

На правах рукописи

ТЛАИС ХАДИ

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ
ПРИ ХОБЛ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО
ПОРАЖЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ**

3.1.29. Пульмонология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Анаев Эльдар Хусеевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Жестков Александр Викторович

заведующий кафедрой клинической медицины частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» в городе Самара (Самарский медицинский университет «Реавиз»)

Доктор медицинских наук, доцент

Великая Ольга Викторовна

Заведующая кафедрой фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «____» _____ 2025 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.11 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Дубровская Мария Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является важной проблемой здравоохранения из-за ее высокой распространенности и смертности, и представляет собой значительное социально-экономическое бремя (MacLeod M. et al., 2021). Это неуклонно медленно прогрессирующее заболевание с характерной, частично необратимой, обструкцией дыхательных путей. В мире страдают ХОБЛ 384 млн пациентов, заболевание является третьей ведущей причиной смерти (Авдеев С.Н. и соавт., 2024).

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), туберкулез продолжает оставаться глобальной угрозой для здоровья человека, в 2023 году было зарегистрировано 10,8 млн новых случаев заболевания и 1,25 млн смертей (World Health Organization Global Tuberculosis Geneva: WHO, 2024). В Глобальной инициативе по ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD) подчеркивается, что туберкулез легких и ХОБЛ часто взаимосвязаны. Туберкулез считается одним из наиболее агрессивных факторов развития ХОБЛ, среди впервые выявленных больных туберкулезом легких ХОБЛ диагностируется в 35,5% случаев (Kayongo A. et al., 2023; Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких», 2024; GOLD, 2024). Сочетание туберкулеза легких и ХОБЛ способствует прогрессированию заболевания, ремоделированию бронхов, фиброзированию легочной паренхимы и интерстиция, потере легочной функции (ВОЗ, 2022).

В настоящее время независимым фактором развития ХОБЛ признается вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)-ассоциированное иммунодефицитное состояние, которым страдают более 36 млн человек во всем мире. С учетом особенностей социального статуса, табакокурения, у пациентов в возрастной группе 30-49 лет имеется высокий риск развития ХОБЛ при сочетании туберкулеза и ВИЧ (Cribbs S.K. et al., 2020; Lucht L. et al., 2015). Коинфекция туберкулез/ВИЧ связана с развитием рецидивирующих легочных инфекций, оказывает отрицательное влияние на течение и обострения ХОБЛ (Konstantinidis I. et al., 2023). Обструкция дыхательных путей развивается как в период активной фазы болезни, так и после лечения, и значимо усугубляет состояние пациента.

Сочетание ХОБЛ с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией характеризуется наличием легочных и внелегочных поражений, с тенденцией к генерализации специфического процесса, хронического и рецидивирующего воспаления. При этом наблюдается синдром взаимногоотягощения, чаще развивается хроническая дыхательная недостаточность, отмечаются неблагоприятный исход туберкулеза и более тяжелое течение ХОБЛ (Демихова О.В., 2019; Goletti D. et al., 2022).

Степень разработанности темы

В последние десятилетия основное внимание уделяется изучению ХОБЛ, туберкулеза легких или их сочетанию (Pérez-Padilla R., 2016; Allwood B.W. et al., 2021). Шкалы для оценки тяжести заболевания (mMRC, CAT и GOLD) в основном применялись у пациентов с ХОБЛ. Оценка тяжести ХОБЛ у пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией проводилась редко и являлась сложной проблемой (Рахманова А.Г. и соавт., 2017).

Было показано, что туберкулез легких являлся более значимым фактором риска хронической обструкции дыхательных путей, чем курение (Hou G. et al., 2021). Относительный риск развития активного туберкулеза легких был в 3 раза выше у больных ХОБЛ с ВИЧ-инфекцией (Vyapova K. et al., 2021). Нарушение легочной вентиляции по обструктивному типу у ВИЧ-инфицированных пациентов выявлялось с частотой более 20% случаев. Вероятность развития ХОБЛ среди них была на 50-60% выше, чем у ВИЧ-негативных (Dimakou K. et al., 2016). Нет исследований, посвященных оценке тяжести обструктивных нарушений у пациентов с ХОБЛ, туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией в различных возрастных группах. В единичных работах на малых выборках показано, что ХОБЛ диагностировалась на 8% выше среди больных с ВИЧ-инфекцией по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами (Konstantinidis I. et al., 2023). Легочные осложнения возникали чаще при ВИЧ-инфекции со снижением количества CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл (Kaur R. et al., 2017).

Мы не обнаружили работ, в которых оценивалась цитограмма бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), а также эндоскопическая картина бронхов у больных ХОБЛ и туберкулезом легких с или без ВИЧ-инфекции. Нет данных о влиянии антиретровирусной терапии (АРВТ) на степень вирусной нагрузки и эндобронхита, и тяжесть течения сочетанной патологии, недостаточно изучены вопросы диагностики и ведения таких пациентов. Отсутствие необходимых рекомендаций обусловило потребность в дальнейшем изучении этого коморбидного состояния, что и определило цель и задачи нашего исследования.

Цель исследования

Совершенствование подходов к диагностике и ведению больных ХОБЛ с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией на основании выявленных клинико-морфологических показателей поражения трахеобронхиального дерева.

Задачи исследования

1. Оценить тяжесть течения ХОБЛ в сочетании с туберкулезом легких у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов.
2. Определить степень тяжести туберкулезного поражения трахеобронхиального дерева у пациентов с ВИЧ-инфекцией по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами.

3. Провести сравнительный анализ бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с ХОБЛ, туберкулезом легких на фоне ВИЧ-инфекции и у ВИЧ-негативных пациентов разного возраста.
4. Определить степень тяжести нарушения легочной вентиляции у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких в зависимости от возраста.
5. Изучить влияние антиретровирусной терапии на вирусную нагрузку, количество CD4-клеток, степень эндобронхита и наличие рубцовых изменений в бронхах.
6. Разработать алгоритм наблюдения пациентов, страдающих ХОБЛ, туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией.

Научная новизна

Впервые на основании использования шкал оценки ХОБЛ (mMRC, CAT и GOLD) была показана возможность их применения для оценки тяжести состояния у пациентов с сочетанной патологией.

Впервые проведено сравнение тяжести поражения бронхов при ХОБЛ с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией. У ВИЧ-позитивных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом регистрировался преимущественно гранулированный и язвенный эндобронхит, а у ВИЧ-негативных выявлялся неспецифический бронхитический и отечно-гиперемированный эндобронхит. При ВИЧ-инфекции степень тяжести эндобронхита и рубцовые изменения бронхов были более выражены.

Проведенный сравнительный анализ бронхоальвеолярной жидкости у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких показал, что при наличии ВИЧ-инфекции общий цитоз и уровень нейтрофилов значительно снижены.

Впервые выявлено, что у ВИЧ-позитивных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких моложе 50 лет обструктивные нарушения дыхательных путей умеренной и тяжелой степени встречались статистически значимо чаще, чем у ВИЧ-негативных пациентов.

Впервые было показано, что у пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией, не получающих АРВТ, наблюдалось более тяжелое течение ХОБЛ, выявлялись низкое количество CD4-клеток, высокая вирусная нагрузка, более выраженный эндобронхит и риск образования рубцовых изменений в бронхах.

Теоретическая и практическая значимость

Сочетание ХОБЛ, туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции существенно утяжеляло клиническое течение болезни. Пациенты с ХОБЛ, туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции имели более низкое содержание нейтрофилов и лейкоцитов в БАЛ и более выраженные рубцовые изменения бронхов.

Пациенты с ХОБЛ, туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, получавшие АРВТ, имели более высокие показатели уровня CD4-клеток и более низкую вирусную нагрузку по сравнению с лицами, не получающими АРВТ, что свидетельствовало об эффективности данного вида лечения при сочетанной патологии.

Применение бронхоскопии с анализом БАЛ позволило определить тип поражения трахеобронхиального дерева и существенно повысить эффективность диагностики туберкулеза легких и ВИЧ-инфекцией у пациентов с ХОБЛ.

Методология и методы исследования

Проведено одноцентровое одномоментное наблюдательное когортное исследование на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской противотуберкулезный диспансер» (г. Санкт-Петербург) в период 2022-2025 гг.

Было обследовано 160 пациентов (124 мужчин и 36 женщин) с ХОБЛ и туберкулезом легких в возрасте от 39 до 75 лет (средний возраст - 55,5 лет), из них 80 человек - с ВИЧ-инфекцией, 80 человек - без ВИЧ-инфекции. Всем пациентам проводились оценка клинических симптомов, лабораторных показателей, степени вирусной нагрузки, исследование легочной функции, бронхоскопия с взятием БАЛ на цитологию. Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования R и программы Microsoft Office Excel 2018 (Microsoft, США).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Шкалы оценки тяжести ХОБЛ (mMRC, CAT и GOLD) при сочетанной патологии (ХОБЛ, туберкулез легких, ВИЧ-инфекция) позволяют оценить тяжесть течения и дыхательную недостаточность у пациентов.
2. В диагностике тяжести туберкулезного поражения бронхов ключевую роль играет бронхоскопия, позволяющая выявить степень эндобронхита и наличие рубцовых изменений, оценить клеточный состав БАЛ в диагностике тяжести сочетанной патологии.
3. Сочетание ХОБЛ, туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции характеризуется более выраженной обструкцией дыхательных путей.
4. При сочетанной патологии отсутствие АРВТ приводит к снижению количества CD4-лимфоцитов, увеличению вирусной нагрузки и утяжеляет течение сочетанной патологии.

Степень достоверности результатов и апробация результатов исследования

Научные положения и практические рекомендации основаны на изучении и анализе достаточного объема клинического материала. Методы исследования соответствуют поставленным задачам.

Степень достоверности результатов подтверждена современными способами статистической обработки полученного материала согласно требованиям медико-биологической статистики. Выводы аргументированы и вытекают из результатов проведенного исследования.

Результаты диссертационного исследования были представлены на: III междисциплинарной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы оказания экстренной и неотложной медицинской помощи: наука, практика, инновации» (г. Москва, 2023 г.); 64 конгрессе Германского общества пульмонологов (DGP) (г. Маннхайм, 2024 г.); XIX международной (XXVIII всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (г. Москва, 2024 г.); XXXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 2024 г.); IV междисциплинарной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы оказания экстренной и неотложной медицинской помощи: наука, практика, инновации» (г. Москва, 2024 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Алгоритм диагностики был внедрен в клиническую практику ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер» г. Санкт-Петербург; ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», г. Москва; СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2», г. Санкт-Петербург; ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина ДЗМ», г. Москва.

Результаты исследования используются во время подготовки ординаторов и обучающихся на циклах повышения квалификации и профессиональной переподготовки на кафедре пульмонологии Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Белевский А.С.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.29. Пульмонология. Результаты проведенного исследования соответствуют выделенным областям исследований в рамках специальности, в частности пунктам 1, 2, 3 и 4, указанным в паспорте научной специальности «Пульмонология (медицинские науки)».

Публикации по теме

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 в научных журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ

для публикации основных материалов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук.

Личное участие автора

Личный вклад автора заключался в непосредственном участии в исследовательской работе на этапах постановки цели и задач, разработке плана исследований. Автор выполнил набор пациентов с последующим анализом критериев включения и невключения, исследовал клинические, лабораторные и функциональные характеристики ХОБЛ, туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции, работал с опросниками и шкалами оценки ХОБЛ с последующим анализом клинико-лабораторных результатов. Самостоятельно выполнял бронхоскопию с забором БАЛ на цитогамму. Автором лично проведена статистическая обработка, анализ полученных результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации, написаны и оформлены диссертация и автореферат диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, главы результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы. Библиографический указатель содержит 45 русскоязычных и 147 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 11 рисунками и 32 таблицами. Диссертация изложена на русском языке.

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Было проведено одноцентровое одномоментное когортное в двух параллельных группах исследование на базе «Городского противотуберкулезного диспансера» г. Санкт-Петербург, в период с 2022 года по 2025 год. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), протокол № 224 от 19 декабря 2022 г.

Участники добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании, а при научном использовании их клинических и физиологических данных соблюдались принципы, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., пересмотрена в 2013 г.) и Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека (ЮНЕСКО, 2005 г.).

В исследование включено 160 пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких, половина из

которых имели ВИЧ-инфекцию. Более половины пациентов с ВИЧ-инфекцией получали АРВТ. Разделение обследованных пациентов на разные группы (с ВИЧ- и без ВИЧ-инфекции, получающих и не получающих АРВТ) и дизайн исследования представлены на Рисунке 1.

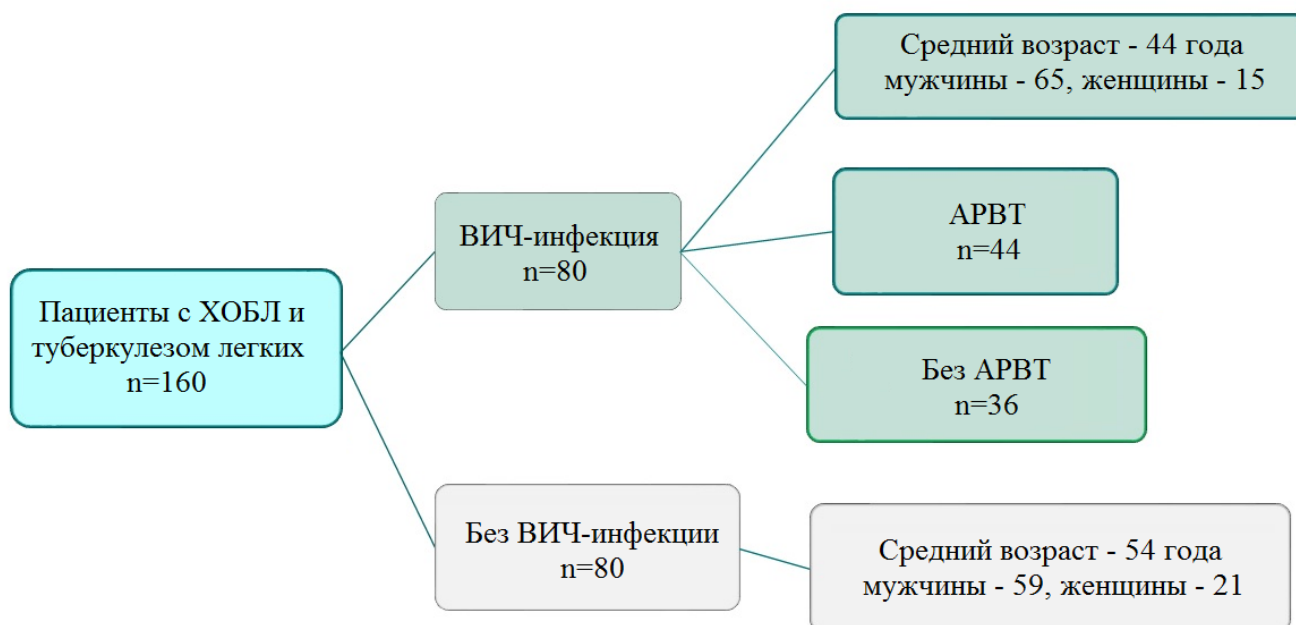


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

Из 160 пациентов (124 мужчин, 36 женщин) 80 человек были с ВИЧ-инфекцией, 80 - без ВИЧ-инфекции; возраст пациентов составил от 39 до 75 лет. Для сравнения показателей степени тяжести сочетанного заболевания с учетом большого разброса по возрасту, мы распределили пациентов на тех, у кого ХОБЛ зарегистрирована до 50 лет («молодая» ХОБЛ) и тех, у которых ХОБЛ диагностирована в возрасте старше 50 лет («пожилая» ХОБЛ). Все исследуемые пациенты находились на стационарном лечении.

Критерии включения в данное исследование были следующими:

- пациенты в возрасте 18 лет и старше;
- пациенты обоего пола с документированной ХОБЛ;
- пациенты с подтвержденными ВИЧ с уровнем CD4 клеток от 240 до 350 клеток/мкл и ранее диагностированным туберкулезом легких без внелегочных осложнений на основании анамнеза и рентгенологических данных;
- пациенты с туберкулезом без бактериовыделения туберкулезной палочки в мокроте на период поступления в стационар (3 анализа на КУМ отрицательные);
- отсутствие данных (с периодическим лабораторным подтверждением) приема наркотических препаратов в период исследования;

- отсутствие данных о хронической алкоголизации в момент включения в исследование; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, подписанное лично пациентом.

Критериями невключения в исследование были:

- отказ пациента от исследования;
- пациенты с выраженной сердечной, почечной и печеночной недостаточностью;
- деструктивный процесс в легких; наличие внелегочных осложнений;
- алкоголизация и прием психоактивных препаратов накануне исследования;
- наличие злокачественных опухолей в течение последних 5 лет;
- психические заболевания.

По данным анамнеза (опрос пациента и информация из медицинской документации) мы оценивали: длительность заболевания ХОБЛ, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, последовательность их возникновения, статус и длительность табакокурения, наличие одышки, кашля с мокротой, изменения веса тела, наличие лихорадки, болезненности в грудной клетке, слабости, частоты госпитализаций и обострений ХОБЛ.

Нутритивный статус анализировали при помощи индекса массы тела (ИМТ). Низким считали показатель менее 18,5 кг/м², повышенным - более или равно 25 кг/м². Всем пациентам проведена оценка сопутствующих заболеваний на основании определения индекса коморбидности Чарлсона. По сумме баллов определяли тяжесть сопутствующей патологии.

У всех пациентов ранее был диагностирован инфильтративный туберкулез легких с наличием воспалительных очагов в легких более 1,0 см в диаметре, в основном экссудативного характера, с отсутствием деструкции легочной ткани и с наличием туберкулеза бронхов и их стенозом разной степени. Диагноз туберкулеза легких был подтвержден ранее данными рентгенографии легких в двух проекциях и КТ органов грудной клетки. У всех пациентов при поступлении в мокроте бактериовыделение микобактерий туберкулеза не зарегистрировано. Длительность заболевания в среднем составила около 4 лет.

У ВИЧ-позитивных пациентов диагноз был установлен ранее, соответствовал стадии 4Б. Оценка тяжести проводилась на основании уровня CD4-лимфоцитов, вирусной нагрузки, наличия или отсутствия АРВТ в анамнезе. Длительность заболевания составила около 7 лет.

Всем пациентам выполнены: клинический и биохимический анализы крови, повторное микроскопическое исследование мокроты, ЭКГ. У пациентов с недавней лихорадкой для исключения системного воспаления определяли прокальцитонин и мозговой натрийуретический пропептид в сыворотке крови иммунохроматографическим методом на аппарате «RAMP Reader System» (Response Biomedical Corp., Канада).

Количество CD4-лимфоцитов в сыворотке крови оценивалось с использованием моноклональных антител фирмы Berhing в лимфоцитотоксическом тесте (NIH USA) и вирусемии (количество РНК ВИЧ). Определение вирусной нагрузки ВИЧ в сыворотке крови проводилось на автоматическом анализаторе Bayer Versant 440 Molecular system с использованием тест-системы Versant HIV-1 RNA 3,0 Assay (bDNA). Данный тест использует технологию амплификации сигнала (метод разветвленной ДНК). ВИЧ-инфекция определялась методом иммуноферментного анализа (ИФА) (Allere/США).

Также всем пациентам при поступлении проводился забор проб крови и мочи для исключения возможного употребления алкоголя и наркотических препаратов. Оценка употребления алкоголя проводилась на основании одобренного ВОЗ опросника «Тест для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя» (The Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT). Отсутствие употребления психоактивных веществ подтверждалось анализами крови и мочи.

Оценка тяжести ХОБЛ проводилась на основании рекомендаций GOLD (2023). Учитывали степень нарушения бронхиальной проходимости, показатели спирометрии, клинические данные: количество и тяжесть обострений ХОБЛ за год, в том числе приведших к госпитализации, выраженность клинических симптомов по шкале одышки mMRC и тесту САТ. Согласно рекомендациям GOLD, распределяли пациентов на разные группы: «А», «В» и «Е». При наличии у пациента в предыдущем году хотя бы одного обострения, требовавшего госпитализации, его относили к группе высокого риска. Пульсоксиметрию проводили при дыхании атмосферным воздухом, в состоянии покоя. Для этого использовали портативный пульсоксиметр (YX302 Армед, China).

Оценка вентиляционной способности легких проводилась в утренние часы натощак в положении сидя с помощью компьютерного спирометра Спиро-Спектр (ООО «Нейрософт», Россия). С помощью удобного программного обеспечения мы получали сгенерированный протокол, учитывающий индивидуальные особенности пациента. Пациенты были тщательно проинструктированы о порядке проведения спирометрии и обучены выполнению форсированных дыхательных маневров.

Ингаляции бронходилататоров короткого и длительного действия отменяли за 24 часа до исследования. С целью сравнения полученных у пациентов легочных объемов, использовали должные значения, которые рассчитывались по формулам, рекомендуемым Американским Торакальным Обществом (ATS) и Европейским Респираторным Обществом (ERS) (2005 г.). При сравнении использовали только лучшие показатели легочной функции, полученные при стабильном состоянии пациента. На основании значения индекса Генслера (отношения ОФВ₁ к ФЖЕЛ) менее 0,70 после пробы с сальбутамолом (400 мкг) подтверждался диагноз ХОБЛ. Для

определения переносимости физической нагрузки пациентам с ХОБЛ, выполняли ТШХ и оценивали тяжесть одышки на основании опросника по шкале Борга.

Всем пациентам выполнена бронхоскопия с взятием биопсийного материала для микробиологического, цитологического и гистологического подтверждения туберкулезного процесса, а также видеобронхоскопия с целью эндоскопического исследования бронхов и выяснения формы их поражения. Процедура бронхоскопии была стандартизирована для всех пациентов исходя из руководства Британского торакального общества по диагностической гибкой бронхоскопии. ФБС проводили с помощью видеобронхоскопа Olympus EVIS EXTRA II (Япония). Эндобронхиальные фотографии выполнялись с помощью бронхоскопа MAF-TM. Образцы БАЛ были получены в соответствии с международными руководствами по техническим аспектам БАЛ, опубликованных рабочей группой ERS в нескольких отчетах.

При бронхоскопии определяли степень активности эндобронхита согласно классификации Лемуана (1965) в модификации Г.И. Лукомского и соавторов (2021), наличие или отсутствие рубцовых изменений в бронхах, распространенность воспалительного процесса.

Статистическую обработку проводили с применением статистического программирования на языке R и с помощью программы Microsoft Office Excel 2018, Microsoft (США). Нормальность распределения проверяли с применением критерия Шапиро-Уилка. Поскольку большинство количественных параметров оказалось распределено по закону, отличному от нормального, то для дальнейшего анализа использовался непараметрический подход. Описание количественных данных проводится в виде медианы и верхнего и нижнего квартиля в форме (Me [1Q; 3Q]), номинальных - абсолютных значений, процентных долей и их 95% доверительных интервалов. При сравнении групп по качественным признакам применяли критерий Хи-квадрат Пирсона, по качественным бинарным признакам - двусторонний точный критерий Фишера. При сравнении по количественным признакам двух и трех независимых групп применяли критерии Манна-Уитни и Краскера-Уоллиса, соответственно. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$ в однократных сравнениях и $< 0,017$ в попарных с учетом поправки Бонферрони.

Результаты исследования и их обсуждение

В текущую госпитализацию все пациенты поступили с ухудшением общего состояния. Они были распределены по группам и сравнивались по полу, возрасту и наличию сопутствующей патологии. В группе ВИЧ-положительных пациентов в основном первичным заболеванием являлась ВИЧ-инфекция, в ней преобладали мужчины, заболеваемость вирусным гепатитом С была в 3 раза выше, чаще наблюдался сопутствующий алкоголизм, а уровень злоупотребления наркотическими препаратами был выше более чем в 15 раз, чем у ВИЧ-

негативных. У ВИЧ-негативных пациентов в большинстве случаев первичным заболеванием был туберкулез легких, на фоне которого присоединилась ХОБЛ (Таблица 1).

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп, n (%).

Параметр	ВИЧ-негативные (n=80)	ВИЧ-позитивные (n=80)	p
Пол мужской	65 (81,0)	59 (74,0)	0,344
Пол женский	15 (19,0)	21 (26,0)	0,34
Гепатит С	18 (23,0)	64 (80,0)	<0,001
Сахарный диабет	13 (16,0)	7 (9,0)	0,231
Сердечно-сосудистая патология	20 (25,0)	48 (60,0)	<0,001
Сопутствующий алкоголизм	44 (55,0)	55 (69,0)	<0,001
Употребление наркотических препаратов	4 (5,0)	61 (76,0)	<0,001
Наличие эмфиземы	15 (18,7)	46 (57,5)	<0,001
Наличие пневмофиброз	25 (31,2)	56 (70,0)	<0,001
Число обострений ХОБЛ 1-2 в год	5 (6,2)	15 (18,7)	<0,05
Количество госпитализаций в год	0	1	<0,05
Наличие одышки	14 (17,5)	32 (40,0)	<0,05
Наличие кашля с мокротой	17 (21,2)	29 (36,2)	<0,05
Наличие общей слабости	4 (5,0)	18 (22,5)	<0,05
Наличие болезненности в грудной клетке	6 (7,5)	21 (26,2)	<0,05
Лихорадка выше 38 °С	12 (15,0)	34 (42,5)	<0,05
Индекс коморбидности Чарлсона	2	4	-
Прием АРВТ	-	44 (55,2)	-

Частота симптомов ХОБЛ у ВИЧ-позитивных пациентов была статистически значимо выше, чем у ВИЧ-негативных: одышка (40,0% против 17,5% случаев), кашель с мокротой (36,2% против 21,2%), общая слабость (22,5% против 5,0%), периодические боли в области грудной клетки (26,2% против 7,5%), лихорадка выше 38 °С (42,5% против 15,2%). Сердечно-сосудистая патология (миокардит, миокардиодистрофия, артериальная гипертензия, перикардит, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, хронический тромбофлебит) наблюдалась в 2,5 раза чаще у ВИЧ-позитивных пациентов по сравнению с ВИЧ-негативными. По наличию сахарного диабета статистически значимых различий не было.

Частота обострений ХОБЛ была выше у ВИЧ-позитивных пациентов (18,7% против

6,2%; $p < 0,05$). ВИЧ-позитивные пациенты, как правило, госпитализировались 1 раз в год с обострением ХОБЛ. Также статистически значимо чаще у ВИЧ-позитивных пациентов, по данным рентгенографии или КТ органов грудной клетки, регистрировались локальный пневмофиброз (70% и 31,2%) и эмфизема легких (57,5% и 18,7%). АРВТ получали только 55,2% пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией.

ВИЧ-позитивные и ВИЧ-негативные пациенты значимо различались по возрасту и ИМТ. ВИЧ-позитивные пациенты были несколько моложе (от 39 до 58 лет) (средний возраст 44 года), у них отмечены более низкие показатели ИМТ от 15,9 до 30,7 кг/м². Возраст ВИЧ-негативных пациентов колебался от 39 до 75 лет (средний возраст 54 года), а ИМТ от 19,2 до 34,7 кг/м², что статистически значимо различалось от ВИЧ-позитивных. Относительно курения в обеих группах достоверных различий мы не зарегистрировали. Все пациенты были курильщиками, имели ИКЧ более 10 пачка/лет. Эмфизема легких и локальный пневмофиброз чаще наблюдались в группе ВИЧ-позитивных пациентов.

При сравнении лабораторных параметров, у ВИЧ-позитивных пациентов отмечалась тенденция к снижению среднего уровня гемоглобина (136 г/л против 161 г/л), снижение эритроцитов (4,21 млн против 5,4 млн), увеличение среднего уровня лейкоцитов (14,3 тыс. против 12,1 тыс.), общего билирубина (33,6 и 26,1 мкмоль/л), АЛТ (47 и 22 МЕ/л) и АСТ (58 и 42 МЕ/л), С-реактивного белка (18,5 и 9,3 мг/л). Результаты прокальцитонина и NT-proBNP хоть и не выходили за рамки нормальных параметров, однако у ВИЧ-позитивных пациентов они были статистически значимо выше ($p < 0,05$). Таким образом, клинико-лабораторный статус показал, что пациенты с ВИЧ-инфекцией отличались более тяжелой степенью заболевания.

По шкалам оценки ХОБЛ нами проведено ряд исследований, по оценке тяжести клинических проявлений и дыхательной недостаточности. Мы провели оценку клинических симптомов ХОБЛ и выраженность одышки у пациентов по шкале mMRC. В начале сравнили степень выраженности одышки в группе ВИЧ-негативных. Согласно полученным данным, первая степень выраженности одышки у ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом наблюдается чаще у лиц моложе 50 лет, по второй степени статистически значимых различий в старшей и младшей возрастных группах нет. Одышка, соответствующая 3 и 4 баллам, статистически значимо чаще наблюдается у лиц старше 50 лет ($p < 0,05$).

При сравнении степени выраженности одышки в группах ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов, у 70 % (95%ДИ 59-79%) ВИЧ-позитивных пациентов с ХОБЛ отмечалась более выраженная одышка - 3 балла по mMRC, а у 9% пациентов - 4 балла. У ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ степень выраженности одышки была умеренной - 2 балла по шкале mMRC (у 61 % (95%ДИ 50-71%)). У большинства пациентов в возрасте до 50 лет - 68% (95%ДИ 56-78%) ВИЧ-позитивных пациентов наблюдалась более выраженная одышка (mMRC

- 3), чем у ВИЧ-негативных (29%). У 8% ВИЧ-позитивных - 4 балла и 0% у ВИЧ-негативных. У ВИЧ-негативных пациентов одышка была умеренной (mMRC - 2), 65% (95%ДИ 47-79%)) и 6% - 1 балл. В подгруппе старше 50 лет степень выраженности одышки была выше у ВИЧ-позитивных пациентов по сравнению с ВИЧ-негативными ($p < 0,001$). У большинства - 79% (95%ДИ 52-92%)) ВИЧ-позитивных пациентов одышка по mMRC - 3 балла. У 59% ВИЧ-негативных пациентов отмечалась умеренная одышка (mMRC - 2). Таким образом, в обеих возрастных группах 50 лет наличие ВИЧ-инфекции существенно отягощает течение ХОБЛ.

Учитывая, что и у ВИЧ-позитивных пациентов с ХОБЛ шкала САТ является лучшим методом оценки тяжести заболевания, эффективности лечения и определения прогноза, мы использовали оценочный САТ-тест среди пациентов с разным ВИЧ-статусом, сравнили степень выраженности САТ по возрастным группам (моложе 50 лет и старше 50 лет).

При сравнении степени выраженности симптомов ХОБЛ у ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом различных возрастных групп (старше 50 лет и моложе 50 лет), группы ВИЧ-негативных пациентов различных возрастных групп не имели статистически значимых различий по значению и по степени выраженности симптомов по САТ ($p > 0,05$). Также не было статистически значимых различий по значению САТ и степени выраженности симптомов по САТ в группах ВИЧ-позитивных пациентов старше и моложе 50 лет.

При сравнении групп более выраженные симптомы ХОБЛ по САТ отмечены в группе у ВИЧ-позитивных пациентов ($p < 0,001$). Средний уровень выраженности симптомов ХОБЛ (11–20 баллов) установлен у 42 (53%) (95%ДИ 42–63%) ВИЧ-позитивных пациентов, а у 47 (59% (95%ДИ 48–69%)) ВИЧ-негативных пациентов отмечен низкий (10 и менее баллов) уровень выраженности симптомов.

Выраженность симптомов ХОБЛ (САТ-2, средняя степень) у ВИЧ-позитивных пациентов была статистически значимо выше, чем у ВИЧ-негативных. Тогда как у ВИЧ-негативных пациентов статистически значимо чаще выявлялись симптомы ХОБЛ легкой степени (суммарный балл менее 10) по сравнению с ВИЧ-позитивными.

При сравнении тяжести симптомов ХОБЛ по САТ-тесту у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов в возрастных группах моложе 50 лет и старше 50 лет, у ВИЧ-позитивных пациентов моложе 50 лет симптомы ХОБЛ были более выражены. Так у 33 (50%) ВИЧ-позитивных больных (95%ДИ 38-62%) отмечены симптомы ХОБЛ средней тяжести, у 19 (61%) (95%ДИ 44-76%)) ВИЧ-негативных пациентов - симптомы легкой степени ($p = 0,032$).

Результаты САТ-теста показали, что в группе ВИЧ-позитивных пациентов старше 50 лет была более выраженная степень тяжести ХОБЛ ($p < 0,01$), чем в группе ВИЧ-негативных. Выраженность симптомов ХОБЛ у лиц старше 50 лет наблюдалась у 9 (64%) пациентов с ВИЧ (95%ДИ 39-84%); а у 28 (57%) (95%ДИ 43-70%) ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ отмечена

низкая выраженность (1 степень) симптомов ($p=0,012$). Третья степень по САТ в группе ВИЧ-негативных наблюдалась из-за наличия сопутствующих заболеваний у пациентов старшего возраста. Таким образом, более выраженные симптомы ХОБЛ по сумме баллов САТ наблюдаются у ВИЧ-позитивных больных.

При оценке тяжести ХОБЛ по шкале GOLD (2023 г.), у ВИЧ-негативных пациентов с туберкулезом легких и ХОБЛ моложе 50 лет степень выраженности одышки не отличалась от лиц более старшего возраста, что свидетельствует об омоложении заболевания и необходимости индивидуального подхода к каждому пациенту, к ранней диагностике для оценки степени поражения дыхательных путей и профилактики развития ХОБЛ.

Далее сравнивали степень тяжести ХОБЛ (по GOLD) в разных возрастных группах ВИЧ-позитивных пациентов. Тяжесть ХОБЛ «А» более выражена у пациентов молодого возраста, а «В» у пациентов старшего возраста, что вероятно связано с прогрессированием ХОБЛ у лиц старшего возраста. Не зависимо от возраста, степень тяжести ХОБЛ по GOLD была значимо выше у ВИЧ-позитивных пациентов по сравнению с ВИЧ-негативными лицами общей выборки ($p=0,001$): класс В - у 38 (48%) (95%ДИ 37-58%) ВИЧ-позитивных пациентов; класс А - у 35 (44%) (95%ДИ 33-55%) ВИЧ-негативных лиц.

При сравнении степени тяжести ХОБЛ по GOLD у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов моложе 50 лет выявлено, что у 30 (45% (95%ДИ 34-57%)) ВИЧ-позитивных пациентов в возрасте до 50 лет степень тяжести ХОБЛ по GOLD соответствовала классу В, у 24 (36% (95%ДИ 26-48%)) - классу Е, что статистически значимо выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов. У большинства ВИЧ-негативных пациентов (14 (45% (95%ДИ 29-62%)) степень тяжести ХОБЛ соответствовал классу А ($p=0,017$).

В дальнейшем мы проводили сравнение степени тяжести симптомов ХОБЛ (по GOLD) в группах ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов старше 50 лет. В группе ВИЧ-позитивных пациентов старшего возраста в 93% случаев степень тяжести ХОБЛ по GOLD соответствовала классам В и Е, что выше по сравнению с 58% ВИЧ-негативных пациентов, у которых наиболее часто (43% по сравнению с 7% в группе ВИЧ-позитивных) наблюдалась легкая степень тяжести ХОБЛ, класс А ($p=0,041$). Таким образом, наличие ВИЧ-инфекции значительно усугубляет тяжесть течения ХОБЛ и сочетанной патологии.

На основании полученных данных туберкулезный эндобронхит разделяли на семь подтипов: неспецифический бронхит, отечно-гиперемированный, активное казеозирование, гранулированный, опухолевидный, язвенный, фибростенозный. У ВИЧ-инфицированных пациентов обнаружены: неспецифический бронхитический (1% против 14%; $p<0,05$), отечно-гиперемированный (44% против 64%; $p<0,05$), казеозный туберкулез (16% против 10%; $p>0,05$), фибростенозный туберкулез бронхов (5% против 1%; $p>0,05$), гранулированный (23% против

4%; $p < 0,05$) и язвенный туберкулез бронхов (14% против 3%; $p < 0,05$). Проведенный анализ выявления типов перенесенного эндобронхиального туберкулеза в различных группах пациентов представлен на Рисунке 2.

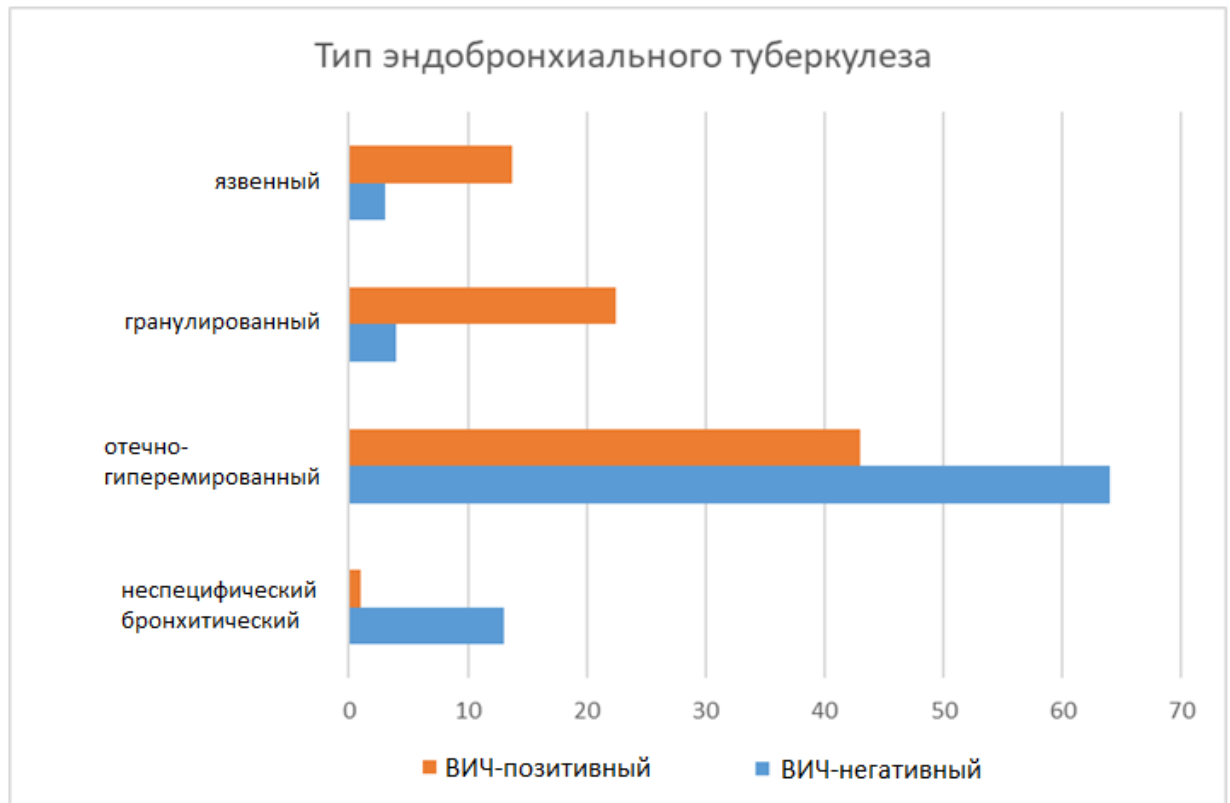


Рисунок 2 - Частота выявления типов эндобронхиального туберкулеза у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом, %.

У ВИЧ-позитивных пациентов статистически значимо чаще встречался гранулированный и язвенный эндобронхит, а у ВИЧ-негативных - неспецифический бронхитический и отечно-гиперемированный.

Сравнение степени выраженности эндобронхита и наличие рубцовых изменений у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов продемонстрировало, в группе ВИЧ-позитивных пациентов отмечалась 2-ая и 3-ья степень выраженности эндобронхита, что статистически значимо выше, чем у ВИЧ-негативных. Наличие рубцовых изменений было выше в 1,5 раза также в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией. У большинства 53 (66%) (95%ДИ 55-76%) ВИЧ-положительных пациентов обнаружен эндобронхит 2-ой степени и в 19% случаев - эндобронхит 3-ей степени, тогда как эндобронхит 1-ой степени встречался лишь у 15% пациентов. У ВИЧ-негативных пациентов эндобронхит 1-ой и 2-ой степени выявлялся одинаково часто: у 34 пациентов (43% (95%ДИ 32-53%)) и 37 пациентов (46% (95%ДИ 36-57%)), соответственно (Таблица 2).

Таблица 2 - Степень эндобронхита в группах ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ, и туберкулезом легких, n (%; 95%ДИ).

Степень эндобронхита	ВИЧ-негативные (n=80)	ВИЧ-позитивные (n=80)	p
Первая	34 (43; 32-53)	12 (15; 9-24)	0,001
Вторая	37 (46; 36-57)	53 (66; 55-76)	
Третья	9 (11; 6-20)	15 (19; 12-29)	
Наличие рубцовых изменений	28 (35; 25-47)	43 (54; 42-65)	0,026

Среди обследованных групп пациентов у ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с ВИЧ-отрицательными чаще выявлялись рубцовые изменения: 43 (54% (95%ДИ 42-65%)) против 28 (35% (95%ДИ 25-47%)) ($p=0,026$). Таким образом, наличие сопутствующей ВИЧ-инфекции усугубляет тяжесть состояния и повышает степень выраженности эндобронхита.

При сравнении тяжести обструктивных нарушений вентиляции по значению ОФВ₁ у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких, в обеих группах обструкция умеренной (2-ой) степени наблюдалась у большего количества пациентов. Однако степень тяжести обструкции дыхательных путей по ОФВ₁ умеренной степени статистически значимо выше в группе ВИЧ-позитивных пациентов. Тяжелая и крайне-тяжелая (3-ья и 4-ая) степени обструкции в обеих подгруппах статистически значимо не различались.

Анализ показателей спирометрии (ОФВ₁ и индекс Генслера) для уточнения наличия или отсутствия нарушений бронхиальной проходимости по обструктивному типу, мы провели в разных возрастных группах у ВИЧ-негативных пациентов. Статистически значимых различий по среднему показателю ОФВ₁ в абсолютных (литры) и относительных (% от должного) значениях не наблюдалось. Индекс Генслера в группе ВИЧ-негативных пациентов был статистически значимо ниже, чем у ВИЧ-позитивных пациентов.

Также мы провели сравнение показателей бронхиальной обструкции у ВИЧ-позитивных пациентов моложе 50 лет и старше 50 лет. Статистически значимой разницы среднего показателя ОФВ₁ в абсолютных и относительных значениях не выявлено. Среднее значение индекса Генслера было снижено в обеих подгруппах, но статистически значимых различий между возрастными группами не отмечалось.

Нами также проводилось сравнение показателей нарушения легочной вентиляции по обструктивному типу у ВИЧ-позитивных пациентов в возрасте моложе 50 лет. Статистически значимых различий по среднему показателю ОФВ₁ в абсолютных значениях (литры) и относительных значениях (% от должного) не наблюдалось. Индекс Генслера в группе ВИЧ-

позитивных пациентов был статистически значимо ниже, чем у ВИЧ-негативных пациентов. Это свидетельствует о более выраженных обструктивных нарушениях у ВИЧ-позитивных пациентов моложе 50 лет.

С целью сравнения влияния ВИЧ-инфекции на легочную функцию также оценивались показатели спирометрии у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов старше 50 лет. В группе пациентов старшего возраста статистически значимых различий по параметрам легочной функции не выявлено. У ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких индекс Генслера был снижен в возрастных группах старше 50 лет и моложе 50 лет, однако более низкий средний показатель выявлен у лиц старшего возраста, различия были статистически значимы. По среднему значению ОФВ₁ пациенты существенно не различались. Вероятно, на этот параметр оказывает влияние показатель ФЖЕЛ.

Таким образом, в группах ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ, и туберкулезом легких, а также в подгруппах пациентов в возрасте моложе 50 и старше 50 лет, индекс Генслера был значительно снижен, однако в группе ВИЧ-позитивных он был существенно ниже. Это свидетельствует о том, что тяжесть обструктивных нарушений дыхательных путей преобладает у ВИЧ-позитивных пациентов.

Сравнительная оценка цитоза, относительного содержания нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и макрофагов в жидкости БАЛ в группах ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких не выявила значимых различий уровня эозинофилов и лимфоцитов в БАЛ ($p > 0,05$). Однако у ВИЧ-позитивных пациентов по сравнению с ВИЧ-негативными в БАЛ выявлены статистически значимо низкий общий цитоз: 5,71 [4,39; 7,49] тыс. против 7,36 [6,19; 10,50] тыс. ($p < 0,001$), низкое содержание нейтрофилов - 79 [59,50; 89,78]% против 85,5 [68,75; 92,28]% ($p = 0,038$), и увеличение макрофагов - 20 [8,75; 37,25]% ($p < 0,05$), что, вероятно, связано у ВИЧ-позитивных с угнетением иммунитета, а у ВИЧ-негативных - с большей воспалительной реакцией.

Также проводили оценку показателей степени вирусной нагрузки (число копий вируса и CD4-клеток в 1 мл крови в процентах к лимфоцитам). ВИЧ-позитивные пациенты с низкой вирусной нагрузкой (40 копий/мл и ниже) существенно отличались от ВИЧ-позитивных пациентов с высокой вирусной нагрузкой (выше 40 копий/мл) по количеству CD4-лимфоцитов и содержанию CD4-клеток в мкл ($p < 0,001$) – 23% (14,5; 35,3%) против 10% (6,5; 19,0%) клеток/мкл и 358 (209,5; 489,3) против 127 (54,0; 321,5) клеток/мкл, соответственно. У пациентов с низкой вирусной нагрузкой количество CD4-лимфоцитов статистически значимо выше, чем у больных с высокой вирусной нагрузкой.

При сравнении легочной функции в подгруппах ВИЧ-позитивных пациентов с низкой и высокой вирусной нагрузкой, показатели обструкции дыхательных путей были статистически

значимо ниже у пациентов с высокой вирусной нагрузкой, что указывает на негативное влияние высокой вирусной нагрузки на показатели легочной функции (Таблица 3).

Таблица 3 - Показатели легочной функции в подгруппах ВИЧ-позитивных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких с низкой и высокой вирусной нагрузкой, Ме [Q1-Q3], $p < 0,05$.

Параметр	Низкая вирусная нагрузка (n=36)	Высокая вирусная нагрузка (n=44)
ФЖЕЛ, л	3,78 [2,83; 4,20]	3,47 [2,35; 4,15]
ФЖЕЛ, %	98,32 [73,33; 99,61]	81,45 [74,64; 101,66]
ОФВ ₁ , л	2,12 [1,45; 2,62]	2,19 [1,55; 2,59]
ОФВ ₁ , %	65,52 [51,21; 74,50]	63,42 [55,10; 76,67]
Индекс Генслера	64,12 [54,78; 66,93]	56,10 [53,05; 66,51]

Нарушения легочной вентиляции (показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ в % от должного) были более выражены в группе ВИЧ-позитивных пациентов, которые не получали АРВТ по сравнению с группой больных, получавших АРВТ ($p < 0,05$).

Результаты исследования наличия взаимосвязи между АРВТ и количеством CD4-лимфоцитов, а также степень вирусной нагрузки у пациентов с ВИЧ, получавших и не получавших АРВТ, представлены на Рисунке 3.

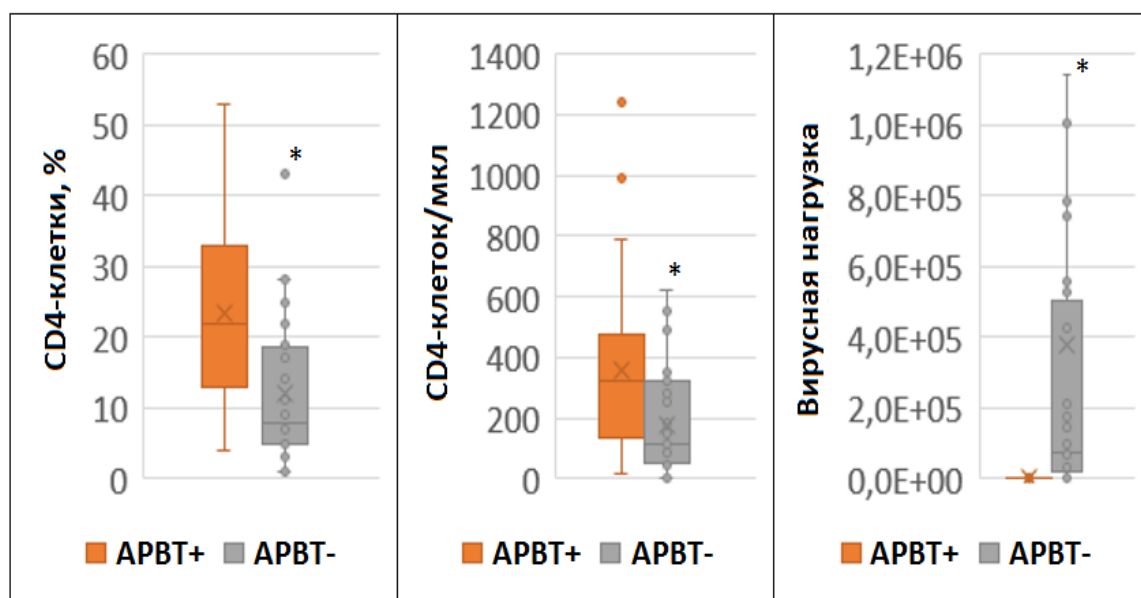


Рисунок 3 - Содержание CD4-клеток (в % от количества лимфоцитов и в 1 мкл) и степень вирусной нагрузки (Ме [1Q; 3Q], max, min) в подгруппах ВИЧ-позитивных пациентов, получающих и получающих АРВТ.

У ВИЧ-позитивных пациентов, получавших АРВТ, относительное и абсолютное содержание CD4-лимфоцитов было значимо выше, чем у лиц, не получавших АРВТ: 22% (13%;

33%) и 8% (5%; 18,25%) клеток/мкл ($p<0,001$) и 324 (151,75; 468,75) и 115 (53; 303) клеток/мкл ($p=0,001$), соответственно. Кроме того, вирусная нагрузка у лиц, получавших АРВТ, была значимо ниже – 40 (40; 40) и 73547 (20008,5; 451381,8) клеток/мкл ($p<0,001$).

Оценка степени тяжести эндобронхита у пациентов с высокой и низкой вирусной нагрузкой выявила, что при высокой вирусной нагрузке степень эндобронхита нарастает: 1-ая степень - у 23,0%, 2-ая степень - у 76,5% пациентов. При низкой вирусной нагрузке преобладает 1-ая степень эндобронхита (30,3%), 2-ая степень - у 57,5% пациентов. Таким образом, чем ниже вирусная нагрузка, тем ниже степень эндобронхита ($p=0,05$). Вероятно, на степень выраженности эндобронхита у лиц с низкой вирусной нагрузкой влияет ХОБЛ.

Среди ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с ВИЧ-отрицательными чаще выявлялись рубцовые изменения: у 43 (54% (95%ДИ 42-65%)) против 28 (35% (95%ДИ 25-47%)) пациентов ($p=0,026$). Кроме того, рубцовые изменения наблюдались чаще у лиц с низкой вирусной нагрузкой, чем с высокой вирусной нагрузкой: 24 (67% (95%ДИ 49-81%)) против 19 (43% (95%ДИ 29-59%)) пациентов ($p=0,044$).

При оценке степени эндобронхита и наличия рубцовых изменений в подгруппах ВИЧ-положительных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом в зависимости от приема АРВТ, мы обнаружили, что первая степень эндобронхита у пациентов, получавших АРВТ, встречается чаще, чем у не получавших (14 (31,8%) против 3 (8,3%) пациентов, $p<0,05$). У большинства ВИЧ-позитивных пациентов, не получавших АРВТ, вторая и третья степень эндобронхита диагностировались статистически значимо чаще (63,8% и 25,0% против 50,0 и 18,0%, соответственно, $p=0,05$), по сравнению с ВИЧ-позитивными пациентами, получавшими АРВТ.

При изучении взаимосвязи между степенью вирусной нагрузки и наличием рубцовых изменений при бронхоскопии выявлено, что у пациентов с высокой вирусной нагрузкой чаще наблюдались рубцовые изменения (67% (95%ДИ 49-81%)) vs 43% (95%ДИ 29-59%) ($p<0,05$) по сравнению с пациентами с низкой вирусной нагрузкой. Таким образом, при сочетании ХОБЛ, туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции, у лиц с высокой вирусной нагрузкой и не получавших АРВТ, отмечалось более низкое содержание CD4-лимфоцитов, более тяжелое течение заболевания с наличием рубцовых изменений, выявленных при эндоскопическом исследовании.

На основании полученных результатов нами был разработан алгоритм ведения пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, получающих и не получающих АРВТ. Всем пациентам необходимо провести комплексное обследование (сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, применение опросников/шкал для оценки тяжести состояния, лабораторные исследования, в том числе ВИЧ-тестирование, рентгенографию/КТ органов грудной клетки, спирометрию, бронхоскопию с взятием БАЛ для определения общего цитоза и цитологического анализа. Пациентам, не получавшим АРВТ

необходимо рекомендовать консультацию врача-инфекциониста для назначения специфической терапии для профилактики тяжелого течения сочетанной патологии (Рисунок 4).

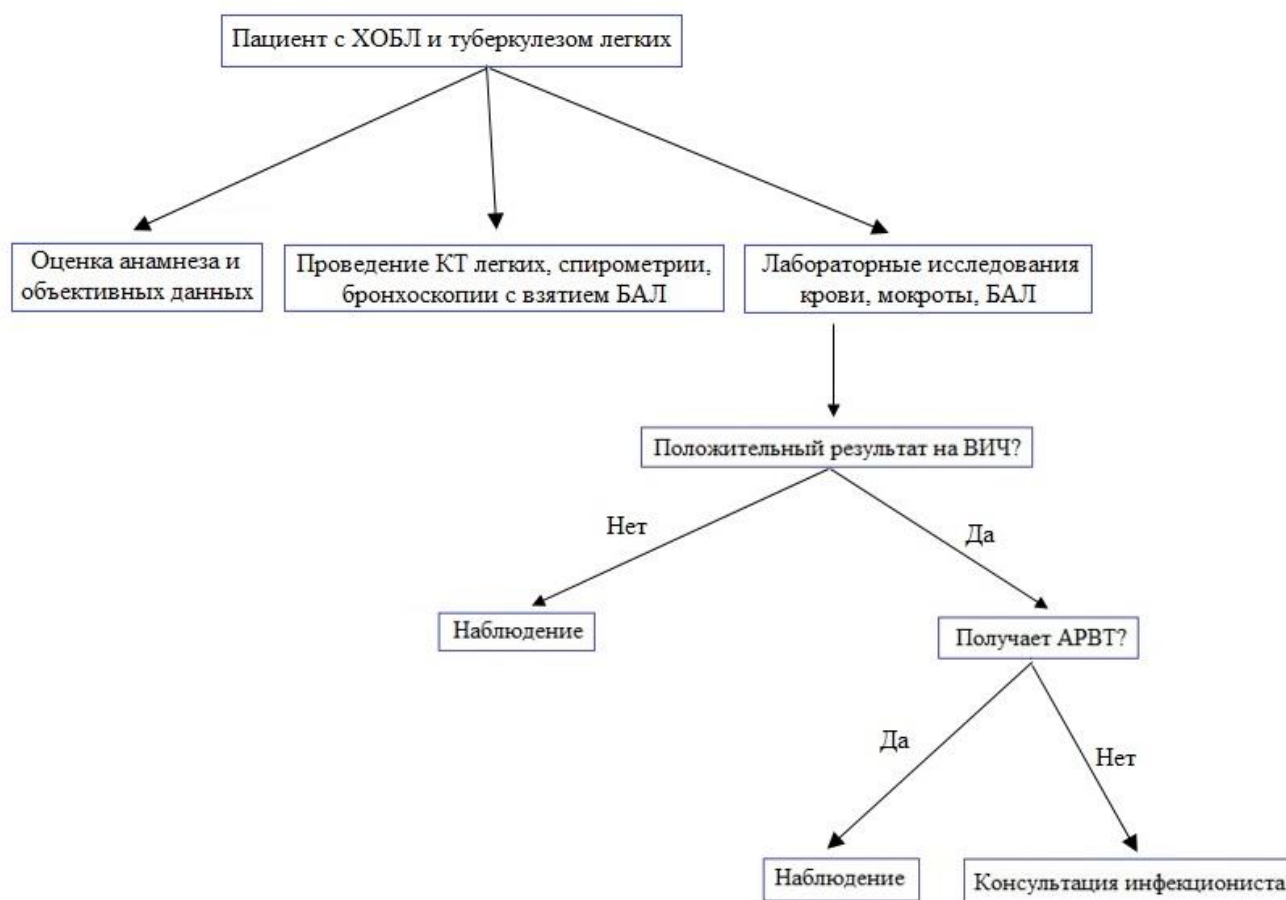


Рисунок 4 - Алгоритм наблюдения пациентов, страдающих ХОБЛ, туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией.

ВЫВОДЫ

1. Шкалы оценки тяжести ХОБЛ (mMRC, CAT и GOLD), у больных с сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция, туберкулез легких и ХОБЛ позволяют оценить тяжесть состояния и дыхательной недостаточности. Наличие ВИЧ-инфекции значительно усугубляет течение сочетанной патологии, особенно у лиц моложе 50 лет.

2. У ВИЧ-положительных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких по сравнению с ВИЧ-негативными чаще регистрируется гранулированный и язвенный эндобронхит (22,5% и 13,7%), а у ВИЧ-негативных – неспецифический бронхитический и отечно-гиперемированный (13,7% и 64%) ($p < 0,05$). При ВИЧ-инфекции эндобронхит 2-ой и 3-ей степени выраженности встречается значительно чаще (66% и 19%), как и количество рубцовых изменений в бронхах (54%) ($p < 0,05$).

3. В бронхоальвеолярном лаваже у ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с ВИЧ-отрицательными выявлено статистически значимое уменьшение общего цитоза (5,71 против 7,36 тыс.) и количества нейтрофилов (79% против 85,5%), и увеличение содержания макрофагов (20% против 12%) ($p < 0,05$), что может являться диагностическим критерием ВИЧ-инфекции при сочетании туберкулеза легких и ХОБЛ.

4. У ВИЧ-положительных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких моложе 50 лет по сравнению с ВИЧ-отрицательными преобладают обструктивные нарушения дыхательных путей умеренной и тяжелой степени.

5. Отсутствие АРВТ существенно повышает вирусную нагрузку, снижает количество CD4-клеток, увеличивает степень эндобронхита и повышает риск образования рубцовых изменений в бронхах.

6. Алгоритм наблюдения ВИЧ-положительных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких включает в себя клиническую оценку состояния пациента, проведение бронхоскопии с цитологией БАЛ, спирометрии и консультацию врача-инфекциониста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки тяжести состояния пациентов с сочетанной патологией (ХОБЛ, туберкулез легких и ВИЧ-инфекция) необходимо использовать шкалы оценки тяжести ХОБЛ (mMRC, CAT и GOLD).

2. Всем пациентам с ХОБЛ и туберкулезом легких всегда следует проводить диагностический поиск ВИЧ-инфекции, поскольку клинические признаки не специфичны.

3. При проведении бронхоскопии в случае обнаружения гранулированного, язвенного и фибростенозного эндобронхита, а в бронхоальвеолярном лаваже выявления пониженного количества нейтрофилов и общего цитоза, необходимо проводить диагностические исследования на наличие ВИЧ-инфекции.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Тлаис Х.** Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией / Х. Тлаис, Э.Х. Анаев, Н.П. Княжеская, С.П. Щелыкалина, А.С. Белевский // **Пульмонология**. - 2024 - 34 (6) - С. 822–831.

2. **Тлаис Х.** Эндоскопические особенности поражения дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких, туберкулезе легких и ВИЧ-инфекции: сравнительный анализ / Х. Тлаис, С.П. Щелыкалина, Э.Х. Анаев // **Вестник современной клинической медицины**. - 2025. - Т. 18, вып. 2. - С. 68–74.

3. **Тлаис Х.** Посттуберкулезная обструктивная болезнь легких (обзор зарубежной литературы) / Х. Тлаис, Э.Х. Анаев // **Вестник современной клинической медицины.** - 2024. - Т. 17, вып. 1. - С.107-118.
4. **Tlais H.** Belastung durch COPD bei Patienten mit HIV-Infektion und Lungentuberkulose / E. Анаев, H. Tlais // *Pneumologie.* - 2024. - 78. - S31.
5. **Тлаис Х.** Клиническая и эндоскопическая картина пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких и инфицированием ВИЧ / Х. Тлаис // XIX Международная (XXVIII Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. - Сборник тезисов. - Москва. - 2024. - С. 54.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВТ - антиретровирусная терапия
 БАЛ - бронхоальвеолярный лаваж
 ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
 ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
 ГБУЗ - Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
 ДЗМ - Департамент здравоохранения города Москвы
 ДИ - доверительный интервал
 ИКЧ - индекс курящего человека
 ИМТ - индекс массы тела
 КТ - компьютерная томография
 КУМ - кислотоустойчивые микобактерии
 МНПЦ – Московский научно-практический центр
 ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за первую секунду
 СПб - Санкт-Петербург
 ФБС - фибробронхоскопия
 ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких
 ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
 ЭКГ - электрокардиография
 BTS - Британское торакальное общество
 САТ - COPD Assessment Test (тест оценки симптомов ХОБЛ)
 ERS - Европейское респираторное общество
 GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
 Me - медиана
 mMRC - modified Medical Research Council Dyspnea Scale (Шкала одышки)