

На правах рукописи

КУЗНЕЦОВА АЛЁНА НИКОЛАЕВНА

**ВЫЯВЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА
У ПАЦИЕНТОВ С ПОЗДНЕЙ СТАДИЕЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ
МЕТОДИКИ ELISPOT В РЕГИОНЕ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ
РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

3.1.26. Фтизиатрия

3.2.7. Иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА 2023

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Бородулина Елена Александровна

доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН

Кудлай Дмитрий Анатольевич

Официальные оппоненты:

Мякишева Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии

Пантелеев Александр Михайлович, доктор медицинских наук, СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», главный врач.

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

Защита диссертации состоится «24» октября 2023 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

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

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Проблема туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией занимает центральное место во фтизиатрии. Лица, живущие с ВИЧ-СПИД, являются группой риска по заболеванию туберкулезом. Туберкулез при ВИЧ имеет свои особенности и проявления, затрудняющие постановку диагноза (Васильева И.А., 2016; Викторова И.Б. с соавт., 2020, Эргешов А.Э., 2023). Наличие отягощенного социального статуса повышает вероятность смерти при коморбидности ВИЧ/туберкулез. На территориях высокого распространения ВИЧ-инфекции, неизбежно происходит интеграция эпидемических процессов ВИЧ и туберкулеза, достигая во многих регионах более 30% (Шугаева С.Н. с соавт., 2019, Мишин В.Ю., 2022). Ключевую роль в снижении распространения туберкулеза среди ВИЧ-позитивной популяции, наряду с систематическим скринингом туберкулеза и выполнением инфекционного контроля, играет раннее начало антиретровирусной терапии (АРВТ) и химиопрофилактика туберкулеза (Загдын З.М. с соавт., 2018, Зимина В.Н., 2018, Пантелеев А.В., 2023).

Предупреждать развитие туберкулеза у пациентов, живущих с ВИЧ можно путем выявления «латентной туберкулезной инфекции» с помощью иммунодиагностических тестов. В случае использования кожных тестов, отмечена недостаточная их эффективность при иммуносупрессии, чем выше уровень супрессии, тем менее чувствительны тесты. Необходим поиск методик диагностики туберкулезной инфекции, в меньшей степени зависящих от уровня CD4⁺-клеток (Кудлай Д.А., 2022). Наиболее перспективным в этом плане является тест T-SPOT.TB, разработанный на основе ELISPOT. Тест определяет количество мононуклеарных клеток крови (спотов), выделяющих интерферон-гамма (ИФН-γ) в ответ на стимуляцию ESAT-6 и CFP-10 (специфические белки *M. tuberculosis*), что объединяет их с аллерген туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении. Результат отражает количественную характеристику содержания сенсibilизированных микобактериями туберкулеза эффекторных Т-клеток в периферической крови.

Для получения данных с высоким уровнем доказательности необходимо проведение сплошного рандомизированного исследования всех пациентов, поставленных на учет в СПИД-центр и обследованных на туберкулез тестом на высвобождение интерферона- γ (T-SPOT[®].TB), с последующей оценкой их значимости в диагностике как локальных форм туберкулеза, подтвержденных рентгенологически и бактериологически, так и латентной туберкулезной инфекции.

Степень разработанности темы. Поиск эффективных высокоинформативных методов для своевременной диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц происходит активно. Все авторы отмечают низкую информативность специфических методов диагностики. Использование скрининговых тестов на практике оказалось недостаточно эффективным, туберкулиновые пробы (проба Манту) при снижении чувствительности имеет еще более низкую специфичность. Диаскинтест показал низкую чувствительность при высокой специфичности и выраженную зависимость от иммунитета (Пальцев М.А. с соавт., 2009; Сметанина Е.А. с соавт., 2021). Данные по применению этих тестов у ВИЧ-инфицированных пациентов противоречивы, результативность от 30 до 90%.

Работ по использованию методики T-SPOT.TB в качестве скрининга у пациентов в условиях наблюдения в СПИД-центре в отечественной литературе нет. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации (РФ) в 2012 году (регр. УД № ФСЗ 2012/648). В доступной литературе практически не встречается полноценных сравнительных исследований по изучению эффективности в диагностике туберкулеза иммунологических тестов (Диаскинтест, T-SPOT.TB) у пациентов с ВИЧ-инфекцией при различном уровне CD4⁺ лимфоцитов.

Цель исследования: Совершенствование выявления и диагностики туберкулеза с помощью методики ELISPOT у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции в регионе с высоким уровнем распространения ВИЧ на примере Самарской области.

Задачи исследования:

1. Формирование базы данных пациентов с ВИЧ-инфекцией с учетом объемов доступной информации по всем диагностически значимым критериям, позволяющих автоматизировать обработку для выделения группы наблюдения у фтизиатра в условиях СПИД-центра.
2. Провести анализ эффективности методики ELISPOT у пациентов с ВИЧ-инфекцией при верифицированном диагнозе при локальных формах туберкулеза легких.
3. Оценить возможность применения методики T-SPOT.TB для выявления туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в условиях СПИД-центра, в том числе при выраженном иммунодефиците.
4. Определить факторы, влияющие на положительные и отрицательные результаты методики ELISPOT. Определить возможности методики T-SPOT.TB для выявления туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией при отсутствии микобактерий в мокроте.
5. Создать алгоритм обследования пациентов с ВИЧ-инфекцией, наблюдающихся в СПИД-центре, для выявления и диагностики туберкулезной инфекции с применением цифровых технологий.

Научная новизна исследования. Сформированная база данных для пациентов, имеющих значимый критерий «ВИЧ-инфекцию» позволяет выделить диагностически значимые критерии для выделения группы наблюдения у фтизиатра в условиях СПИД-центра в регионе с высокими показателями распространения ВИЧ. Свидетельство о регистрации базы данных №2021620923 «Клинико-лабораторные и иммунологические показатели пациентов с ВИЧ-инфекцией, обследуемых на туберкулезную инфекцию». Авторы: Бородулина Е.А., Кузнецова А.Н. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 05.05.2021).

У пациентов с верифицированным диагнозом локальных форм туберкулеза легких T-SPOT.TB показал большую эффективность по сравнению с бактериоскопией на начальных этапах обследования.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией при снижении уровня CD4⁺-Т-клеток менее 200 кл/мкл применение T-SPOT.TB чувствительнее аллергена туберкулезного рекомбинантного.

Положительные результаты методики ELISPOT позволяют увеличить вероятность постановки диагноза при отсутствии микобактерий в мокроте.

Алгоритм обследования пациента с ВИЧ-инфекцией в условиях СПИД-центра с помощью персонализированного подхода повышает эффективность выявления, диагностики и профилактики туберкулезной инфекции (Свидетельство регистрации программы ЭВМ №2023619840 «Программа диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с применением T-SPOT.TB». Авторы: Кузнецова А.Н., Кудлай Д.А., Бородулина Е.А., Суетин А.Н., Бородулин Б.Е., Еременко Е.П. Дата государственной регистрации 17.05.2023).

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты диссертационного исследования применяются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в практике государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» г. Самара.

Полученные данные могут использоваться в практической деятельности для совершенствования выявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии выраженного иммунодефицита и повышения эффективности химиопрофилактики туберкулеза.

Методология и методы исследования. При выполнении работы использована стандартная методология: обоснована актуальность темы для диссертационного исследования, выбор объекта и предмета исследования, выстроена гипотеза, определены цели и задачи работы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов

диссертационной работы, выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования.

Для анализа результатов использовались аналитический, графический методы. Методом сплошной выборки в течение двух лет было набрано 396 пациентов, наблюдающихся в ГБУЗ "Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД" не менее года и проконсультированных фтизиатром. Всем участникам проводилось комплексное обследование с целью диагностики туберкулеза, включающее опрос, оценку жалоб, анамнеза, возможного контакта с больным ТБ, физикальное обследование. Лучевая диагностика легких включала проведение стандартной рентгенографии в прямой проекции и компьютерной томографии (КТ) на аппарате Siemens SOMATOM Perspective 64. Для выявления МБТ в мокроте использовались методики бактериоскопии с окраской по Цилю-Нильсену; молекулярно-генетический метод, основанный на технологии гибридизации - HAIN-GenoType MTB DR Plus; посевы на жидких средах в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960; посевы на плотных средах Левенштейна-Йенсена. Ставилась кожная проба Диаскинтест® и выполнялся анализ крови по методике T-SPOT.TB. Протокол исследования был принят и одобрен комитетом по биоэтике Самарского государственного медицинского университета (протокол № 211 от 07.10.2020).

Положения, выносимые на защиту

1. В условиях СПИД-центра, в регионе с высокими показателями распространения ВИЧ, создание базы данных с выделением диагностически значимых критериев из полученного объема формирует группу наблюдения у фтизиатра.

2. При верифицированном диагнозе локальных форм туберкулеза легких чувствительность иммунологического теста T-SPOT.TB составила 78,74%, что в 2 раза превысило чувствительность бактериоскопии на начальных этапах обследования.

3. Положительные и отрицательные результаты T-SPOT.TB определяются с достоверной значимостью при уровне CD4⁺-Т-клеток 49 кл/мкл. У

пациентов с ВИЧ-инфекцией при снижении уровня CD4⁺-Т-клеток менее 200 применение T-SPOT.TB чувствительнее аллергена туберкулезного рекомбинантного.

4. Положительные результаты методики ELISPOT позволяют установить диагноз при отсутствии микобактерий в мокроте, отмечена прямая зависимость от распространенности процесса, наличия деструкции легочной ткани и формы туберкулезного процесса. Результат T-SPOT.TB зависит от количества оппортунистических заболеваний.

5. Персонализированный подход обследования пациента с ВИЧ-инфекцией в условиях СПИД-центра с применением цифровых технологий оптимизирует выявление и диагностику туберкулезной инфекции.

Степень достоверности. Достоверность научных выводов и положений диссертационной работы базируется на качественном анализе объемной базы данных, верификации диагнозов инновационными методами исследования в медицинских учреждениях. Диссертационный труд опирается на научно-исследовательские работы по предмету исследования, опубликованные ранее. Для статистической обработки использовались современные методы доказательной медицины.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы рассмотрены и обсуждены на: IV Конференции молодых ученых «РИТОРИКА» Научно-образовательного медицинского кластера Центрального федерального округа «Восточно-Европейский», Ярославль, 2021; Юбилейной научно-практической конференции с международным участием, к 100-летию ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, 2021; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2021», Самара, 2021; XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием, Москва, 2021; научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты профилактики заболеваний», Самара, 2021; X юбилейной всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Развитие науки и перспективы

фтизиатрии: прикладные и фундаментальные аспекты», Новосибирск, 2022; XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни», Казань, 2022; XXII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей», Москва, 2022; Конкурсе молодого ученого в XIV Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (конгресс с международным участием), Москва, 2022; XXXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием, Москва, 2022; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2022», Самара, 2022; XI Конгрессе «Национальной Ассоциации Фтизиатров «Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки, междисциплинарная интеграция, итоги и перспективы», Санкт-Петербург, 2022; XXIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной всемирному дню борьбы с туберкулезом «Фундаментальные и прикладные исследования во фтизиатрии: достижения и перспективы», Москва, 2023.

Апробация диссертации проведена 13 марта 2023 года на совместном заседании кафедр фтизиатрии и пульмонологии, семейной медицины, общественного здоровья и здравоохранения, факультетской терапии, кафедры и клиники госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава РФ (протокол № 9 от «13» марта 2023 г.).

Апробация диссертации проведена 13 апреля 2023 года на диссертационном совете на базе ФГБНУ «ЦНИИТ».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует профилю научным специальностям научных работников

3.1.26. Фтизиатрия, медицинские науки и направлениям исследования: пунктам 1. Общие вопросы фтизиатрии; 3. Дифференцировка и патологическая регуляция иммунитета при туберкулезе и сочетанных с ним заболеваниях 4. Средства и методы диагностики социально - значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения; а также 3.2.7. Иммунология, медицинские науки и направлениям исследования: пунктам 6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов; 8. Проектирование и создание оптимальных математических моделей функционирования иммунной системы.

Внедрение результатов исследования. Результаты проведенного исследования включены в учебную программу практических занятий и лекций студентов 4-6 курсов лечебного, педиатрического и медико-профилактических факультетов, ординаторов на кафедре фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в практику амбулаторных отделений ГБУЗ СО «ТПТД».

Личный вклад автора. Автором на основе собственных наблюдений и анализа современной научной медицинской литературы сформирована тема диссертационной работы, разработана концепция и дизайн исследования, поставлена цель и задачи работы. Автор является участковым врачом фтизиатром. Автор самостоятельно осуществил сбор и обработку материала, поиск литературных источников. Материал, представленный в диссертационной работе, получен, обработан, проанализирован лично автором. Текст диссертации полностью написан автором.

Связь темы диссертации с планом научных работ. Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ «Поражение легких инфекционной этиологии.

Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.2021).
НИОКТР № 121051700033-3.

Публикации по теме диссертации. Диссертант имеет 24 научных публикации, из них по теме диссертационной работы опубликовано 15 работ, включая 5 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus, 4 статьи в журналах перечня ВАК, свидетельство ФИПС о регистрации базы данных (2021 год), свидетельство регистрации программы ЭВМ (2023 год).

Объем и структура диссертации. Диссертация написана на 137 страницах текста, содержит 39 таблиц, 19 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, четырех глав по результатам собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список содержит 167 наименований источников, из которых 120 отечественных авторов и 47 зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем сплошном рандомизированном исследовании, которое было проведено в период 2019-2020 в СПИД-центре, в исследование включено 396 пациентов. Дизайн исследования состоит из двух этапов. На первом этапе всем пациентам с ВИЧ-инфекцией (n=396), состоящим на диспансерном учете в СПИД-центре выполнили T-SPOT.TB. В зависимости от результата исследования – положительный или отрицательный – пациентов разделили на две группы исследования. Первая группа пациентов с T-SPOT.TB+ составила 189 (47,7%), вторая группа с T-SPOT.TB- 207 (52,3%) пациентов. Все участники исследования подписали информированное согласие. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие ВИЧ-инфекция, диспансерное наблюдение в СПИД-центре. Все пациенты прошли консультацию у фтизиатра, в ходе которой проводилось комплексное обследование с целью диагностики туберкулеза, включающее оценку анамнеза, жалоб, возможного контакта с больным туберкулезом, физикальное обследование. Пациентам проводились лабораторные

исследования: (ОАК, ОАМ), уровень CD4⁺-лимфоцитов кл/мкл, вирусная нагрузка рассчитывалась путем подсчета количества копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови. Лучевая диагностика легких с обязательной компьютерной томографией на аппарате Siemens SOMATOM Perspective 64. Для выявления микобактерий туберкулеза в мокроте использовались методики бактериоскопии с окраской по Цилю-Нильсену; молекулярно-генетический метод, основанный на технологии гибридизации - HAIN-GenoType MTB DR Plus; посевы на жидких средах в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960; посевы на плотных средах Левенштейна-Йенсена. Проводилась иммунодиагностика туберкулезной инфекции с помощью постановки внутрикожной пробы с препаратом Диаскинтест *in vivo* и методики T-SPOT.TB *in vitro*. Вторым этапом работы стало разделение всех пациентов на две группы с активным туберкулезом легких (n=174) и без активного туберкулеза легких (n=222). В группе с активным туберкулезом легких актуальным стало сравнение пациентов с бактериовыведением (n=116) и без бактериовыведения (n=58).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного пакета Statistica 10. С целью прогнозирования наличия туберкулеза в зависимости от величины CD4 и результата T-SPOT.TB были построены математические модели, основанные на проведении бинарного логистического регрессионного анализа.

Диагноз туберкулеза согласно Инструкции по централизованному контролю диспансерного наблюдения больных туберкулезом, утвержденной Приказом Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2003 г. №109 утверждался центральной врачебной контрольной комиссией (ЦВКК). Всем участникам проводилось комплексное обследование с целью диагностики ТБ, включающее оценку анамнеза, жалоб, возможного контакта с больным ТБ, физикальное обследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство пациентов были мужского пола 263 (66,41%), средний возраст 40,95 ± 8,02. Среди всех пациентов преобладали неработающие трудоспособного

возраста – 245 (61,87%). Среди 396 пациентов с ВИЧ-инфекцией 12,63% (n=50) потребляли инъекционные наркотические препараты на момент обследования и 44,95% (n=178) – принимали ПИН ранее, т.е. 57,58% (n=228) имели наркотическую зависимость. В исследуемой группе 67,93% (n=269) курили табачные изделия и в 20,2% случаев (n=174) систематически употребляли алкогольные напитки. Среди 396 пациентов с ВИЧ-инфекцией у 228 пациентов (57,58%) преобладал парентеральный путь заражения ВИЧ при внутривенном введении ПИН над половым у 161 пациента (40,66%) ($p < 0,00001$). Следовательно, высокий процент наличия вредных привычек подчеркивает социально-дезадаптированное состояние этих пациентов.

Давность выявления ВИЧ-инфекции среди всех обследованных составила $7,77 \pm 6,44$ года, 95% ДИ [7,13-8,41], давность постановки на учет – $3,40 \pm 4,78$ года, 95%ДИ [3,53-4,47]. Постоянно наблюдаться в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями в течение последнего года стали 43,9% (n = 174) всех обследованных. Среди 396 пациентов с ВИЧ-инфекцией, у 307 пациентов (77,53%) была 4А стадия ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования, из них у 95 (23,99%) больных без АРВТ и у 212 пациентов (53,54%) на фоне АРВТ, у 82 больных (20,71%) была 4Б стадия ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования, из них у 19 (4,08%) не принимавших АРВТ и у 63 больных (15,91%) на фоне АРВТ. Антиретровирусная терапия назначалась всем пациентам, но принимали лекарственные средства всего 70,5% (n=279) пациентов.

При оценке иммунного статуса средний уровень $CD4^+$ -клеток у всех обследуемых составил $240,98 \pm 12,02$ кл/мкл 95% ДИ [217,35-264,60]. Четверть из них (24,24%) были с выраженной иммуносупрессией – количество $CD4^+$ -клеток < 50 кл/мкл. Лица с выраженным иммунодефицитом являются группой риска по многим оппортунистическим заболеваниям. В нашем исследовании у 92,42% пациентов были выявлены вторичные заболевания в разном количестве, два заболевания – у 23,23% и три – у 24,75%. Пять и более заболеваний выявлено у 6,57% всех исследуемых. Наиболее часто встречалась анемия легкой или средней степени тяжести в 38,64% случаев, хроническая герпетическая инфекция в

34,34%. Коинфекция вирусом гепатита С диагностирована в 34,85% случаев.

По результатам комплексного обследования у фтизиатра были сформированы две группы: ВИЧ-инфицированные пациенты с туберкулезом легких (n=174) и ВИЧ-инфицированные пациенты, у которых туберкулез легких не подтвердился (n=222) (таблица 1).

Таблица 1. – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом легких

Туберкулез	Диагноз	Абс/чел n=396	%
Активный туберкулез легких (n=174)	Диссеминированный туберкулез	46	26,44±3,34
	Инфильтративный туберкулез	111	63,79±3,64
	Очаговый туберкулез	17	9,77±2,25
Данных за активный туберкулез легких нет (n=222)	Остаточные изменения перенесенного туберкулеза (кальцинаты, пневмофиброз)	13	5,86±1,58
	Внебольничная пневмония	53	23,87±2,86
	Плеврит	6	2,70±1,09
	Без патологии (норма и фиброз)	150	67,57±3,14

Среди пациентов, с верифицированным диагнозом «туберкулез легких» (n=116), сформировали 2 группы по результату T-SPOT.TB: первая группа – пациенты с T-SPOT.TB+ , вторая группа T-SPOT.TB–. По такому же принципу разделили пациентов с установленным туберкулезом легких без бактериовыделения (n=58). Среди пациентов с активными формами туберкулеза легких (n=174) в 2,4 раза чаще встречался инфильтративный процесс 63,79% ($\chi^2=17,66$, $p=0,00001$) по сравнению с диссеминированным 44% ($\chi^2=58,00$, $p=0,00001$).

Средний уровень CD4⁺ Т-клеток в группе пациентов с ВИЧ/ТБ БК–, составил 252,09, что является статистически равным по значению со средним уровнем среди всех обследованных пациентов (n=396), составляющим 240,98, но в 1,8 раза выше в сравнении со средним уровнем в группе пациентов с ВИЧ/ТБ БК+, составляющим 139,42.

У большинства (86,78%) пациентов с коморбидной патологией (ВИЧ/туберкулез) уровень иммунодефицита составляет ≤ 349 CD4⁺ Т-клеток.

Анализ результатов T-SPOT.TB от уровня иммуносупрессии показал статистически одинаковое распределение у пациентов с бактериовыделением (n=116) и без бактериовыделения (n=58). Отрицательный результат T-SPOT.TB зарегистрирован с выраженным иммунодефицитом <99 CD4⁺-Т-клеток, при чем у большинства из них (91,89%) количество CD4⁺-Т-лимфоцитов было < 50 клеток.

У всех ВИЧ-инфицированных пациентов с установленным туберкулезом легких выявлены сопутствующие заболевания в разном количестве. Нарастание коморбидных патологий затрудняет диагностику туберкулеза, увеличивается число отрицательных результатов теста T-SPOT.TB. Из 26 ВИЧ-инфицированных пациентов с пятью и более сопутствующими заболеваниями 17 пациентам установлен активный туберкулез легких, из которых у 11 человек T-SPOT.TB был отрицательным (таблица 2).

Таблица 2. – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом по результату T-SPOT.TB и количеству сопутствующих заболеваний

Количество сопутствующих заболеваний	T-SPOT.TB+		T-SPOT.TB–		Всего		Критерий Пирсона (χ^2 , p)
	n=189		n=207		n=396		
	Абс., n	%	Абс., n	%	Абс., n	%	
Пациенты с ВИЧ/ТБ с бактериовыделением (n=116)							
не имеет	–	–	–	–	–	–	–
1 заболевание	17	18,68±4,09	1	4,00±3,92	18	15,52±3,36	$\chi^2=2,20$ p=0,1379
2 заболевания	26	28,57±4,74	1	4,00±3,92	27	23,28±3,92	$\chi^2=5,33$ p=0,0210
3 заболевания	34	37,36±5,07	5	20,00±8,00	39	33,62±4,39	$\chi^2=1,93$ p=0,1650
4 заболевания	9	9,89±3,13	10	40,00±9,80	19	16,38±3,44	$\chi^2=10,88$ p=0,0010
5+ заболеваний	5	5,49±2,39	8	32,00±9,33	13	11,21±2,93	$\chi^2=11,31$ p=0,0008
Пациенты с ВИЧ/ТБ без бактериовыделения (n=58)							
не имеет	–	–	–	–	–	–	–
1 заболевание	19	41,30±7,26	1	8,33±7,98	20	34,48±6,24	$\chi^2=3,24$ p=0,0720
2 заболевания	14	30,43±6,78	1	8,33±7,98	15	25,86±5,75	$\chi^2=1,41$ p=0,2352
3 заболевания	11	23,91±6,29	2	16,67±10,7 6	13	22,41±5,48	$\chi^2=0,02$ p=0,8828
4 заболевания	1	2,17±2,15	5	41,67±14,2 3	6	10,34±4,00	$\chi^2=12,03$ p=0,0005
5+ заболеваний	1	2,17±2,15	3	25,00±12,5 0	4	6,90±3,33	$\chi^2=4,58$ p=0,0324

Проведено изучение информативности результатов T-SPOT.TB в сопоставлении с пробой с АТР, методами лабораторной и лучевой диагностики. Такого комплексного многофакторного анализа нескольких методик одновременно нами в доступной литературе не обнаружено.

Среди всех пациентов с бактериовыделением (n=116) положительный результат теста был в 78,45% (таблица 3). Наибольшее бактериовыделение наблюдалось у пациентов с инфильтративной формой туберкулеза легких (n=68/116; 58,62%), наименьшее с очаговой формой (n=10/116; 8,62%).

Таблица 3. – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом по результату T-SPOT.TB и методам исследования мокроты

Группа исследования: больны туберкулёзом БК+ (n=116)							
Метод (кол-во исследований)	T-SPOT.TB+		T-SPOT.TB-		Всего		Критерий Пирсона (χ^2 , p)
	(n=91)		(n=25)		(n=116)		
	Абс. n	%	Абс. n	%	Абс. n	%	
Бактериоскопия мазка с окраской по Цилю-Нильсену	33	36,26±5,04	11	44,00±9,93	44	37,93±4,51	$\chi^2=0,67$ p=0,4130
HAIN-GenoTypeMTB DRPlus	42	46,15±5,23	14	56,00±9,93	56	48,28±4,64	$\chi^2=0,76$ p=0,3829
Vactec™ MGIT™ 960	79	86,81±3,55	20	80,00±8,0	99	85,34±3,28	$\chi^2*=0,29$ p=0,5934
Посев на твердую питательную среду Левенштейна-Йенсена	76	83,52±3,89	21	84,00±7,33	97	83,62±3,44	$\chi^2*=0,06$ p=0,8047

При сопоставлении результатов иммунологических тестов выяснено, что совпадение положительных результатов T-SPOT.TB и Диаскинтест в группах с БК+ и БК- зарегистрировано, соответственно, в 25,27% и 28,26% случаев. Отрицательный результат T-SPOT.TB встречается только у пациентов с глубокой стадией иммунодефицита ≤ 99 CD4⁺-Т-клеток. Среди 116 пациентов с ВИЧ-инфекцией и верифицированным туберкулезом легких с бактериовыделением у 92 пациентов зафиксирован отрицательный результат Диаскинтеста при положительном результате T-SPOT.TB у 68 (74,73%) пациентов. Анализ

зависимости результатов T-SPOT.TB от уровня иммуносупрессии показал статистически одинаковое распределение у пациентов с бактериовыделением (n=116) и без бактериовыделения (n=58) (таблица 4). Информативность T-SPOT.TB по сравнению с иммунологической пробой АТР выше в 4 раза. Чувствительность T-SPOT.TB в группе с ВИЧ/ТБ БК+ составила 78,45%. Чувствительность T-SPOT.TB с БК- составила 79,31%. Чувствительность T-SPOT.TB у пациентов ВИЧ/ТБ с БК+ и БК- имеет одинаково высокие показатели. Данные результаты свидетельствуют о возможности его использования в качестве дополнительного критерия для постановки или подтверждения диагноза туберкулез легких у пациентов с выраженной иммуносупрессией.

Таблица 4. – Распределение пациентов в зависимости от уровня иммуносупрессии и методов исследования

Наличие или отсутствие БК	Методы исследования	Уровень иммуносупрессии у пациентов с ВИЧ/ТБ (кл/мкл)					
		< 50	50 – 99	100 – 199	200 – 349	350 – 499	≥ 500
Пациенты ВИЧ/ТБ с БК+ (116)	Иммунологические методы						
	T-SPOT.TB+ (n=91)	21	22	22	15	3	8
	T-SPOT.TB- (n=25)	24	1	-	-	-	-
	Диаскинтест+ (n=24)	3	6	6	2	1	6
	Диаскинтест- (n=92)	42	17	16	13	2	2
	Лучевая диагностика (компьютерная томография)						
	Инфильтрация (n=63)	23	11	12	6	3	8
	Диссеминация (n=38)	17	10	6	5	-	-
	Очаговая тень (n=15)	5	2	4	4	-	-
	Всего (n=116)	45	23	22	15	3	8
Пациенты ВИЧ/ТБ с БК-	Иммунологические методы						
	T-SPOT.TB+ (n=46)	3	2	14	15	2	10
	T-SPOT.TB- (n=12)	10	2	-	-	-	-

БК– (58)	Диаскинтест+ (n=13)	1	1	3	3	-	5
	Диаскинтест– (n=45)	12	3	11	12	2	5
	Лучевая диагностика (компьютерная томография)						
	Инфильтрация (n=31)	8	2	13	3	1	4
	Диссеминация (n=12)	3	2	-	6	1	-
	Очаговая тень (n=13)	2	-	1	6	-	4
	Округлая тень (n=2)	-	-	-	-	-	2
	Всего (n=58)	13	4	14	15	2	10

При анализе данных компьютерной томографии и результата T-SPOT.TB было установлено, что положительный результат T-SPOT.TB наиболее часто встречался у пациентов с синдромом инфильтрации на компьютерной томограмме, в группе с БК+ в 58,24%, в группе с БК– в 54,35% случаев (таблица 4). Данный результат можно объяснить распространенностью процесса в легких (инфильтрация затрагивает минимум 1-2 сегмента) и достаточным уровнем CD4-клеток. Отрицательный результат T-SPOT.TB преобладает в группе ВИЧ/ТБ БК+ пациентов 48,00% с синдромом диссеминации на КТ органов грудной клетки.

При оценке объема поражения легочной ткани на компьютерной томографии у пациентов с ВИЧ/ТБ зафиксировано преобладание положительного T-SPOT.TB при двусторонней локализации процесса и/или распаде. При очаговом туберкулезе легких двустороннего поражения или деструкции в легочной ткани не выявлено. Как и в случае с верифицированным туберкулезом с БК+, у пациентов с БК– диагнозы соответствовали клинико-рентгенологическим формам.

При сопоставлении различных методов обследования пациентов с ВИЧ/ТБ чувствительность T-SPOT.TB составила 78,74%.

Средний уровень CD4⁺-клеток в группе пациентов с ВИЧ без активного туберкулеза легких составил $291,14 \pm 17,01$ 95% ДИ [257,64–324,65]. Отрицательный результат T-SPOT.TB в этой группе пациентов установлен у 170 пациентов. Среди 222 пациентов с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза легких у 202

пациентов зафиксирован отрицательный результат Диаскинтеста, из них 37 (18,32%) с положительным результатом T-SPOT.TB. Для оценки специфичности в группу без заболеваний приняли лиц без активного туберкулеза и лиц, у которых ЛТИ исключена по результатам другого теста. Специфичность T-SPOT.TB будет составлять 81,7%. У большей части пациентов изучаемых групп на компьютерной томографии выявлены норма (n=80 36,04%) и ограниченный фиброз (n=83 37,39%) (p=0,0001). В группе с отрицательным результатом T-SPOT.TB статистически равномерно распределились такие синдромы как норма (n=49), фиброз (n=62) и инфильтрация (n=49) (p=0,0000). У четырех человек T-SPOT.TB–группе выставлен синдром диссеминации, а у шести выявлен гидроторакс.

Положительный результат T-SPOT.TB в группе пациентов с ВИЧ без активного туберкулеза выявлен у 45 пациентов без специфических изменений при лучевой диагностике и отсутствия бактериовыделения. Таким образом, если у пациентов с ВИЧ-инфекцией без патологических изменений в легких положительный результат T-SPOT.TB, то это позволяет сделать вывод о латентной туберкулезной инфекции. Результат предполагает химиопрофилактическое лечение и наблюдение у фтизиатра.

На следующем этапе работы определение диагностической эффективности качества прогностической модели с использованием ROC-анализа. Для оценки качества модели применена характеристика площади под кривой ROC AUC (Area under ROC). Выявлена доля истинно положительных случаев (чувствительность), доля истинно отрицательных случаев (специфичность). Определен порог отсека – пороговое значение определяемое соотношением чувствительности и специфичности. В наших расчетах порог отсека соответствует требованию максимальной чувствительности и специфичности. Для определения диагностической способности иммунологических тестов на фоне ВИЧ-инфекции построены ROC-кривые. Для оценки использовались данные по наличию/отсутствию туберкулеза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией и результаты диагностики Диаскинтеста и T-SPOT.TB.

В результате расчетов чувствительность (Se) Диаскинтеста у пациентов на фоне ВИЧ-инфекции составила 21,26% а специфичность (Sp) – 90,99%. Чувствительность (Se) методики T-SPOT.TB на фоне ВИЧ-инфекции составила 78,74% а специфичность (Sp) – 76,58%. Процент правильно классифицированных случаев 77,5%. На рисунке 1 наглядно представлены ROC-кривые сравнения диагностических тестов: T-SPOT.TB и Диаскинтест.

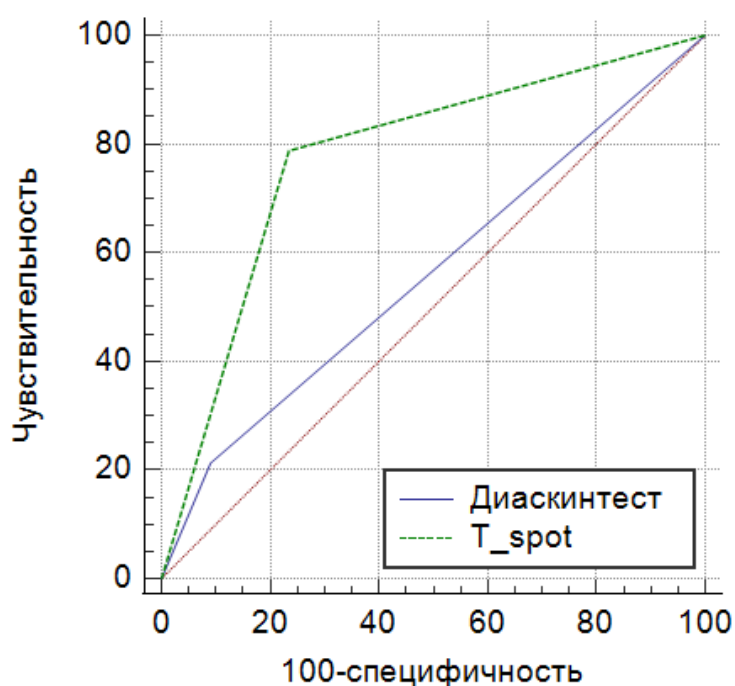


Рисунок 1. – ROC-кривая сравнения Диаскинтеста и T-SPOT.TB у лиц с коинфекцией ВИЧ и ТБ при уровне $CD4^+240,98\pm12,02$ клеток/мкл

Следующим этапом работы было разделение пациентов на 2 группы: группа с уровнем $CD4^+$ -клеток ≤ 200 кл/мкл и группа $CD4^+$ -клеток > 200 кл/мкл. Чувствительность методики T-SPOT.TB у пациентов с уровнем $CD4^+$ -клеток > 200 кл/мкл составила 100%, специфичность 73,94%, а точность 81,98%. Точность показывает долю «правильных срабатываний теста» среди всех обследованных и является совокупным показателем информативности теста. Результаты методики T-SPOT.TB в данной группе пациентов с ВИЧ-инфекцией соотносимы с результатами пациентов без ВИЧ-инфекции. Чувствительность методики T-SPOT.TB у пациентов с уровнем $CD4^+$ -клеток ≤ 200 кл/мкл составила 69,42%,

специфичность 79,61%, а точность 74,11%. Несмотря на выраженное иммунодефицитное состояние пациентов методика T-SPOT.TB показала достаточно высокий результат эффективности применения.

Для оценки использовались данные уровня CD4⁺-клеток и результаты диагностических тестов - Диаскинтест и T-SPOT.TB. В процессе анализа данных для кожного теста с пробой АТР выявлен порог отсечения $p=1,276$, который соответствует значению CD4⁺-клеток=463 кл/мкл. При оценке данных методики ELISPOT выявлен порог отсечения $p=1,171$, соответствующий значению CD4⁺-клеток 49 кл/мкл.

Проведенный логический регрессионный анализ доказывают необходимость изменений в алгоритмах диагностики при подозрении на туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции. По результатам проведенного исследования можно говорить о том, что применение T-SPOT.TB в стандартном комплексе диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией является эффективным. Также, пациентов при постановке на диспансерный учёт в СПИД-центр необходимо тестировать на наличие латентной туберкулезной инфекции методом T-SPOT.TB, в случае положительного результата проводить курс превентивной химиотерапии. Направление лиц с ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезный диспансер при появлении жалоб и рентгенологических изменений, может приводить к поздней диагностике туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, к быстрому прогрессированию и смерти. С учетом полученных результатов предложен алгоритм выявления и диагностики латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с применением ELISPOT (рисунок 2).

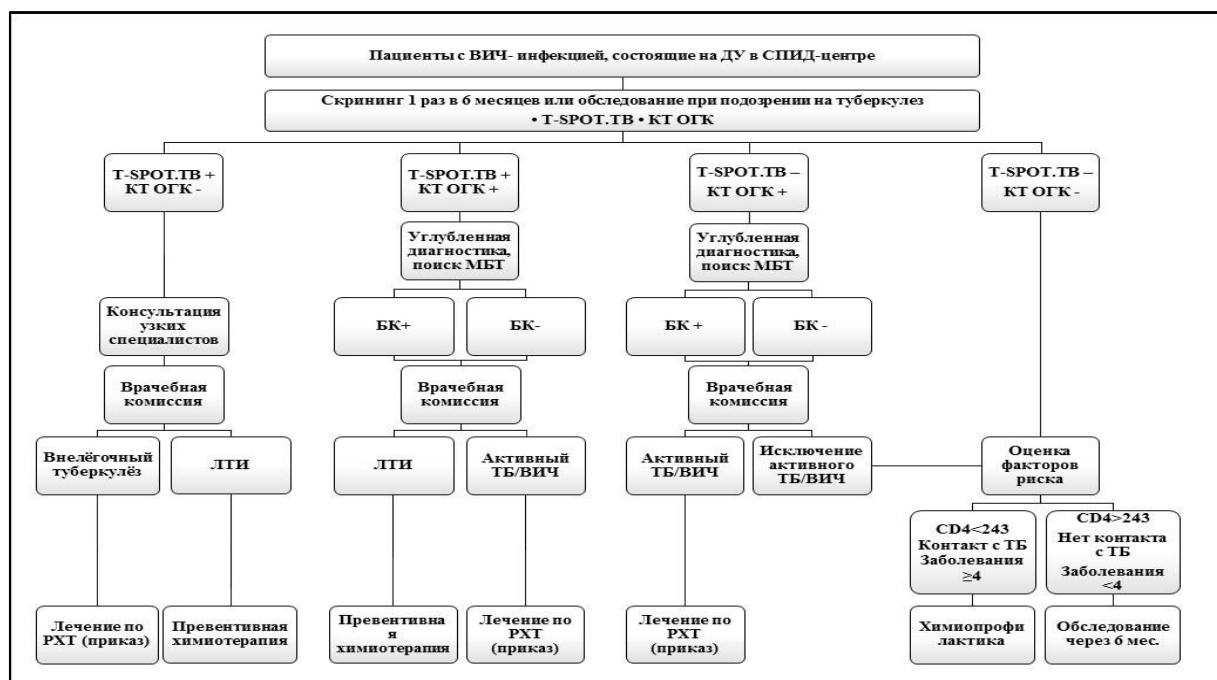


Рисунок 2. – Алгоритм выявления и диагностики латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с применением ELISPOТ

По данному алгоритму происходило обследование всех 396 пациентов с ВИЧ-инфекцией, включенных в исследование. Первым шагом проводилось иммунологическое исследование и выполнение компьютерной томографии легких. Далее, в зависимости от полученных результатов, при необходимости осуществлялся клинический минимум на туберкулез. В итоге благодаря применению алгоритма у 43,94% (n=174/396) у пациентов с ВИЧ-инфекцией выставлен диагноз активного туберкулеза легких. Верифицирован диагноз туберкулеза у 116/174 (66,67%) получением положительных результатов исследования мокроты. Разработанный алгоритм реализован на платформе Telegram-мессенджера. В Telegram создан чат-бот, отличительной особенностью которого является возможность запускать цепочку действий, постепенно запрашивая у пользователя новую информацию. Авторами получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021612380 «Программа диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с применением T-SPOT.TB» от 17.05.2023.

На основании результатов проведенного исследования и его статистического анализа сформулированы выводы и практические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. Сформированная база данных пациентов с ВИЧ-инфекцией, наблюдающихся в СПИД-центре, включает диагностически значимые критерии для развития туберкулеза. У данных пациентов с положительным результатом T-SPOT.TB, уровне CD4⁺-клеток менее 200 кл/мкл и наличием более 3 сопутствующих оппортунистических инфекций является важным наблюдением и профилактика развития активного туберкулеза легких в регионе с высоким распространением ВИЧ-инфекции.

2. При верифицированном туберкулезе легких чувствительность иммунологического теста T-SPOT.TB у пациентов с ВИЧ-инфекцией в группе со средним уровнем CD4⁺-клеток $240,98 \pm 12,05$ 95% ДИ [217,35-264,60] составляет 78,74%. Специфичность 76,58%; ROC AUC 0,777; $p=0,0008$.

3. Чувствительность методики T-SPOT.TB у пациентов с уровнем CD4⁺-клеток > 200 кл/мкл составила 100%, специфичность 73,94%, а точность 81,98%. Чувствительность методики T-SPOT.TB у пациентов с уровнем CD4⁺-клеток ≤ 200 кл/мкл составила 69,42%, специфичность 79,61%, а точность 74,11%. Несмотря на выраженное иммунодефицитное состояние пациентов методика T-SPOT.TB показала достаточно высокий результат эффективности применения.

4. Положительный T-SPOT.TB чаще встречается у пациентов с ВИЧ-инфекцией с сопутствующими заболеваниями менее 4 ($p=0,0001$). У пациентов с ВИЧ/ТБ положительный T-SPOT.TB достоверно чаще выявлен при двухстороннем процессе в легких ($p=0,01$), наличии деструкции ($p=0,01$) и инфильтративной форме туберкулеза легких ($p<0,0001$).

5. При выявлении туберкулёза у пациентов с ВИЧ-инфекцией T-SPOT.TB чувствителен при уровне CD4⁺-клеток 49 и более. Зависимость развития туберкулеза от иммунного статуса по величине коэффициента ранговой корреляции ($\tau = -0,2049$ при уровне значимости $p<0,00001$) имеет обратную корреляционную связь. Порог отсечения CD4⁺-клеток ($P=0,4305$) соответствует величине CD4⁺=243 ($p<0,0001$).

6. Положительный результат T-SPOT.TB при отсутствии специфических изменений легочной ткани и исключения внелегочной локализации туберкулеза является критерием латентного туберкулеза, что является основанием для проведения превентивной химиотерапии.

7. Применение алгоритма обследования пациентов с ВИЧ-инфекцией, в условиях СПИД-центра с включением методики ELISPOT позволило выставить диагноз активного туберкулеза легких в 43,94% (n=174/396), диагноз латентной туберкулезной инфекцией в 12,5% (n=50/396).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При постановке пациента с ВИЧ-инфекцией на диспансерный учет в СПИД-центр необходимо оценить риск высокой вероятности развития туберкулеза с помощью следующих факторов: постановка на учет на 4 стадия ВИЧ-инфекции, уровень CD4⁺-клеток менее 200 кл/мкл, низкая приверженность к АРВТ, наличие более 4 сопутствующих оппортунистических инфекций.

При скрининге, кроме лучевой диагностики, один раз в год применять иммунодиагностику T-SPOT.TB. При положительном результате T-SPOT.TB и отсутствии изменений на рентгенограмме необходимо исключить внелегочный туберкулез и наблюдать пациентов с латентной туберкулезной инфекцией с проведением превентивной химиотерапии в условиях СПИД-центра.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты проведенной работы являются перспективными для обоснования внедрения методики ELISPOT для совместного выявления с методами лучевой диагностики у пациентов с ВИЧ-инфекцией с низким уровнем иммунного ответа в условиях СПИД-центров туберкулезной инфекции. Это позволит своевременно выявлять ранние активные формы туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции при бессимптомном течении и отсутствии бактериовыделения. Также это дает возможность выявлять латентную туберкулезную инфекцию для проведения курса превентивного противотуберкулезного лечения на ранних этапах в центрах СПИД. Такой подход позволит при персонализированном подходе к пациенту уменьшить риски развития локальных форм туберкулеза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кузнецова, А. Н. Современные возможности диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А. Н. Кузнецова, Е. А. Бородулина // Вестник Академии наук Молдовы. Медицина. – 2021. – Т. 69, № 1. – С. 48-51.
2. Кузнецова, А. Н. Организационные подходы по сокращению сроков диагностики туберкулеза в пульмонологических отделениях (статья (перечень ВАК)) / А. Н. Кузнецова, А. Т. Шубина // Вестник ЦНИИТ. – 2021. – № S1. – С. 71-72.
3. Бородулина, Е. А. Возможности тестов *in vitro* в диагностике туберкулеза (статья (перечень ВАК)) / Е. А. Бородулина, Д. А. Кудлай, В. Власова, А. Н. Кузнецова // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 15-21.
4. Кузнецова, А. Н. Вопросы скрининга туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией, наблюдающихся в СПИД-центре (тезисы) / А. Н. Кузнецова // Аспирантские чтения – 2021: молодые ученые – медицине. Сборник материалов. – 2021. – С. 104-106.
5. Бородулина, Е. А. Использование технологической платформы ELISPOT в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией (статья (Scopus)) / Е. А. Бородулина, Д. А. Кудлай, А. Н. Кузнецова, Е. П. Гладунова, Е. В. Калашникова // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 4. – С. 395-402.
6. Бородулина, Е. А. Возможности методики ENZYME-LINKED IMMUNOSPOT ASSAY (ELISPOT) в проведении противотуберкулезных мероприятий среди ВИЧ-серопозитивных лиц (статья (Scopus)) / Е. А. Бородулина, Д. А. Кудлай, А. Н. Кузнецова, Н. П. Докторова, Б. Е. Бородулин, Е. В. Калашникова // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 5. – С. 536-544.
7. Кузнецова, А. Н. Сложности диагностики туберкулеза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией (статья (перечень ВАК)) / А. Н. Кузнецова // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 62-67.
8. Кузнецова, А. Н. Использование методики ELISPOT для предупреждения развития и распространения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией (тезисы) / А. Н. Кузнецова // Современные аспекты профилактики заболеваний. Сборник

материалов. – 2021. – С. 72-74.

9. Шубина, А. Т. Роль социальных факторов при заболевании туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Возможные пути профилактики (тезисы) / А. Т. Шубина, А. Н. Кузнецова // Современные аспекты профилактики заболеваний. Сборник материалов. – 2021. – С 86-87.

10. Бородулина, Е. А. Скрининг на туберкулёз пациентов с ВИЧ-инфекцией. Новые возможности. (статья (Scopus)) / Acta biomedica scientifica. – 2022. – Т. 7, №2. – С.83-90.

11. Бородулина, Е. А. Технологии GX для быстрой диагностики туберкулеза в учреждениях общей лечебной сети (статья (Scopus)) / Е. А. Бородулина, А. Т. Шубина, А. Н. Герасимова, А. Н. Кузнецова, Д. А. Кудлай // Вестник Современной Клинической Медицины. – 2022. – Т.15, № 1. – С. 7-16.

12. Кузнецова, А. Н. Современные возможности диагностики туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией (статья (перечень ВАК)) / А. Н. Кузнецова // Вестник ЦНИИТ. – 2022. – № S1. – С.44-45.

13. Кузнецова, А. Н. Диагностическая эффективность T-SPOT.TB у пациентов с ВИЧ-инфекцией при подозрении на туберкулезную инфекцию / А. Н. Кузнецова // Актуальные проблемы респираторной медицины. Сборник научных работ Республиканской научно-практической конференции с международным участием. – Гомель, 2022. – С.108-110.

14. Кузнецова, А. Н. Роль лучевой диагностики при подозрении на туберкулезную инфекцию у ВИЧ-инфицированных пациентов (тезисы) / А. Н. Кузнецова // Аспирантские чтения – 2022: молодые ученые – медицине. Сборник материалов. – 2022. – С. 112-114.

15. Бородулина, Е. А. Лучевая диагностика туберкулеза в скрининге пациентов с ВИЧ-инфекцией (статья (Scopus)) / Е. А. Бородулина, Б. Е. Бородулин, А. Н. Кузнецова. // Acta biomedica scientifica. – 2023. – Т. 9, № 1. – С.43-52.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА И ПАТЕНТЫ

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620923 «Клинико-лабораторные и иммунологические показатели пациентов с ВИЧ-

инфекцией, обследуемых на туберкулезную инфекцию». Авторы и правообладатели: Бородулина Е. А., Кузнецова А. Н. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 05.05.2021.

2. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2023619840 «Программа диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с применением T-SPOT.TB». Авторы: Кузнецова А.Н., Кудлай Д.А., Бородулина Е.А., Суетин А.Н., Бородулин Б.Е., Еременко Е.П. Дата государственной регистрации 17.05.2023.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВТ – антиретровирусная терапия
АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный
БАЛЖ – бронхоальвеолярный лаваж
БК– – бактериовыделение отсутствует
БК+ – бактериовыделение
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ДИ – доверительный интервал
КТ ОГК – компьютерная томография
КУМ – кислотоустойчивые микобактерии
ЛЖВС – лица, живущие с ВИЧ
ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция
МБТ – *Mycobacterium tuberculosis*
МЛС – места лишения свободы
ПИН – потребители инъекционных наркотиков
ПТД – Противотуберкулёзный диспансер
РНК – рибонуклеиновая кислота
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ – туберкулез легких
AUC – Area Under Curve, площадь под ROC-кривой
CD4⁺ – cellular determinant 4, Т-лимфоциты-хелперы
CFP-10 – Culture filtered protein, белок культурального фильтрата
ELISPOT – Enzyme-Linked ImmunoSpot, иммуноферментный тест
ESAT-6 – Early secreted antigenic target, ранний секретируемый белок *M.tuberculosis*
ROC – Receiver Operating Characteristic, «рабочая характеристика приёмника»
T-SPOT.TB – T-lymphocytes spot tuberculosis, иммунодиагностический туберкулезный тест