7, N10 – p.e. 46943

145. Savino W. The thymus gland is a target in malnutrition. //Eur. J. Clin. Nutr.- 2002.- Vol. 56 (Suppl 3).- p.S 46–49. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601485
146. Schleicher G. K, Herbert V., Brink A. et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV positive subjects with tuberculosis and pneumonia. //Eur. Respir. J.- 2005. – Vol. 25. N4. – p. 688–692
147. Sharma S. K., Soneja M, Prasad K. T., Ranjan S. Clinical profile and predictors of poor outcome of adult HIV-tuberculosis patients in a tertiary care centre in north India. //Indian J. Med. Res. - 2014. - Vol. 139, N1. – p. 154–160.
148. Shenoi S., Heysell S., Moll A., Friedland G. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: consequences for the global HIV community. //Curr. Opin. Infect. Dis. – 2009. - Vol. 22. – p. 11-17.
149. Shivacoti R., Yang W. T., Gupte N., Berendes S., Rosa A. L., Cardoso S.W., Mwelase N., Kanyama C., Pillay S., Samaneka W., et al. Concurrent anemia and elevated C-reactive protein predicts HIV clinical treatment failure, including tuberculosis, after antiretroviral therapy initiation. //Clin. Infect. Dis. – 2015. - Vol. 61, N1. – p. 102–110
150. Shivacoti R., Sharma D., Mamoon G., Pham K. Association of HIV infection with extrapulmonary tuberculosis: a systemic review //Infection. – 2017. - N1. – P. 11-21. doi: 10.1007/s15010-016-0960-5
151. Sigal G. B., Segal M. R., Mathewa A. et al. Biomarkers of Tuberculosis Severity and Treatment Effect: A Directed Screen of 70 Host Markers in a Randomized Clinical Trial. //EBioMedicine – 2017. - Vol. 25. – p. 112-121. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.10.018.
152. Sinshaw Y., Alemu Sh., Fekadu A., Gizachew M. Successful TB treatment outcome and its associated factors among TB/HIV co-infected patients attending Gondar University Referral Hospital, Northwest Ethiopia: an institution based cross-sectional study. // BMC Infectious Diseases – 2017. Vol. 17. – p. e 132. DOI 10.1186/s12879-017-2238-7

153. de Steenwinkel J. E., de Knegt G. J., ten Kate M. T. et al. Relapse of tuberculosis versus primary tuberculosis: course, pathogenesis and therapy in mice. //Tuberculosis (Edinb) - 2013. – Vol. 93, N2. – p. 213–221
154. Skogmar S., Schön T., Balcha T. T, Sturegård E. Plasma Levels of Neopterin and C - reactive protein (CRP) in Tuberculosis (TB) with and without HIV Coinfection in Relation to CD4 Cell Count // PLoS ONE – 2015. – Vol. 10, N12. – p. e 0144292. doi: 10.1371/journal. pone. 0144292.
155. Sudfeld C. R., Isanaka S., Aboud S. Association of serum albumin concentration with mortality, morbidity, CD4 T-cell reconstitution among tanzanians initiating antiretroviral therapy. //J. Infect. Dis. – 2013. - Vol. 207. - p. 1370-1378. doi: 10.1093/infdis/jit027
156. Sufferidini A. F., Fantuzzi G., Badolato R. et al. New insight into the biology of acute phase response //J. Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 19. – p. 203-214
157. Swaminathan S., Padmapriyadarsini C., Sukumar B. et al. Nutritional status of persons with HIV infection, persons with HIV infection and tuberculosis, and HIV-negative individuals from southern India. //Clin. Infect. Dis. – 2008. - Vol. 46. – p. 946–949.
158. Teklu A. M., Nega A., Mamuye A. T. et al. Factors Associated with Mortality of TB/HIV Co-infected Patients in Ethiopia.// Ethiop J Health Sci. 2017 Feb; 27(Suppl 1): 29-38
159. Tenforde M. W., Gupte N., Dowdy D. W.et al. C-Reactive Protein (CRP), Interferon Gamma-Inducible Protein 10 (IP-10), and Lipopolysaccharide (LPS) Are Associated with Risk of Tuberculosis after Initiation of Antiretroviral Therapy in Resource Limited Settings. //PLoS ONE – 2015. - Vol. 10, N2. - p. e 0117424.
160. Torheim J. A., Dooley K. E. Tuberculosis associated with HIV infection: Microbiol. Spectr. – 2017. – Vol. 5, N1. – p. 1-2. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0028-2016.
161. Umanah T., Ncayiyana J., Padanilam X., Nyasulu P. Treatment outcomes in multidrug resistant tuberculosis-human immunodeficiency virus Co-infected

patients on anti-retroviral therapy at Sizwe Tropical Disease Hospital Johannesburg, South Africa. // BMC Infectious Diseases – 2015. – Vol. 15. – p. e 478. DOI 10.1186/s12879-015-1214-3

162. de Valliere S., Abate G., Blazevic A., Heuertz R. M., Hoft D. F. Enhancement of innate and cell mediated immunity by antimycobacterial antibodies. //Infect. Immun. – 2005. - Vol. 73, N10. – p. 6711–6720. doi:10.1128/IAI.73.10.6711-6720.2005
163. Villamor E., Mugusi F., Urassa W. et al. A trial of the effect of micronutrient supplementation on treatment outcome, T cell counts, morbidity, and mortality in adults with pulmonary tuberculosis. //J. Infect. Dis. – 2008. - Vol. 197. – p. 1499–505. doi:10.1086/587846
164. Wallis R. S., Kim P., Cole S. et al. Tuberculosis biomarkers discovery: developments, needs, and challenges //Lancet Infect. Dis. – 2013. - Vol. 13, N4. – p. 362–372
165. Wilson D., Badri M., Maartens G. Performance of serum C-reactive protein as a screening test for smear-negative tuberculosis in an ambulatory high HIV prevalence population. //PLoS One – 2011- Vol. 6, N1. - p. e 15248.
166. Winkler S., Necek M., Winkler H. et al. Increased specific T cell cytokine responses in patients with active pulmonary tuberculosis from Central Africa // Microbes Infect. 2005. - Vol. 7, N9-10. - p. 1161-9.
167. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. 2nd edition. Geneva: WHO; 2016. (http://www.who.int/hiv/pub/arv/annexes_new.pdf).
168. World Health Organization, Global tuberculosis report 2017. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Accessed 2 August 2017).
169. Yoon Ch., Davis J. L., Huang L. et al. Point-of-Care C-Reactive Protein Testing to Facilitate Implementation of Isoniazid Preventive Therapy for People Living

with HIV. //J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. – 2014.- v.65. N5 – C.551–556. doi:10.1097/QAI.0000000000000085.