

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТЛАИС ХАДИ

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

3.1.29. Пульмонология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Анаев Эльдар Хусеевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Актуальность изучения ХОБЛ	12
1.2 Проблема коморбидных состояний при ХОБЛ	14
1.2.1 Туберкулез легких	16
1.2.2 Влияние ВИЧ-инфекции на легкие	19
1.3 Сочетание ХОБЛ, туберкулеза и ВИЧ-инфекции	22
1.3.1 ВИЧ-инфекция и туберкулез	22
1.3.2 ХОБЛ и туберкулез легких	23
1.3.3 ХОБЛ и ВИЧ-инфекция	29
1.4 ХОБЛ и туберкулез легких на фоне ВИЧ-инфекции	31
1.5 Диагностические методы	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Дизайн исследования	39
2.2 Материалы исследования	40
2.3 Методы исследования	44
2.3.1 Оценка тяжести ХОБЛ	44
2.3.2 Определение вирусной нагрузки	47
2.3.3 Методика бронхоскопии и правила забора материала	48
2.3.4 Дифференциальный анализ БАЛ	49
2.3.5 Оценка степени эндобронхита при бронхоскопии	50
2.4 Методы статистической обработки	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	53
3.1 Клиническая характеристика пациентов	53
3.2 Исследование тяжести ХОБЛ по оценочным тестам	57
3.3 Диагностика туберкулезного эндобронхита при бронхоскопии	67

3.4 Анализ бронхиальной обструкции по данным спирометрии	70
3.5 Результаты исследования БАЛ	74
3.6 Вирусная нагрузка у ВИЧ-позитивных пациентов и ее влияние на степень эндобронхита	76
3.6.1 Оценка вирусной нагрузки	76
3.6.2 Оценка тяжести эндобронхита согласно вирусной нагрузке	80
3.7 Алгоритм наблюдения за пациентами	84
3.8 Клинические случаи	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	106
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	107
СОКРАЩЕНИЯ	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	110

ВВЕДЕНИЕ

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 тяжелое, 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 значительно 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 взаимного отягощения, 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 исследования

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 (Vyanova 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 туберкулезным поражением бронхолегочной системы 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 работы

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 диссертации, 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 бронхоальвеолярной жидкости 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 заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов

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 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 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 цитологический анализ. Автором лично проведена статистическая обработка, анализ полученных результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации, написаны и оформлены диссертация и автореферат диссертации.

Структура и объем и 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Актуальность изучения ХОБЛ

ХОБЛ, согласно определению GOLD (2024 г.) [92], является гетерогенным заболеванием, характеризующимся постоянными респираторными симптомами с поражением дыхательных путей и легких, персистирующей, прогрессирующей обструкцией дыхательных путей и связана с хронической воспалительной реакцией на воздействие ингалируемых вредных частиц или газов [20].

ХОБЛ является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире из-за ее высокой распространенности, заболеваемости и смертности [1, 92] и представляет собой значительное социально-экономическое бремя [135]. По данным ВОЗ, ХОБЛ поражает одну десятую часть населения мира. В 2019 г. глобальная распространенность ХОБЛ среди лиц в возрасте 30-79 лет, определенная по данным спирометрии, составляла 10,3%, что соответствует 321,9 млн. человек [108]. Если в 1990 г. ХОБЛ была четвертой по значимости причиной смерти во всем мире, то в настоящее время является третьей [1, 58].

Первоначально под воздействием аэроирритантов происходят последовательные и тесно взаимосвязанные структурные изменения воздухоносных путей, легочной ткани, микроциркуляторного русла, нарушаются реологические свойства бронхиального секрета [4]. Происходит перестройка эпителия и гиперплазия слизеобразующих элементов дыхательных путей, что приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, снижается естественная неспецифическая резистентность и создаются благоприятные условия для адгезии и колонизации бактериальных возбудителей [92]. Возникающая при этом хроническая бронхиальная колонизация отражает некое равновесное состояние, когда противoinфекционная защита макроорганизма способна лишь ограничивать бактериальное присутствие в нижних дыхательных путях, но не способна элиминировать микроорганизмы, что нередко является причиной развития не только пневмонии, но и туберкулеза легких [180].

Традиционно считалось, что общепринятым фактором риска ХОБЛ является табакокурение [71]. Тем не менее, в настоящее время увеличился риск развития ХОБЛ у никогда не куривших [187]. Потенциальные механизмы патогенеза ХОБЛ у ранее не куривших включают воспаление, окислительный стресс, ремоделирование дыхательных путей и ускоренное падение легочной функции [158]. По сравнению с курильщиками, у никогда не куривших пациентов с ХОБЛ имеются относительно легкие хронические респираторные симптомы, умеренная эмфизема или ее отсутствие, небольшое ограничение воздушного потока и меньше сопутствующих заболеваний [119]. К факторам риска также относятся загрязнение атмосферного воздуха, профессиональные воздействия, плохо контролируемая бронхиальная астма [99], инфекции нижних дыхательных путей, нарушение роста легких, вызванное рядом воздействий в детском возрасте, низкий социально-экономический статус (СЭС) [121]. Дефицит витамина D также играет важную роль в патогенезе и обострении ХОБЛ [50, 191].

Множество этиологических факторов, связанных с развитием ХОБЛ, а именно низкий индекс массы тела (ИМТ) и низкий уровень образования могут способствовать повышению риска развития ХОБЛ в более раннем возрасте [4]. Низкий нутритивный статус выделяют как еще один потенциальный фактор риска развития ХОБЛ, поскольку он оказывает влияние на состояние иммунной системы, развитие легких и дыхательной мускулатуры [23, 93].

Ряд авторов предложили термин «молодая ХОБЛ», а совсем недавно Martinez et al. (2016) предложили термин «ранняя ХОБЛ» [132]. Молодые пациенты с низкими показателями легочной функции также имеют более высокий риск развития сопутствующей патологии (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, туберкулез, ВИЧ-инфекция), которая может возникнуть примерно на 10 лет раньше, чем у людей с нормальной легочной функцией [151].

При ХОБЛ важное клинико-диагностическое значение имеют иммунохимические биомаркеры воспаления. О системном воспалении и окислительном стрессе свидетельствуют гиперпродукция С-реактивного белка, фралактина, перекисное окисление липидных и белковых молекул [102, 161].

Наличие хронического и рецидивирующего воспаления приводит к снижению местного иммунитета в бронхолегочной системе, что создает условия для внедрения микобактерий и развития специфического воспаления [74, 95, 155]. Заболевание может затрагивать широкие слои населения [101, 186].

Таким образом, ХОБЛ представляет серьезную угрозу для здоровья людей в связи с высокой заболеваемостью, снижением качества жизни, серьезными осложнениями, экономической нагрузкой на систему здравоохранения и экономику стран и требует повышенного внимания с целью снижения заболеваемости и улучшения качества жизни пациентов [86].

1.2 Проблема коморбидных состояний при ХОБЛ

ХОБЛ является одной из ведущих причин смертности во всем мире и серьезным бременем для системы здравоохранения [1]. Около 384 млн человек во всем мире страдают ХОБЛ, что эквивалентно примерно 1 из 10 взрослых [88].

Хронические неспецифические заболевания легких являются биологически значимой предпосылкой для развития туберкулезного процесса в респираторном тракте, который по-прежнему представляет серьезную глобальную угрозу для здоровья, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода [100, 107].

Ключевой характеристикой ХОБЛ является то, что прогнозирование состояния пациента в значительной мере зависит от наличия сопутствующих заболеваний. К наиболее распространенным из них относятся болезни системы кровообращения, а также эндокринные и метаболические нарушения, онкологические заболевания. Поскольку ХОБЛ сопровождается высоким уровнем заболеваемости, то наличие сопутствующих заболеваний существенно влияет на общий прогноз [45].

Курение признано ведущим модифицируемым фактором риска развития ХОБЛ и рака легких. Вследствие этого у значительного числа пациентов с ХОБЛ диагностируется рак легкого, частота которого варьирует в зависимости от возраста и достигает 25%. Этот факт имеет существенное значение как для

прогноза течения ХОБЛ, так и для выбора оптимальной тактики ведения онкологического заболевания [58, 145].

ХОБЛ характеризуется обострениями, ключевым симптомом при которых является усиление одышки, связанное с нарастанием воспаления в дыхательных путях, повышенным отделением мокроты. Прогрессирование заболевания в значительной мере обусловлено этими обострениями. Вследствие этого современная фармакотерапия ХОБЛ направлена не только на купирование симптоматики, но и на профилактику и минимизацию частоты обострений.

Коморбидность выступает в качестве существенного прогностического фактора, оказывающего негативное влияние на течение ХОБЛ, частоту обострений и в конечном итоге на прогноз выживаемости, поскольку одной из основных причин смерти при ХОБЛ является тяжелое обострение заболевания и/или острая дыхательная недостаточность (ДН). Внутрибольничная смертность пациентов с острой ДН на фоне обострения ХОБЛ колеблется от 10 до 29%. Особенно важным представляется тот факт, что после обострений ХОБЛ риск острого коронарного синдрома значительно возрастает, достигая 2,63 [31, 62].

ВИЧ-инфекция в России стала заметной медицинской и социальной проблемой в 1991-2000 гг., когда начался рост заболеваемости. Несмотря на организационные и профилактические мероприятия, заболеваемость ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, вирусными гепатитами высока и имеет тенденцию к росту [2, 138]. ВИЧ, инфицируя эпителиальные клетки бронхов, приводит к дисфункции барьера в эпителии дыхательных путей, инфицируя альвеолярные макрофаги, приводя к высвобождению цитокинов, что, в свою очередь, ослабляет иммунный ответ легких на воздействие различных патогенов за счет нарушения регуляции воспалительных цитокинов [66, 79].

Особенностью современного этапа эпидемии ВИЧ-инфекции является большое количество коморбидных заболеваний, наиболее значимыми из которых признаны туберкулез и вирусные гепатиты [4, 24]. У ВИЧ-позитивных пациентов с туберкулезом и хроническим вирусным гепатитом С, не леченными препаратами прямого противовирусного действия, в 32% случаев развивается еще

и токсический гепатит, обусловленный приемом противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов [11].

Негативные последствия эпидемии ВИЧ-инфекции не только отрицательно влияют на состояние здравоохранения, но и распространяются на другие сферы общества, демографию и препятствуют дальнейшему социально-экономическому развитию страны [183].

Ряд стран сталкиваются с сочетанием двух инфекционных заболеваний (коинфекция туберкулез/ВИЧ) и неинфекционных заболеваний (ХОБЛ) [23, 54].

1.2.1 Туберкулез легких

Согласно данным ВОЗ, в мире в 2021 году туберкулезом заболело 10,6 млн человек, а умерло в общей сложности 1,6 млн человек [73, 183]. К факторам риска туберкулеза относятся демографические показатели (пол, возраст, место жительства, образование, семейное положение), вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курение) и др. [40, 160]. Туберкулез часто поражает пациентов с сахарным диабетом [89, 129]. Он может вызывать повреждение легких и обструкцию воздушного потока в связи с изменением структуры и рубцеванием легких, развитием бронхоэктазов и стеноза бронхов [60, 132]. Микобактерии в легких могут приводить к неконтролируемой активации макрофагов, что приводит к ремоделированию легких и развитию хронической обструкции дыхательных путей [77, 155]. Снижение показателя заболеваемости туберкулезом за десятилетний период сопровождается увеличением доли штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), в том числе среди новых случаев туберкулеза [10, 27].

Известно, что пациенты с онкологическими заболеваниями относятся к категории лиц с высоким риском развития туберкулеза [72]. Снижение иммунитета, дисфункция Т-лимфоцитов у пациентов со злокачественными опухолями и иммуносупрессивное воздействие противоопухолевой терапии могут способствовать возникновению у них туберкулеза [114].

Перенесенный туберкулез легких может вызвать необратимые структурные изменения легких и потерю легочной функции [55, 88]. Обструкция дыхательных путей может развиваться как во время активной фазы болезни, так и после лечения [189]. Связь между туберкулезом легких в анамнезе и последующим развитием обструкции дыхательных путей была описана разными авторами, однако ее распространенность варьирует в связи с отсутствием адекватного контроля и оценки влияния курения на бронхиальную обструкцию [87, 96].

У пациентов, с активным туберкулезом легких и лечившихся в течение не менее 20 недель, риск развития нарушений функции легких в 5,4 раза выше, чем у пациентов с латентной туберкулезной инфекцией [31, 54].

Метаанализ у 41014 пациентов, прошедших лечение от туберкулеза, показал, что у 59% из них выявлялось нарушение функции легких по сравнению с 5% в контрольной группе [173]. Среди пациентов с посттуберкулезными заболеваниями легких: 18% - обструктивные, 21% - рестриктивные [53]. Примерно 10-15% пациентов после перенесенного туберкулеза легких страдали от тяжелого нарушения функции легких [162].

Другой метаанализ показал, что резистентность микобактерий туберкулеза мокроты влияет на функцию легких. При этом у пациентов с туберкулезом, чувствительным к лекарственным препаратам, прогнозируемые объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть после максимально глубокого вдоха (ФЖЕЛ), составили 76,6% и 81,8%, соответственно, а у пациентов с МЛУ - 65,9% и 76,0%, соответственно [17, 27, 108].

В исследовании Hnizdo E. (2000) обнаружено снижение значения $ОФВ_1$ на 57 мл в месяц с самым низким значением $ОФВ_1$ (326 мл) через 6 месяцев после начала лечения туберкулеза, причем через 7-12 месяцев показатели легочной функции стабилизировались [98]. Туберкулез может вызывать нарушение функции легких, проявляющееся бронхообструктивным синдромом [110].

Среди групп пациентов с МЛУ примерно у 22% и 19% наблюдалась обструкция дыхательных путей, у 23% и 22% - рестриктивные нарушения

легочной вентиляции, а у 15% и 43% - смешанные нарушения вентиляции [109]. Обычно у пациентов с туберкулезом легких наблюдалось максимальное снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) в течение 6 месяцев после постановки диагноза, и легочная функция стабилизировалась через 18 месяцев по окончании лечения [122].

Результаты лечения 405 пациентов с туберкулезом легких (проспективное когортное исследование в регионе Малави, 2020 год), связанные с посттуберкулезным поражением легких показали, что примерно у 34,2% (125/365) наблюдалось нарушение функции легких по завершении лечения туберкулеза, при этом у 19,3% (59/305) и 14,1% (43/305) наблюдалось снижение $ОФВ_1$ или $ФЖЕЛ \geq 100$ мл после года лечения противотуберкулезными препаратами [135].

При трехлетнем наблюдении у 27,9% (76/272) пациентов сохранялась нарушенная функция легких, с уровнем обструкции воздушного потока $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ менее 70% у 14,4% (41/285) после одного года и 15,8% (43/272) после трех лет [63]. В течение этого периода абсолютные значения $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$ увеличились в среднем на 0,03 л. и 0,1 л., соответственно. Однако у 29,7% (73/246) пациентов наблюдалось снижение $ОФВ_1$ более чем на 0,1 л. [142].

На активность туберкулезного процесса влияет и уровень витамина D. Системный обзор и метаанализ, проведенный Nnoaham К.Е. в 7 обсервационных исследованиях выявил, что более высокий риск активного туберкулеза наблюдался при содержании витамина D в сыворотке менее 25 нмоль/л [191].

В проведенном в 2021 г. рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) выявлено, что добавление витамина D к лечению приводило к рентгенологическому улучшению и прекращению бактериовыделения по сравнению с плацебо [190].

Риск развития и прогрессирования активного туберкулеза при сахарном диабете выше в 2,26 раза, чем у пациентов без сахарного диабета [21, 74]. Они также характеризуются более высоким риском развития МЛУ и неэффективности лечения [129], а сахарный диабет является независимым фактором риска дефицита витамина D [49].

За развитие эндобронхиальных инфекций, вызванных *M. tuberculosis*, ответственны пять потенциальных механизмов: (I) прямое проникновение из соседнего паренхиматозного очага; (II) имплантация микроорганизмов из инфицированной мокроты; (III) гематогенное распространение; (IV) эрозия лимфатического узла внутри бронха; (V) лимфодренаж из паренхимы в перибронхиальную область [127, 164].

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в результате эндогенной реактивации туберкулеза с исходом в туберкулез бронхов может встречаться среди пожилых людей, что связано с возрастной морфофункциональной перестройкой дыхательной системы, снижением реактивности иммунной системы, а также нутритивной недостаточностью [21, 108].

Туберкулез бронхов - форма туберкулеза, поражающая трахеобронхиальное дерево независимо от поражения легочной паренхимы [104, 115]. Туберкулез легких и ХОБЛ часто взаимосвязаны, так как туберкулез вызывает хроническое воспаление легких, некроз легочных структур, приводит к фиброзу и ремоделированию дыхательных путей, наблюдаемому и при ХОБЛ [118, 185].

Второй международный симпозиум по посттуберкулезным заболеваниям легких (Южно-Африканская Республика, 2023 г.) выступил за более комплексную оценку сочетанной патологии и эффективности лечения в будущие клинические испытания туберкулеза, которые должны включать, как минимум, оценку функции легких и качества жизни [55, 173].

1.2.2 Влияние ВИЧ-инфекции на легкие

У ВИЧ-инфицированных лиц, даже без истории легочных инфекций, отмечаются жалобы на одышку в сочетании с эмфизематозными изменениями на компьютерной томографии (КТ) и обструктивными нарушениями при спирометрии, и они не могут быть объяснены только курением, внутривенным употреблением наркотиков или другими факторами риска [80, 94].

ВИЧ вызывает повреждение легких посредством нескольких механизмов: может усиливать системное воспаление и повышать уровень некоторых маркеров воспаления, включая С-реактивный белок, интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-8 и растворимые рецепторы [177]; может приводить к пагубным воспалительным реакциям в легких (секреции эффекторных цитокинов в ответ на антигены ВИЧ), что приводит к локальному воспалению и повреждению легких [154].

ВИЧ может инфицировать эпителиальные клетки бронхов, поскольку эти клетки экспрессируют рецепторы ВИЧ CD4, рецептор хемокинов CC типа 5 (CCR5) и рецептор хемокинов C-X-C типа 4 (CXCR-4). Белки поверхностно-активных веществ (сурфактанты D и A) могут модулировать ВИЧ, ингибируя инфекционность CD4 T-клеток, а также стимулируя передачу ВИЧ от дендритных клеток к CD4 T-клеткам [172, 188].

Количество CD4-клеток свидетельствует об иммунном статусе пациента и позволяет оценить риск оппортунистических инфекций, и остается важным показателем в отношении принятия диагностических решений, особенно для пациентов с прогрессирующим течением ВИЧ [150]. Этот параметр позволяет выявить пациентов с подавленной вирусной нагрузкой и может быть дополнительным инструментом для врачей при оценке ответа на АРВТ [170]. Иммунологические и вирусологические ответы помогают определить необходимость коррекции схемы лечения для лучшего управления состоянием здоровья ВИЧ-позитивных пациентов [159].

Проникновение ВИЧ в эпителиальные клетки влияет на межклеточную адгезию и повышает продукцию различных медиаторов воспаления [65]. ВИЧ может влиять на различные аспекты врожденной иммунной системы легких, начиная от дыхательного эпителия и белков сурфактанта, и заканчивая альвеолярными макрофагами, дендритными клетками и естественными клетками-киллерами [167, 177].

Связанные с ВИЧ белки также могут вызывать значительную дисфункцию альвеолярного эпителиального барьера, связанную с изменениями в плотных соединениях [76, 100]. Медиаторы, экспрессируемые эпителиальными клетками,

могут иметь решающее значение для подавления функций дендритных клеток дыхательных путей [170]. Во время хронической ВИЧ-инфекции, «покоящиеся» Т-клетки памяти, несущие провирусную ДНК, могут взаимодействовать с резидентными дендритными клетками в лимфоидном органе, что может индуцировать активацию Т-клеток и передачу реактивированного ВИЧ к дендритным клеткам. При отсутствии инфекции или воспаления происходит непрерывная миграция дендритных клеток из дыхательных путей в дренирующие лимфатические узлы [82].

ВИЧ делает клетки легких более восприимчивыми к вредным воздействиям сигаретного дыма [49, 71]. Кроме того, сигаретный дым усиливает проникновение ВИЧ и репликацию вируса за счет усиления экспрессии CCR5 на эпителиальных клетках бронхов [134, 152]. Опубликованные в 2016 г. данные РКИ с 1026 участниками продемонстрировали, что на скорость снижения функции легких не влияют сроки начала АРВТ, и, вероятно, она не оказывает какого-либо существенного влияния на динамику ОФВ₁ на ранней стадии ВИЧ-инфекции [127, 157]. Таким образом, поражение легких и респираторные симптомы остаются распространенными, несмотря на проводимую АРВТ [40, 124].

При прогрессировании ВИЧ-инфекции у человека могут развиваться оппортунистические инфекции, которые могут поражать легкие (пневмоцистная пневмония и туберкулез), которые являются частыми осложнениями, способными существенно снижать функцию легких и вызывать клинические симптомы (лихорадка, кашель с мокротой, одышка, другие проблемы) [128]. Неконтролируемая инфекция может также ухудшать вентиляцию легких [75]. Стресс и депрессия, которые часто сопровождают ВИЧ-положительный статус, могут влиять на образ жизни, включая физическую активность и отказ от курения, что также ухудшает показатели легочной функции [6, 9, 135].

Сочетание иммунной дисфункции, инфекционных осложнений и воспалительных процессов приводит к ухудшению легочной функции у людей с неконтролируемой ВИЧ-инфекцией и ускоряет снижение функции легких примерно на 55-75 мл/год [108].

1.3 Сочетание ХОБЛ, туберкулеза и ВИЧ-инфекции

1.3.1 ВИЧ-инфекция и туберкулез

Туберкулез является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов [27, 32]. Риск развития активной формы туберкулеза у них составляет 10% в год по сравнению с риском у людей, не инфицированных ВИЧ [37, 185]. У ВИЧ-инфицированных, нередко возникают несколько эпизодов активной формы туберкулеза. *Mycobacterium tuberculosis* обладает тропностью к лимфоидной ткани, где наблюдается высокая степень репликации ВИЧ [27, 153]. У этих пациентов туберкулез бронхов нередко развивается как осложнение туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Для данной категории пациентов характерно частое выявление бронхоnodулярных свищей, образование которых связано с деструкцией прилегающих к бронхам лимфатических узлов средостения и расплавлением стенки бронха, что приводит к формированию свищевых ходов. Таким образом, в лимфоидной ткани происходит первичное соприкосновение ВИЧ и *M. tuberculosis* с последующим развитием ко-инфекции [25, 39, 173]. При этом у лиц, живущих с ВИЧ, субклинический период может быть очень коротким и прогрессировать до туберкулеза за несколько недель [131].

У пациентов с ВИЧ-инфекцией туберкулез бронхов нередко развивается как осложнение туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) [5, 165]. В настоящее время известно, что туберкулез легких и ВИЧ-инфекции вызывают нарушение функции легких, проявляющееся обструктивными нарушениями легочной вентиляции [60, 85].

Таким образом, сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза легких является одной из самых опасных комбинаций заболеваний в связи с ослаблением иммунной системы, приводит к более тяжелым формам заболевания и повышает риск активного туберкулеза [8, 154]. Симптомы туберкулеза могут быть замаскированы проявлениями ВИЧ-инфекции, что, в свою очередь, затрудняет

раннюю диагностику и задерживает начало лечения [151]. Лечение туберкулеза у пациентов с ВИЧ становится более сложным из-за необходимости согласования АРВТ и противотуберкулезных препаратов. Требуется комплексный подход к диагностике этих заболеваний [31, 65, 125].

1.3.2 ХОБЛ и туберкулез легких

При ХОБЛ естественные механизмы защиты дыхательных путей нарушены, вследствие этого повышается приверженность к респираторной инфекции, что повышает риск заболевания туберкулезом [180].

К общим факторам риска ХОБЛ и туберкулеза относятся курение (ИКЧ более 10 пачка/лет) [4, 22], загрязнение воздуха внутри помещений, низкий СЭС, дефицит витамина D [192], сахарный диабет, возраст старше 40 лет [89].

СЭС представляет собой комбинированный показатель нескольких параметров, таких как доход, уровень образования, профессия, место жительства, условия жизни и индекс скученности [120]. При ХОБЛ низкий СЭС отвечает за плохое качество жизни [93, 120]. В ретроспективном исследовании, включавшем 250 больных туберкулезом, обнаружено, что низкий СЭС является фактором риска развития туберкулеза [93, 136].

У пациентов с туберкулезом было выявлено несколько предикторов тяжести ХОБЛ, включая положительный мазок мокроты, обширное поражение легких до начала противотуберкулезной терапии, минимальное улучшение результатов визуализации легких после лечения и запоздалое лечение туберкулоstaticами [63, 75]. В исследовании изучалось влияние перенесенного туберкулеза на долгосрочное течение ХОБЛ, включая частоту обострений с госпитализацией и общую летальность. Из 598 пациентов с ХОБЛ, госпитализированных в связи с обострением, сформировали две группы с туберкулезом и без туберкулеза. В группе из 93 пациентов (15%), имевшей в анамнезе туберкулез, пациенты оказались моложе в среднем на 4 года ($p=0,002$). У данных пациентов с ХОБЛ диагностирована на 4 года раньше, чем в группе без туберкулеза [190].

Группа с ХОБЛ и туберкулезом характеризовалась прогрессированием заболевания и наступлением смерти на 5 лет раньше ($58,6 \pm 12,3$ против $63,2 \pm 11,2$ года; $p < 0,001$), а частота госпитализаций за год была выше по сравнению с группой без туберкулеза ($2,46 \pm 0,26$ против $1,56 \pm 0,88$; $p = 0,001$). Медиана выживаемости составила 24 месяца для пациентов, перенесших туберкулез, и 36 месяцев в группе без туберкулеза. Кроме того, у них наблюдалось более высокое парциальное напряжение углекислоты в артериальной крови (P_aCO_2) и более низкий показатель ОФВ₁ ($p < 0,05$). Авторы пришли к выводу, что туберкулез в анамнезе играет важную роль в естественном течении ХОБЛ [190].

Критериями диагностики ХОБЛ у больных туберкулезом легких являются: наличие факторов риска, в частности курения (ИКЧ более 10 пачка/лет); возраст более 40 лет; клинические симптомы (кашель с отделением мокроты, одышка, хрипы), возникшие до выявления туберкулеза; постбронхолитический индекс Тиффно или Генслера менее 0,7.

Поскольку клиническая симптоматика и обструктивные нарушения вентиляции могут быть при туберкулезе и без ХОБЛ, необходимо иметь следующие аргументы для диагностики: ХОБЛ, доказанная до выявления туберкулеза; наличие симптомов ХОБЛ и снижение ФВД по обструктивному типу при исключении других причин бронхообструктивного синдрома, в частности специфического, параспецифического бронхита, выраженных фиброзных, деструктивных и цирротических посттуберкулезных изменений в легких, отсутствие других обструктивных заболеваний [23].

Выделяют несколько клинических вариантов сочетания ХОБЛ и туберкулеза легких: туберкулез развивается у пациентов с ХОБЛ; оба заболевания развиваются одновременно; развитие ХОБЛ (хронического обструктивного бронхита), как следствие перенесенного туберкулеза легких [118, 166].

На сегодняшний день литература, описывающая иммунологические взаимоотношения между туберкулезом и ХОБЛ, остается ограниченной [94, 98], однако определенная взаимосвязь имеется [117]. Иммунные механизмы при микобактериальной туберкулезной инфекции пересекаются с известными

иммунными механизмами ХОБЛ и, возможно, способствуют иммунопатологии при туберкулез-ассоциированной ХОБЛ (Рисунок 1).

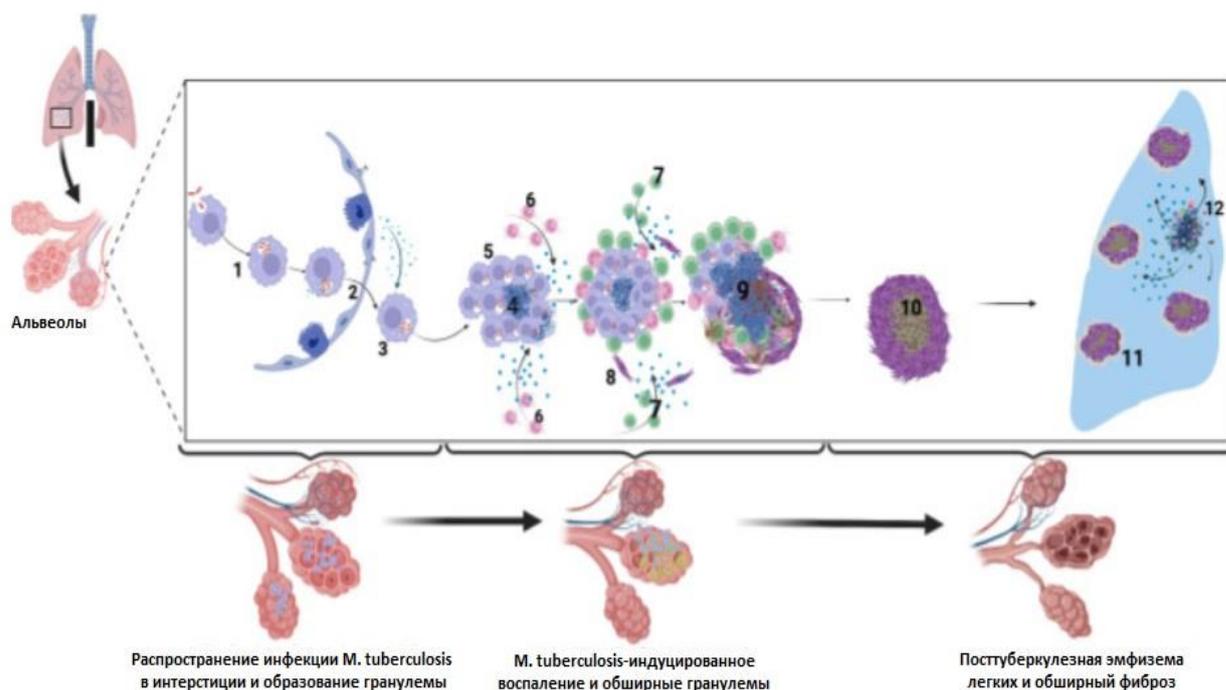


Рисунок 1 – Иммуноопосредованные механизмы развития ХОБЛ, ассоциированной с туберкулезом [97].

Вместе эти патофизиологические изменения снижают функцию легких, что приводит к возникновению посттуберкулезной ХОБЛ.

1. Альвеолярные макрофаги поглощают *M. tuberculosis* в альвеолярном пространстве.

2. Инфицированные альвеолярные макрофаги мигрируют из альвеолярного пространства в интерстиций ИЛ-1R-зависимым образом [180].

3. *M. tuberculosis* реплицируются в альвеолярных макрофагах.

4. *M. tuberculosis* индуцирует апоптоз инфицированных макрофагов и экспрессию литических белков хозяина ESX-1-зависимым образом.

5. Вновь рекрутированные альвеолярные макрофаги поглощают остатки инфицированных клеток [123, 145].

6. Нейтрофилы, проникающие в легкие, движутся посредством хемотаксиса

к растущей гранулеме, поглощая отмирающие инфицированные клетки и убивая бактерии посредством некроза и высвобождения литических ферментов.

7. *M. tuberculosis* - специфические Т-клетки прибывают в гранулему и производят IFN- γ для усиления микробицидной активности альвеолярных макрофагов [163]. Однако активированные Т-клетки отгорожены от доступа к внутреннему ядру гранулемы, и их эффект ослабляется цитокином TGF- β .

8. Некроз альвеолярных макрофагов приводит к разрыву гранулемы и выходу *M. tuberculosis* во внеклеточное пространство [168]. Последующая индукция литических белков вызывает кавитацию гранулемы и выброс микобактерий туберкулеза в дыхательные пути.

9. На посттуберкулезной стадии после лечения обширный фиброз легких и эмфизема снижают податливость легких и наблюдаются как снижение функции легких [167].

10-11. Обширный фиброз и кальцификация еще больше снижают податливость легких и усугубляют ХОБЛ [151, 155].

12. Периодические воздействия, такие как бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, а также загрязнение воздуха или курение, впоследствии вызывают периодические обострения ХОБЛ [144].

Из-за хронического воспаления иммунная система остается постоянно активированной. Параллельно происходят такие процессы, как фиброз легких, утолщение плевры и кальцификация [141, 167].

Вдыхание микобактерий туберкулеза запускает альвеолярные макрофаги, поглощающие бактерию, запуская сложный иммунный ответ, который включает миграцию макрофагов, апоптоз и привлечение дополнительных иммунных клеток, в частности активацию CD4 + и CD8 + Т-лимфоцитов, дендритных клеток, врожденных лимфоидных клеток и $\gamma\delta$ -клеток, Т-клеток, которые, в свою очередь, способствуют рекрутированию и активации нейтрофилов, моноцитов, а также клеток адаптивного иммунного ответа (В-клеток, Th1, Th17) [146, 170].

Дальнейшее взаимодействие между иммунными клетками и эпителиальными клетками дыхательных путей, фибробластами и внеклеточным

матриксом завершается образованием гранулем, которые при дегенерации (казеозировании) вызывают воспаление легких и некроз тканей в сочетании с фиброзом и remodelированием дыхательных путей [169, 190].

Хронический воспалительный процесс поддерживает иммунную систему в активированном состоянии. Одновременно наблюдаются такие патологические процессы, как фиброз легких, утолщение плевры и кальцификация [141, 167].

Альвеолярные макрофаги поглощают *M. tuberculosis* в альвеолярном пространстве. Инфицированные альвеолярные макрофаги мигрируют из альвеолярного пространства в интерстиций ИЛ-1R-зависимым образом [182]. *M. tuberculosis* реплицируются в альвеолярных макрофагах. *M. tuberculosis* индуцирует апоптоз инфицированных макрофагов и экспрессию литических белков хозяина ESX-1-зависимым образом. Вновь рекрутированные альвеолярные макрофаги поглощают остатки инфицированных клеток [123, 145]. Нейтрофилы, проникающие в легкие, движутся посредством хемотаксиса к растущей гранулеме, поглощая отмирающие инфицированные клетки и убивая бактерии посредством некроза и высвобождения литических ферментов. *M. tuberculosis* - специфические Т-клетки прибывают в гранулему и продуцируют интерферон- γ для усиления микробицидной активности альвеолярных макрофагов [163]. Однако активированные Т-клетки отгорожены от доступа к внутреннему ядру гранулемы, и их эффект ослабляется цитокином TGF- β . Некроз альвеолярных макрофагов приводит к разрыву гранулемы и выходу *M. tuberculosis* во внеклеточное пространство [168]. Последующая индукция литических белков вызывает кавитацию гранулемы и выброс микобактерий туберкулеза в дыхательные пути. На посттуберкулезной стадии после лечения обширный фиброз легких и эмфизема снижают податливость легких и проявляются ухудшением функции легких [167]. Обширный фиброз и кальцификация еще больше снижают податливость легких и усугубляют ХОБЛ [151, 155].

Туберкулез легких также является более сильным фактором риска хронической обструкции дыхательных путей, чем курение [36, 105]. В исследовании PREPOCOL оценивались распространенность и факторы риска

ХОБЛ в пяти городах Колумбии, расположенных на разной высоте. Была отмечена сильная связь между историей туберкулеза и развитием обструкции дыхательных путей (коэффициент шансов 2,94), причем она была выше, чем при курении [56, 93]. В общенациональном опросе 13826 взрослых в Южной Африке было зарегистрировано, что история туберкулеза легких является более сильным предиктором ХОБЛ, чем курение табака или воздействие дыма биотоплива [179]. При изучении распространенности и предикторов нарушения функции легких у пациентов с туберкулезом в Камеруне, нарушение легочной функции выявлено у 45,4% пациентов [61]. Длительность симптомов и фиброз при рентгенографии были независимыми факторами риска нарушения функции легких при многомерном анализе [59]. Наличие ХОБЛ является одним из значимых факторов, определяющих выраженность снижения качества жизни больных туберкулезом легких [51, 54].

По данным большинства авторов, определена взаимосвязь между наличием гипоксемии, сердечно-сосудистой патологии и клинико-функциональными показателями у больных ХОБЛ, которые определяют качество жизни [51, 162]. У таких пациентов отмечается большее суммарное количество баллов по оценочному тесту САТ и более высокая степень одышки по вопроснику mMRC. Снижается дистанция, пройденная в тесте с 6-минутной ходьбой (ТШХ) [179].

Длительное и прогрессирующее течение туберкулеза легких и ХОБЛ ассоциируется со значительными изменениями ферментной обеспеченности клеток, ведущей к формированию хронической гипоксии [48, 51]. В исследовании Inghammar M. et al. (2010) по оценке влияния ХОБЛ на заболеваемость и смертность от туберкулеза было включено около 116 тыс. пациентов в возрасте старше 40 лет, выписанных из больницы с диагнозом ХОБЛ [111]. Риск развития туберкулеза у пациентов с ХОБЛ был в 3 раза выше, чем в контрольной группе, а заболеваемость туберкулезом обратно коррелировала со значением ОФВ₁. Кроме того, риск смерти от всех причин был в 2 раза выше в течение первого года после установления диагноза туберкулеза у больных ХОБЛ по сравнению с общей популяцией больных туберкулезом [109]. В другом исследовании изучали

факторы риска туберкулеза легких у больных ХОБЛ. Среди 23594 случаев ХОБЛ и 47188 контрольных субъектов, не страдающих ХОБЛ, регрессионный анализ Кокса выявил ХОБЛ как независимый фактор риска туберкулеза [173].

Сравнение содержания различных цитокинов в сыворотке крови проводилось у 152 пациентов с сочетанным туберкулезом легких и ХОБЛ, 150 пациентов с туберкулезом легких, 157 пациентов с ХОБЛ и 50 здоровых добровольцев. Выявлено, что у пациентов с сочетанием туберкулеза и ХОБЛ процент CD4+ Т-клеток был значительно ниже, чем у больных туберкулезом без ХОБЛ [190]. Высокие уровни цитокинов, вызывают сильную воспалительную реакцию, приводящую к прогрессированию туберкулеза у пациентов с ХОБЛ, а уровни цитокинов, (растворимый рецептор ИЛ-2 (sIL-2R), ИЛ-6, ФНО- α , интерферон- γ), были значительно выше у больных ХОБЛ в сочетании с туберкулезом, чем в группе больных ХОБЛ без туберкулеза. риск прогрессирования туберкулеза [177]. Таким образом, туберкулез легких и ХОБЛ взаимно отягощают друг друга.

1.3.3 ХОБЛ и ВИЧ-инфекция

Сведения о факторах, влияющих на развитие и течение ХОБЛ при ВИЧ-инфекции, неоднородны. Выраженная ВИЧ-ассоциированная иммуносупрессия (количество CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл), исходно низкие показатели ОФВ₁ и высокая вирусная нагрузка считаются факторами, ассоциированными с развитием обострения ХОБЛ [177], что также было доказано в многоцентровом исследовании, посвященном легочным осложнениям ВИЧ-инфекции (Pulmonary Complications of HIV Infection Study, PCHIS) [146, 151]. Кроме того, важное значение имеют и другие факторы, не связанными напрямую с ВИЧ-инфекцией (раса, курение сигарет и употребление инъекционных наркотиков [63].

В другом крупном исследовании с участием 1446 находящихся на АРВТ больных ВИЧ-инфекцией, которым была выполнена спиральная КТ органов грудной клетки, признаки эмфиземы и/или бронхоолита выявлены у 50%

обследованных; в частности у 13% обследованных определялась картина бронхиолита, у 19% - эмфизема легких, а у 16% - их сочетание; в этом исследовании наиболее значимыми факторами развития эмфиземы и бронхиолита среди больных ВИЧ-инфекцией стали курение и парентеральное употребление наркотических веществ [42].

Madeddu et al. в 2013 году также показали, что у ВИЧ-инфицированных выше распространенность как респираторных симптомов, так и частота регистрации ХОБЛ. По данным исследования, обструктивные изменения регистрируются более чем у 20% лиц, живущих с ВИЧ, снижение индекса Генслера ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) наблюдается у 50% больных ВИЧ-инфекцией и вероятность развития ХОБЛ среди них на 50-60% выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов [133].

Хроническая табачная интоксикация при ВИЧ-инфекции усиливает активность воспаления у пациентов с ХОБЛ, а ХОБЛ у таких больных наблюдается значительно чаще, чем у неинфицированных [70, 79]. Morris A. в 2011 г. отмечал, что в аутопсийном материале, распространенность эмфиземы легких составила 16% у некурящих ВИЧ-инфицированных людей, что значительно выше, чем у ВИЧ-неинфицированного некурящего населения, что свидетельствует о том, что ВИЧ, по-видимому, является независимым фактором риска ХОБЛ [64, 96]. Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией неинфекционные заболевания легких чаще возникают в более молодом возрасте, чем у ВИЧ-неинфицированных лиц, и число случаев заболевания растет, особенно в возрастной группе 30-49 лет [80, 85].

Ряд исследований продемонстрировали, что АРВТ является предиктором обструкции дыхательных путей с высокой степенью прогрессирования эмфиземы, а частота обострений ХОБЛ, связанная с ВИЧ, стала выявляться более часто [44, 138]. Возможно, это связано с вариабельностью с доступом к лечению, а также вариабельностью клинических признаков заболевания в зависимости от иммунного статуса.

Гранулированный и активно казеозный подтипы поражений легких наиболее часто обнаруживаются при ВИЧ-инфекции и ХОБЛ [164, 165]. При отсутствии эффективного лечения ВИЧ-инфекции наблюдается прогрессирование течения ХОБЛ, выраженная бронхиальная обструкция и ограничение воздушного потока по сравнению с людьми, не инфицированными ВИЧ [161]. Согласно данным Drummond M.B., плохо контролируемая ВИЧ-инфекция ухудшает показатели ФВД и ускоряет снижение объема легких на 55-75 мл/год [82].

Распространенность ХОБЛ среди ВИЧ-инфицированных остается выше (10-23%), чем среди неинфицированных людей (7-10%) [37], несмотря на эффективность АРВТ [159].

1.4 ХОБЛ и туберкулез легких на фоне ВИЧ-инфекции

Согласно литературным данным, одними из основных патогенетических факторов, способствующих возникновению ХОБЛ, служат мета- и посттуберкулезный пневмосклероз с нарушением архитектоники легочной ткани, деформацией бронхов, образованием цилиндрических бронхоэктазов, что в свою очередь сопровождается нарушением системы местной защиты и развитием вторичного воспаления, а плохо контролируемая ВИЧ-инфекция является независимым фактором снижения функции легких [50]. Оба заболевания являются факторами риска развития ХОБЛ у пациентов в возрасте 40-50 лет [143].

У ВИЧ-позитивных пациентов с ХОБЛ оценочный тест САТ также является лучшим методом оценки тяжести заболевания, эффективности лечения и определения прогноза [20].

Выявлена взаимосвязь ХОБЛ и с курением, и с туберкулезом легких, и с маркерами ВИЧ-инфекции, и с использованием АРВТ [41, 159]. Также взаимосвязаны низкий СЭС, низкая масса тела, профессиональные вредности, воздействие пыли [40, 158].

Таким образом, ВИЧ-инфекция является независимым фактором риска низкого значения $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и их соотношения ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) с поправкой на

курение и другие факторы риска [154]. Проблема нарушения функции легких, сопровождающееся бронхообструктивным синдромом, способствующее заболеванию туберкулезом легких и на фоне ВИЧ-инфекции, еще мало изучены. Установлено, что исходное состояние и динамика изменений дыхательной функции имеют важное прогностическое значение [55].

Степанян И.Э. (2013) обосновал практическую необходимость оценки функции дыхания, показав, что в формировании нарушений дыхания, наряду с процессами сугубо туберкулезной природы, важная роль играют хронические неспецифические заболевания легких и, в частности, ХОБЛ [23].

В практической деятельности фтизиатрам и врачам общей практики следует отказаться от ранее сложившихся упрощенных стереотипов установления диагноза туберкулеза. Знание тенденций эпидемиологии туберкулеза, в частности высокого риска его развития у ВИЧ-инфицированных и социально-дезадаптированных лиц, необходимо врачам всех специальностей для более эффективного выявления больных туберкулезом. Широкое распространение нетуберкулезных микобактериозов в условиях снижающейся распространенности туберкулеза и схожесть проявлений этих заболеваний требуют от врачей учитывать возможность альтернативного диагноза [35].

Определено место бронхологического пособия в ведении пациентов с ВИЧ-инфекцией. Проанализированы результаты проведения бронхоскопий у 1393 пациентов (100%) с ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в пульмонологические отделения стационара с различной легочной патологией. ВИЧ-инфекция носила при этом характер сопутствующего заболевания. Организационно выделено два потока пациентов. В первый поток вошли пациенты с бессимптомным инфекционным носительством (138 бронхоскопий (9,91%), 104 пациента), которым бронхоскопия выполнялась по общим показаниям. Второй поток составили пациенты с развернутой картиной заболевания (1255 бронхоскопий (90,09%), 1099 пациентов). Во втором потоке выделены две группы пациентов: пациенты с ранее установленной ВИЧ-инфекцией (группа ПА; 523 бронхоскопии (37,54%), 473 пациента) и пациенты,

которым впервые был поставлен диагноз «ВИЧ-инфекция» (группа ПВ; 732 бронхоскопии (52,55%), 626 пациентов). Обе группы объединяло отсутствие экстренных показаний к бронхоскопии, но плановые показания различались. Во всех случаях эндобронхиальная симптоматика носила неспецифический характер, или отражала поражение слизистой оболочки крупных бронхов опухолевого или туберкулезного генеза [43].

Ряд авторов подчеркивают сложность взаимоотношений этих распространенных заболеваний. Логично представить, что ХОБЛ как длительный и постепенно развивающийся процесс чаще предшествует развитию туберкулеза легких, а ВИЧ-инфекция усугубляет течение обоих заболеваний [92, 119].

Необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы выяснить, может ли противотуберкулезная терапия предотвратить развитие ХОБЛ и его обострений, а сочетание с АРВТ способствовать длительной стабилизации состояния пациента [112, 140].

1.5 Диагностические методы

Существует ряд диагностических мероприятий по выявлению изучаемой сочетанной патологии.

Микроскопия мазка мокроты является самым простым и распространенным методом, принятым во всем мире для диагностики случаев туберкулеза легких; однако несмотря на то, что она была рекомендована с момента первой глобальной стратегии ВОЗ по борьбе с туберкулезом, ее чувствительность может быть низкой и зависеть от методов обработки образцов и технических навыков [46, 171].

В исследовании Штейнера М.Л. (2016) проанализированы клинико-эндоскопические особенности 800 пациентов с ХОБЛ, у которых обострение сопровождалось эндобронхиальным воспалением со слизисто-гнойным секретом. Выявлены два клинико-эндоскопических варианта. В первом случае (685 пациентов - 85,63%) слизистый вязкий компонент бронхиального секрета содержал множественные гнойные включения. Обострение ХОБЛ в этом случае

протекало типично и вполне укладывалось в общепринятые клинические признаки. У другой группы пациентов (115 человек - 14,37%) слизисто-гнойный секрет носил двухуровневый характер: слизистая часть бронхиального секрета располагалась в крупных бронхах, а бронхи дистальных генераций содержали гнойный секрет [39].

Клиническая картина в этом случае была нетипичной для обострения ХОБЛ: прогрессирование одышки и системной воспалительной реакции сочеталось с отделением умеренной слизистой мокроты. Именно такое сочетание симптомов позволяет заподозрить данный вариант эндобронхиального воспаления как составную часть обострения ХОБЛ в целом [21, 175].

Примечательно, что более чем у трети пациентов с легочным туберкулезом не выделяется достаточное количество мокроты или у них мазок мокроты бывает отрицательным [149]. Определено, что микроскопия мазков и трахеобронхиальный лаваж показывают чувствительность в отношении микобактерий туберкулеза в пределах 4,7% и 58,0% [47, 62].

В настоящее время бронхоскопия остается основным методом диагностики и идентификации легочной патологии, а также в определении этиологии рентгенологических отклонений [36]. Ранняя диагностика, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом повышает выживаемость [30, 106].

Проведение бронхоскопии показано в подозрительных случаях, таких как необъяснимый кашель, хрипы, одышка или кровохарканье. Она также должна проводиться в случаях с постоянным сегментарным или долевым ателектазом, долевыми инфильтрациями или обструктивной пневмонией, выявленной на рентгенограмме грудной клетки [85]. Бронхоскопия становится особенно важной для пациентов, у которых имеются стойкие результаты легочной патологии на КТ и тех, кто не может откашливать мокроту [30].

Бронхоскопическая диагностика легочного туберкулеза традиционно опирается на микроскопию мазка кислотоустойчивых микобактерий (КУМ), методы амплификации нуклеиновых кислот и культуры *M. tuberculosis*, а также на визуальное выявление специфической эндобронхиальной патологии и (или)

получение специального биологического материала, получаемого при проведении БАЛ, щипковой, трансбронхиальной или браш-биопсии, с которыми проводятся бактериологические или морфологические исследования [36, 104].

БАЛ собирается в маркированный стерильный контейнер и транспортируется в лабораторию для анализа. Он рассматривается как надежный и предпочтительный метод для ранней диагностики туберкулеза легких у пациентов с иммунодефицитом [121, 139].

Трансбронхиальная игольная аспирация и трансбронхиальная биопсия (ТББ) могут выявить цитологические и гистологические данные туберкулеза легких (т.е. некротизирующее гранулематозное воспаление) [99]. Выявленная положительная культура микобактерий связана с наивысшей точностью диагностики. Диагностическая ценность бронхоскопии для пациентов с ВИЧ-инфекцией также остается высокой, особенно при инфекционной этиологии [141].

Мини-БАЛ был впервые успешно использован в 1987 году для диагностики оппортунистических инфекций у больных со СПИД [178]. Клеточные паттерны БАЛ также отражают иммунные процессы и состояние дыхательных путей [73, 74]. Обычно образцы БАЛ, содержат 80-90% альвеолярных макрофагов, 5-15% лимфоцитов, 1-3% полиморфноядерных нейтрофилов, менее 1% эозинофилов и 1% тучных клеток [105]. При ХОБЛ в БАЛ выявляется повышенное содержание нейтрофилов (до 5%), эозинофилов, лимфоцитов и пигментированных макрофагов особенно у курящих [71, 126].

У пациентов с туберкулезом увеличено общее количество неэпителиальных клеток (цитоз), в том числе содержание лимфоцитов, нейтрофилов, а доля макрофагов/моноцитов снижается [75, 77]. Нейтрофилы преобладают в инфицированных *M. tuberculosis* долях легких, а нейтрофильная инфильтрация свидетельствует об активном воспалении и тяжести заболевания. У пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией уровень лимфоцитов ниже, чем у здоровых людей. При ВИЧ-инфекции может быть незначительное увеличение лимфоцитов, нейтрофилов, тогда как эозинофилы остаются нормальными [76].

ПЦР на микобактерии туберкулеза может обеспечить быструю диагностику до получения результатов посева. Новые диагностические методы (включая ПЦР и другие молекулярные анализы) повышают роль БАЛ в выявлении специфических микробных инфекций [78].

На основании данных бронхоскопии эндобронхиальный туберкулез разделяется на семь подтипов: активно казеозный, отечно-гиперемированный, фибростенозный, опухолевидный, гранулярный, язвенный и неспецифический бронхитический.

Внешний вид слизистой оболочки при бронхоскопии может быть использован для определения вероятности стеноза [127]. Отечно-гиперемированный, гранулированный и активно казеозный подтипы наиболее часто обнаруживаются при ВИЧ-инфекции и ХОБЛ. Фибростенозный, казеозный, отечно-гиперемированный и опухолевидный виды эндобронхиального туберкулеза связаны с худшим прогнозом [116, 164].

Характерные изменения для атрофического бронхита при эндоскопическом исследовании следующие: слизистая оболочка бронхов бледно-розовой окраски, сосудистый рисунок усилен, местами имеется сгущение сосудистого рисунка. Хрящевые кольца подчеркнуты, межкольцевые промежутки углублены. Устья слизистых желез расширены. Карина, шпоры долевых и сегментарных бронхов острые как «лезвие бритвы». Секрет слизистый, жидкий, в незначительном количестве у больных с первично-дистрофической формой атрофического бронхита и слизисто-гнойный или гнойный в большом количестве у больных с первично-воспалительной формой атрофического бронхита [137].

Изменения по типу диффузного эндобронхита у больных туберкулезом легких в сочетании с хроническими неспецифическими заболеваниями легких наблюдаются в 76,9-100% случаев [27].

Во время исследования бронхоскоп продвигают дистально в интересующий бронхолегочный сегмент до тех пор, пока он не перекроет бронх, тем самым «заклинивая» эндоскоп. Для оптимального отбора проб следует последовательно закапывать аликвоты физиологического раствора общим объемом не менее 100

мл (и не более 300 мл) и аспирировать их обратно в объеме не менее 30%. Для клеточного анализа необходимо минимум 5 мл (в идеале 10-20 мл) [139].

Dransfield M.T., Garver R.I. еще в 2004 г. рекомендовали соблюдать строгие стандарты безопасности, включая использование седативных средств и анестетиков, а также тщательный мониторинг жизненно важных функций, дыхания и оксигенации пациентов во время процедуры [183].

Спирометрия играет ключевую роль в диагностике и оценке тяжести ХОБЛ, в том числе посттуберкулезной, при этом значение отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ после пробы с бронходилататором менее 70% служит золотым стандартом для выявления обструкции дыхательных путей [149, 189].

Данные литературного обзора показали, что сочетание хронического обструктивного бронхита/ХОБЛ, туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции значительно ухудшает течение болезни по ряду причин.

Иммунодефицит: ВИЧ-инфекция приводит к снижению иммунного ответа, что делает организм более восприимчивым к инфекциям, включая туберкулез. Это может привести к более тяжелым формам заболевания, а также увеличению частоты рецидивов. Увеличение заболеваемости и смертности: ХОБЛ может усугублять состояние пациентов с туберкулезом, так как хроническое воспаление и обструкция дыхательных путей ухудшают вентиляцию легких и способствуют прогрессированию инфекционного процесса. Симптомы всех трех заболеваний могут перекрываться (кашель, одышка, потеря веса), что затрудняет раннюю диагностику и может приводить к запоздалому началу лечения. У пациентов с ВИЧ и туберкулезом легких может развиваться лекарственная устойчивость, что делает лечение более сложным и длительным.

Таким образом, ранняя диагностика коморбидной патологии у пациентов с ХОБЛ позволяет начать лечение на более ранних стадиях, что может существенно улучшить прогноз, снизить заболеваемость и смертность. Своевременное вмешательство может предотвратить развитие серьезных осложнений, таких как ДН или распространение инфекции. Раннее начало АРВТ и противотуберкулезной терапии может улучшить исходы для пациентов.

В связи с вышеизложенным, актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений. Необходимы регулярный скрининг и мониторинг на ВИЧ-инфекцию и туберкулез легких у групп риска, включая пациентов с хроническими заболеваниями легких, а также использование современных диагностических технологий, и применение молекулярно-генетических методов для быстрого выявления туберкулеза и мониторинга ВИЧ-инфекции. Также необходима разработка программ, которые обеспечивают параллельное лечение всех трех заболеваний с учетом их взаимодействия. Полученные нами данные о клинико-морфологических параллелях будут изложены ниже.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование является одноцентровым одномоментным когортным в двух параллельных группах. Исследование проводилось на базе «Городского противотуберкулезного диспансера» г. Санкт-Петербург, в период с 2022 года по 2025 год.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения России (протокол заседания Этического Комитета № 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.).

2.1 Дизайн исследования

В исследование включено 160 пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких, половина пациентов имели ВИЧ-инфекцию. Более половины пациентов с ВИЧ-инфекцией получали антиретровирусную терапию (АРВТ). Разделение обследованных пациентов на разные группы (с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, получающих и не получающих АРВТ) и дизайн исследования представлены на Рисунке 2.

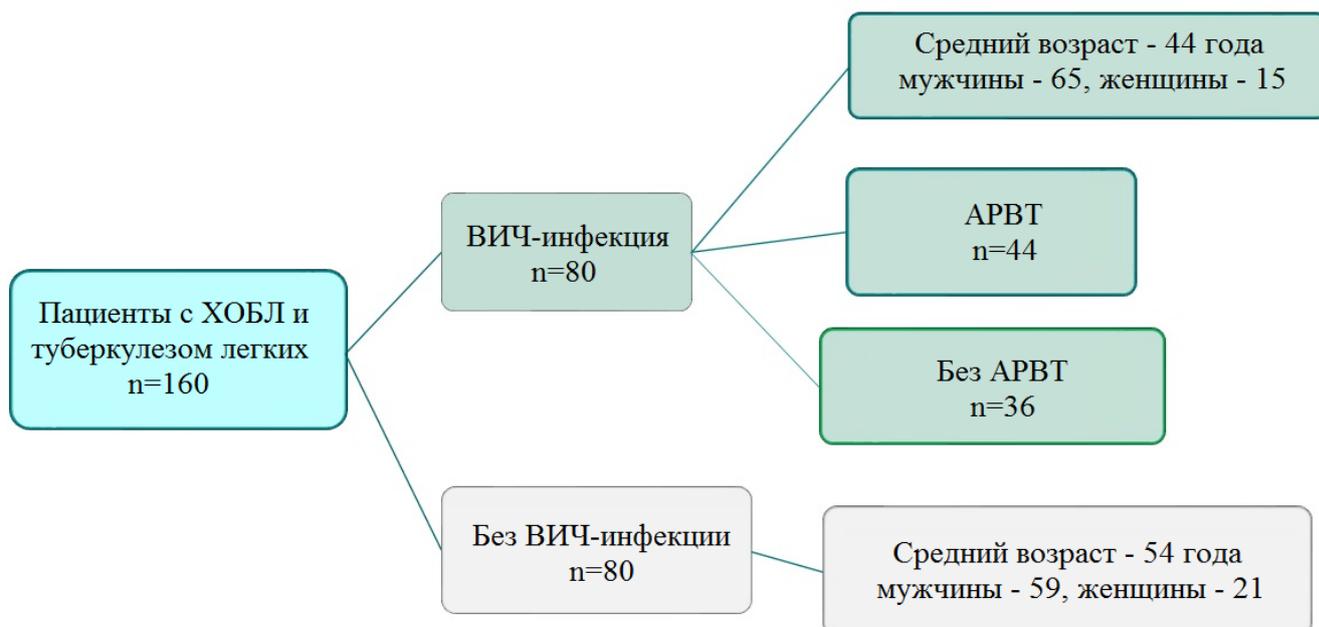


Рисунок 2 – Дизайн исследования.

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. Учитывая большой разброс по возрасту, для сравнения показателей степени тяжести сочетанного заболевания, мы распределяли пациентов на более молодых и старшего возраста: на тех, у кого ХОБЛ зарегистрирована до 50 лет («молодая» ХОБЛ) и тех, у которых ХОБЛ диагностирована в возрасте старше 50 лет («пожилая» ХОБЛ).

2.2 Материалы исследования

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 период исследования;
- наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, подписанное лично пациентом.

Критерии невключения для данного исследования были следующими:

- отказ пациента от исследования;
- пациенты с клинически 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;
- наличие у пациента МЛУ и ШЛУ.

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

Индекс курящего человека (ИКЧ) (в пачка/лет) определялся по формуле: количество сигарет в день умножали на число лет табакокурения и делили на 20.

У лихорадящих пациентов с целью исключения системного воспаления определяли прокальцитонин и NT-proBNP в сыворотке крови. Анализ проводили иммунохроматографическим методом с флуоресцентной детекцией на аппарате «RAMP Reader System» (Response Biomedical Corp., Канада).

Всем пациентам проведена оценка сопутствующих заболеваний на основании определения индекса коморбидности Чарлсона [75]. По сумме баллов определяли тяжесть сопутствующей патологии (Таблица 1).

Таблица 1 – Индекс коморбидности Чарлсона.

Число баллов	Факторы
1 балл	<p>Возраст 50-60 лет</p> <p>Инфаркт миокарда</p> <p>Сердечная недостаточность</p> <p>Периферическая сосудистая недостаточность</p> <p>Цереброваскулярные заболевания</p> <p>Деменция</p> <p>Хронические болезни легких</p> <p>Заболевания соединительной ткани</p> <p>Язвенные процессы</p> <p>Заболевания печени легкой степени</p> <p>Сахарный диабет</p>
2 балла	<p>Возраст 61-70 лет</p> <p>Гемиплегия</p> <p>Заболевания почек умеренной/тяжелой степени</p> <p>Сахарный диабет с поражением органов-мишеней</p> <p>Опухоли любой локализации</p>
3 балла	<p>Возраст 71-80 лет</p> <p>Заболевания печени умеренной/тяжелой степени</p>
4 балла	<p>Возраст 81-90 лет</p>
5 баллов	<p>Возраст старше 90 лет</p>
6 баллов	<p>Метастатические солидные опухоли</p> <p>СПИД</p>

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-х лет.

Режимы терапии за весь период госпитализации назначались на основании индивидуальных результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя. Подход к диагностике туберкулеза и лечению у ВИЧ-инфицированных лиц не отличался от такового у неинфицированных.

Нутритивный статус анализировали при помощи ИМТ. Низким считали показатель менее 18,5 кг/м², повышенным - более или равно 25 кг/м².

Всем пациентам выполнены: клинический и биохимический анализы крови, исследование уровня мочево́й кислоты и электролитов в крови, а также ЭКГ. В комплекс лабораторных исследований для выявления и подтверждения микобактерий туберкулеза включалось повторное микроскопическое исследование мокроты.

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). Оценка на отсутствие употребления психоактивных веществ подтверждалась анализами крови и мочи.

У ВИЧ-позитивных пациентов длительность заболевания составила в среднем около 7 лет и соответствовала стадии 4 Б. Кроме того, оценка тяжести инфекции проводилась на основании уровня CD4-лимфоцитов, вирусной нагрузки ВИЧ, наличия или отсутствия АРВТ в анамнезе, и другое.

Мы провели сравнение пациентов, получающих и не получающих АРВТ, по вирусной нагрузке и темпу увеличения CD4-клеток.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Оценка тяжести ХОБЛ

Оценка тяжести ХОБЛ проводилась на основании рекомендаций GOLD, предложенных в 2023 году. 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.

Оценка одышки по mMRC проводилась на основании формализованного опросника (Таблица 2) с установлением степени тяжести одышки.

Таблица 2 – Оценка одышки по шкале mMRC.

Степень	Тяжесть	Описание
0	нет	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке
1	легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму
2	средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе
3	тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности
4	очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь

Для оценки степени выраженности симптомов ХОБЛ в баллах применяли шкалу САТ на основании опроса пациентов.

При этом: низкая степень (от 0 до 10 баллов), средняя (от 11 до 20 баллов) и высокая (от 21 до 40 баллов).

Результаты теста оценивали по баллам:

баллы от 0 до 10 – незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента;

баллы от 11 до 20 – умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента;

баллы от 21 до 30 – сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента;

баллы от 31 до 40 - чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента.

Согласно рекомендациям GOLD, распределяли пациентов на разные группы следующим образом:

К группе «А» относили пациентов с баллами модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки mMRC 0-1, с баллами оценочного теста по ХОБЛ (САТ) меньше 10 и госпитализированных в предшествующем году.

К группе «В» - с баллами mMRC больше 2 и баллами САТ больше 10 и не имевших ни одного обострения или одно среднетяжелое обострение, не приведшее к госпитализации пациента.

К группе «Е» относили пациентов с двумя или более среднетяжелыми обострениями или с одним, или более обострениями, приведшими к госпитализации за последний год, независимо от баллов mMRC или САТ.

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 (УХ302 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. Мы сравнивали степень тяжести обструкции дыхательных путей по $ОФВ_1$ и индексу Генслера ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов.

Кроме того, проводили сравнение степени обструкции в разных возрастных группах у ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных пациентов, затем сравнение ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов разных возрастных групп между собой.

Пациенты были тщательно проинструктированы о порядке проведения спирометрии и обучены выполнению дыхательных маневров. Измерения проводили в положении сидя. 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 снижения индекса Генслера - отношения объема форсированного выдоха за 1-ую секунду ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) менее 0,70 после пробы с бронходилататором (сальбутамол 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 (Таблица 3). Пациенту перед началом ТШХ и после выполнения ТШХ необходимо выбрать одно из чисел, отражающее степень одышки, которую он испытывает. Отсутствие одышки соответствовало 0 баллам, максимальная одышка (невозможность продолжить тест) соответствовала 10 баллам. Этот показатель наряду с пройденной дистанцией (в метрах), показателями сатурации кислорода (%) и пульса (ударов в минуту) перед началом и в конце ходьбы фиксировались в отчете ТШХ.

Таблица 3 – Тяжесть одышки на основании шкалы Борга.

Баллы	Интенсивность нагрузки
0	одышка отсутствует
0,5	очень-очень легкая
1	очень легкая
2	легкая
3	умеренная
4	несколько тяжелая
5	тяжелая
6	тяжелая
7	очень тяжелая
8	очень тяжелая
9	очень-очень тяжелая
10	максимальная

2.3.2 Определение вирусной нагрузки

Диагноз ВИЧ-инфекции у всех 80 пациентов был подтвержден иммуноферментным анализом и иммуноблоттингом, стадии заболевания устанавливались на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования [29].

Количество CD4-лимфоцитов оценивалось с использованием моноклональных антител фирмы Verhing 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).

2.3.3 Методика бронхоскопии и правила забора материала

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 участников исследования, исходя из руководства Британского торакального общества (BTS) по диагностической гибкой бронхоскопии.

Во время бронхоскопии были осмотрены трахея и крупные бронхи (до сегментарных и субсегментарных бронхов включительно), взят аспират из бронхов и выполнен БАЛ. Материал этих биопсийных манипуляций использован для микробиологических и цитологических исследований.

Для анестезии применялся спрей 2% раствора лидокаина до 8 мл местно в гортань и слизистую оболочку носа, в трахею и бронхи. Бронхоскоп вводился через ноздрю или через рот, продвигался дистально в интересующий бронхолегочный сегмент, где, согласно рентгенологической картине, наблюдались аномальные изменения. При диффузном поражении паренхимы взятие БАЛ осуществляли из средней доли правого легкого или язычковых сегментов.

Для оптимального отбора проб последовательно порционно вводились аликвоты физиологического раствора, подогретого до 37 °С по 30-40 мл с последующей аспирацией каждой пробы. Каждая аликвота отсасывалась в отдельный шприц или ловушку. Общий максимальный объем вводимого

физиологического раствора составил в среднем 150 мл. Аспирированная жидкость, полученная в ходе процедуры БАЛ, собиралась в стерильные полипропиленовые пробирки объемом 50 мл и транспортировалась на льду в лабораторию, где образцы БАЛ обрабатывали в течение 2 часов после сбора. Для клеточного анализа отбиралось 5-10 мл.

Фибробронхоскопию (ФБС) проводили с помощью видеобронхоскопа Olympus EVIS EXTRA II (Япония). Эндобронхиальные фотографии выполнялись с помощью бронхоскопа MAF-TM.

2.3.4 Дифференциальный анализ БАЛ

Образцы БАЛ были получены в соответствии с международными руководствами по техническим аспектам БАЛ, опубликованных рабочей группой ERS в нескольких отчетах [39]. Премедикация проводилась подкожным введением 0,5-1,0 мл 1% раствора атропина сульфата.

В лаборатории обработка образца и выделение клеток выполняли путем центрифугирования с использованием центрифуги Thermo-Shandon Cytospin 3 в соответствии со стандартизированным протоколом и с использованием предварительно очищенных предметных стекол.

В течение семи минут при оборотах центрифуги 300×g после стерильной фильтрации (применяли клеточный фильтр Falcon® 70 мкм; Corning Inc., Нью-Йорк). Затем клетки промывали дважды с использованием физиологического раствора с фосфатным буфером (PBS) и центрифугировали в течение 5 мин при оборотах центрифуги 300×g. Жизнеспособность и общее количество неэпителиальных клеток (цитоз) в 1 мл определяли методом исключения трипанового синего.

Дифференциальный подсчет клеток общего БАЛ был выполнен, следующим образом: изолированную суспензию помещали на многолуночное предметное стекло микроскопа (Miltitest Слайд, 8 лунок; MP Biomedicals, LLC, Санта-Ана, Калифорния), покрытое фильтровальной бумагой Whatman 50. Клетки

оставляли на поверхности предметного стекла на ночь и затем окрашивали их с использованием набора красителей Rapidiff в соответствии с рекомендациями производителя. Всего вручную подсчитывали 300-400 клеток с помощью световой микроскопии (Zeiss Axioskop 2) на одном предметном стекле. Клетки были классифицированы в соответствии с их морфологией.

2.3.5 Оценка степени эндобронхита при бронхоскопии

Мы определяли степень активности эндобронхита согласно классификации Лемуана (1965 г.) [83] в модификации Г.И. Лукомского и соавторов (2021 г.) [36]:

I степень: гиперемия слизистой оболочки, отсутствует визуально определяемый отек; бронхиальный секрет прозрачный, слизистого характера, в небольшом количестве;

II степень: выраженный отек слизистой оболочки, гиперемия может отсутствовать; бронхиальный секрет обильный, слизистого характера;

III степень: сочетание гиперемии и отека слизистой оболочки; бронхиальный секрет, даже в небольшом количестве, имеет гнойный характер.

Кроме того, поражение классифицировали по распространенности воспалительного процесса:

Локальное - поражение ограничено сегментарным или долевым бронхом.

Распространенное - поражение охватывает несколько бронхов, но не выходит за пределы одной доли.

Диффузное - поражение затрагивает все бронхи на одной стороне.

Одностороннее или двустороннее - поражение определяли по вовлечению одной или обеих сторон бронхиального дерева.

Также при бронхоскопии определяли наличие или отсутствие рубцовых изменений в бронхах.

На основании полученных данных эндобронхиальный туберкулез разделяли на семь подтипов (Таблица 4).

Таблица 4 – Подтипы эндобронхиального туберкулеза.

Подтипы	Бронхоскопические особенности
Неспецифический бронхит	слегка отечная и/или гиперемированная слизистая оболочка
Отечно-гиперемический	сильно отечная и гиперемированная поверхность слизистой оболочки
Активное казеозирование	отечная и гиперемированная слизистая оболочка трахеобронхов, покрытая большим количеством беловатого творожистого материала, обычно сужение просвета
Гранулированный	сильно воспаленная слизистая оболочка с рассеянными рисовидными узелками на поверхности
Опухолевидный	эндобронхиальное образование, поверхность которого часто покрыта казеозным материалом и может полностью закупоривать просвет бронха
Язвенный	изъязвление слизистой оболочки трахеи и бронхов
Фибростенозный	трахеобронхиальное сужение просвета бронхов вследствие фиброза

2.4 Методы статистической обработки

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 описания и сравнений использовался непараметрический подход. Описание количественных данных проводится в виде медианы и верхнего и

нижнего квартиля в форме $Me [Q1; Q3]$, где Me - значение медианы параметра, $Q1$ – значение нижнего квартиля (или 25-того перцентиля), $Q3$ - значение верхнего квартиля (или 75-того перцентиля). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений, а также 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 независимых групп применяли критерий Манна-Уитни, трех независимых групп применялся критерий Краскера-Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий при сравнении трех групп, а также при сравнении двух групп поиск межгрупповых различий проводился с помощью критерия Манна-Уитни для двух независимых групп. Нулевая гипотеза заключалась в отсутствие различий распределения признака между группами. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ в однократных сравнениях и $0,017$ в попарных с учетом поправки Бонферрони.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клиническая характеристика пациентов

В текущую госпитализацию все пациенты поступили с ухудшением общего состояния. Включенные пациенты были распределены по группам и сравнивались по полу, возрасту и наличию сопутствующей патологии (Таблица 5).

Таблица 5 – 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)	-

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.

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 отмечено.

Согласно имеющимся данным, также регистрируются сопутствующие заболевания пищеварительной системы (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, цирроз печени), мочеполовой системы (хронический цистит, хронический простатит, эрозия шейки матки), кожи (псориаз, отрубевидный лишай, аллергический дерматит, пиодермия), нервной системы (энцефалопатия). В нашем исследовании вышеуказанная патология встречалась у 0-1 пациента из каждой группы, и мы не проводили сравнение групп по этим характеристикам.

Количество обострений ХОБЛ была выше у ВИЧ-позитивных пациентов (18,7% против 6,2%). 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 принимали только 55,2% пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией.

Возраст и индекс массы тела (ИМТ) ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких представлены на Рисунке 3.

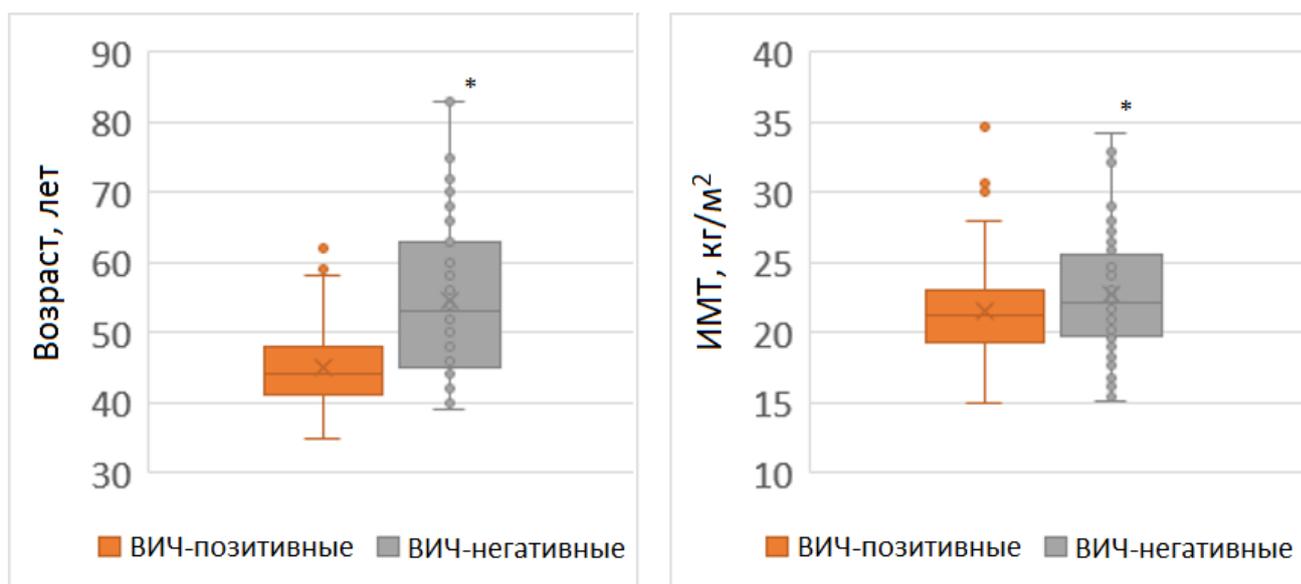


Рисунок 3 – Возраст и ИМТ в группах ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов (Ме [1Q; 3Q], max, min). Различия статистически значимы (* - $p < 0,05$).

Как видно из Рисунка 3, ВИЧ-позитивные и ВИЧ-негативные пациенты значительно 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 не зарегистрировано. Все пациенты были курильщиками, имели ИКЧ более 10 пачка/лет. Эмфизема легких и локальный пневмофиброз чаще наблюдались у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Проведенные исследования показали высокую распространенность снижения массы тела (11 из каждых 100 пациентов в год) среди амбулаторных

больных, получающих АРВТ. У ВИЧ-инфицированных женщин, получающих АРВТ в городской поликлинике в Танзании, распространенность синдрома истощения составила 22,1% [183]. В исследовании когорты «Питание для здорового образа жизни» продемонстрировано 33,6% случаев снижения массы тела несмотря на то, что уровень CD4 составлял 200 клеток/мм³ (или более) в 70% случаев и 500 клеток/мм³ в 24% случаев, соответственно [183].

Palenisek J. и соавт. [147] сообщили, что у 66,1% случаев наблюдаемых больных ВИЧ-инфекцией со снижением массы тела исходная вирусная нагрузка составляла менее 400 копий/мл. Эти данные позволяют предположить, что снижение массы тела не связано исключительно с иммунодефицитом или вирусной нагрузкой, и доля пациентов со снижением массы тела остается высокой, несмотря на АРВТ [15]. Степень потери массы тела независимо связана со смертностью [30]. В результате исследований обнаружено, что смерть наступала в случае, если доля масса тела была менее 66% от идеальной [30, 156].

Сравнение лабораторных параметров у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных пациентов представлено в Таблице 6.

Таблица 6 – Клинико-лабораторные показатели у исследуемых групп.

Показатели	ВИЧ-негативные (n=80)	ВИЧ-позитивные (n=80)	p
Гемоглобин, г/л	161	136	<0,05
Эритроциты, млн	5,4	4,21	<0,05
Лейкоциты, тыс.	12,1	14,3	<0,005
Общий билирубин, мкмоль/л	26,1	33,6	<0,001
АЛТ, МЕ/л	22	47	<0,001
АСТ, МЕ/л	42	58	<0,005
С-реактивный белок, мг/л	9,3	18,5	<0,01
NT-proBNP, пг/мл	336	389	<0,05
Прокальцитонин, нг/мл	0,01	0,06	<0,05

Согласно полученным данным у ВИЧ-положительных 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 (22 и 47 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-положительных 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.

3.2 Исследование тяжести ХОБЛ по оценочным тестам

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 (Таблица 7).

Таблица 7 – Выраженность одышки у ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких среди пациентов разных возрастных групп, n (%; 95%ДИ).

mMRC, баллы	Группа пациентов старше 50 лет (n=49)	Группа пациентов моложе 50 лет (n=31)	p
1	1 (2; 0-11)	4 (12,9; 2-21)	<0,05
2	28 (57,1; 45-72)	18 (58; 47-79)	>0,05
3	18 (36,7; 23-49)	9 (29; 16-47)	<0,05
4	2 (4; 1-14)	0 (0; 0-11)	<0,05

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 ($p < 0,05$).

Далее сравнивали степень выраженности одышки в группах ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов (Таблица 8).

Таблица 8 – Оценка степени одышки у всех ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов по шкале mMRC, n (%).

Шкала mMRC, баллы	ВИЧ-негативные пациенты (n=80)	ВИЧ-позитивные пациенты (n=80)	p
1	3 (4)	0 (0)	<0,001
2	49 (61)	17 (21)	
3	26 (33)	56 (70)	
4	2 (3)	7 (9)	

У ВИЧ-позитивных пациентов по всем степеням одышка по сравнению с ВИЧ-негативными была статистически значимо более выраженной ($p < 0,001$).

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%)).

Далее мы сравнивали выраженность одышки в двух возрастных группах у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов.

В Таблице 9 представлены данные выраженности одышки в возрастной группе моложе 50 лет.

Таблица 9 – Выраженность одышки по шкале mMRC у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов с ХОБЛ моложе 50 лет, n (%; 95%ДИ).

Шкала mMRC, баллы	ВИЧ-отрицательные пациенты (n=31)	ВИЧ-положительные пациенты (n=66)	p
1	2 (6; 1-21)	0 (0; 0-6)	<0,001
2	20 (65; 47-79)	16 (24; 16-36)	
3	9 (29; 16-47)	45 (68; 56-78)	
4	0 (0; 0-11)	5 (8; 3-17)	

Согласно полученным данным, у большинства пациентов в возрасте до 50 лет - 68% (95%ДИ 56-78%) ВИЧ-положительных пациентов наблюдалась более выраженная одышка (mMRC - 3), чем у ВИЧ-отрицательных (29%). У 8% ВИЧ-положительных - 4 балла и 0% у ВИЧ-отрицательных.

У ВИЧ-отрицательных пациентов одышка была умеренной (mMRC - 2), 65% (95%ДИ 47-79%) и 6% - 1 балл. Таким образом, в возрасте до 50 лет наличие ВИЧ-инфекции существенно отягощает течение ХОБЛ.

Сравнение степени выраженности одышки у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов старше 50 лет приведено в Таблице 10.

Таблица 10 – Выраженность одышки по mMRC у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом старше 50 лет, n (%; 95%ДИ).

Шкала mMRC, баллы	ВИЧ-отрицательные пациенты (n=49)	ВИЧ-положительные пациенты (n=14)	p
1	1 (2; 0-11)	0 (0; 0-22)	<0,001
2	29 (59; 45-72)	1 (7; 0-31)	
3	17 (35; 23-49)	11 (79; 52-92)	
4	2 (4; 1-14)	2 (14; 3-40)	

Согласно полученным данным в подгруппе старше 50 лет степень выраженности одышки выше у ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с ВИЧ-негативными ($p < 0,001$). У большинства - 79% (95%ДИ 52-92%) ВИЧ-положительных пациентов одышка по mMRC - 3 балла. У 59% ВИЧ-негативных пациентов отмечалась умеренная одышка (mMRC - 2). Таким образом, и в этой подгруппе наличие ВИЧ-инфекции усугубляет течение ХОБЛ.

В ретроспективном когортном исследовании показана ускоренная потеря функции легких у южноафриканских золотодобытчиков, пролеченных от туберкулеза [71]. Потеря ОФВ₁ составила в среднем 40,3 мл/год, а ФЖЕЛ - 42,7 мл/год, с коррекцией на возраст, рост, наличие силикоза, стаж работы, курение и другие респираторные заболевания. Ухудшение легочной функции было выше среди лиц с более тяжелыми клиническими проявлениями туберкулеза. Одышка встречалась в 2 раза чаще при туберкулезе (ОШ - 2,20).

Интересно отметить, что обструкция дыхательных путей была более выраженной у пациентов с минимальными рентгенологическими изменениями. Это свидетельствует о том, что основным патогенетическим механизмом обструкции дыхательных путей является хроническое воспаление, а не фиброз.

Визель А.А. с соавт. выделяют три формы бронхообструктивного синдрома, связанного с туберкулезом легких: паратуберкулезный, метатуберкулезный и посттуберкулезный (возникающий после перенесенного туберкулеза легких на фоне остаточных изменений после перенесенного туберкулеза). Среди факторов, оказывающих наиболее существенное влияние на механику дыхания, были выделены морфологические изменения легочной ткани (фиброз, массивная инфильтрация, гематогенный характер процесса, плевропультмональные спайки), тесно связанные с клинической формой туберкулеза легких [12].

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

В первую очередь мы сравнили степень выраженности симптомов ХОБЛ у ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом различных возрастных групп (старше 50 лет и моложе 50 лет) (Таблица 11).

Таблица 11 – Выраженность симптомов ХОБЛ в группах ВИЧ-негативных пациентов в различных возрастных группах, n (%; 95%ДИ).

САТ-тест, степень	Группа пациентов старше 50 лет (n=49)	Группа пациентов моложе 50 лет (n=31)	p
1	28 (57; 43-70)	19 (61; 44-76)	0,886
2	11 (22; 13-36)	7 (23; 11-40)	
3	10 (20; 11-34)	5 (16; 7-33)	
САТ, баллы (Me, [Q1; Q3])	8 [8; 17]	8 [7; 16,5]	0,206

Как видно из таблицы 11, группы ВИЧ-негативных пациентов различных возрастных групп (старше и моложе 50 лет) не имели статистически значимых различий по значению и по степени выраженности симптомов по САТ ($p > 0,05$).

В дальнейшем сравнивали степень выраженности симптомов ХОБЛ у ВИЧ-положительных пациентов в различных возрастных группах (моложе и старше 50 лет) (Таблица 12).

Таблица 12 – Выраженность симптомов ХОБЛ в группах ВИЧ-положительных пациентов среди пациентов моложе 50 лет и старше 50 лет, n (%; 95%ДИ).

САТ-тест, степень	Группа пациентов старше 50 лет (n=14)	Группа пациентов моложе 50 лет (n=66)	p
1	4 (29; 12-55)	24 (36; 26-48)	0,595
2	9 (64; 39-84)	33 (50; 38-62)	
3	1 (7; 0-31)	9 (14; 7-24)	
САТ, баллы (Me, [Q1; Q3])	17 [11; 17]	16 [8; 17]	0,515

Как видно из Таблицы 12, группы ВИЧ-положительных пациентов (старше 50 лет и моложе 50 лет) не имели статистически значимых различий как по значению САТ, так и по степени выраженности симптомов по САТ ($p > 0,05$).

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

В работе мы проанализировали степень выраженности ХОБЛ по шкале САТ в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ, и туберкулезом легких (Таблица 13).

Таблица 13 – Выраженность симптомов ХОБЛ по САТ в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов, n (%; 95%ДИ).

САТ, баллы	ВИЧ-негативные пациенты (n=80)	ВИЧ-положительные пациенты (n=80)	p
САТ-1 (низкий балл) до 10	47 (59; 48-69)	28 (35; 25-46)	<0,001
САТ-2 (средний) 11-20 баллов	18 (23; 15-33)	42 (53; 42-63)	
САТ-3 (высокий) более 20 баллов	15 (19; 12-29)	10 (13; 7-22)	

Согласно полученным данным, выраженность симптомов ХОБЛ (САТ-2, средняя степень) у ВИЧ-положительных 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-положительными.

Также нами проводилось сравнение тяжести симптомов ХОБЛ по САТ-тесту у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов в возрастных группах моложе 50 лет и старше 50 лет. В Таблице 14 представлены данные по выраженности симптомов ХОБЛ по САТ у пациентов моложе 50 лет.

Таблица 14 – Выраженность симптомов ХОБЛ по САТ-тесту в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов в возрасте до 50 лет, n (%; 95%ДИ).

Степень САТ	ВИЧ-отрицательные пациенты (n=31)	ВИЧ-положительные пациенты (n=66)	p
1	19 (61; 44-76)	24 (36; 26-48)	0,032
2	7 (23; 11-40)	33 (50; 38-62)	
3	5 (16; 7-33)	9 (14; 7-24)	
САТ, баллы (Me, [Q1; Q3])	8 [7; 17]	16 [8; 17]	0,057

У ВИЧ-положительных пациентов моложе 50 лет симптомы ХОБЛ были более выражены. Так у 33 (50%) ВИЧ-положительных больных (95%ДИ 38-62%) отмечены симптомы ХОБЛ средней выраженности, а у 19 (61%) (95%ДИ 44-76%) ВИЧ-отрицательных пациентов - низкая выраженность симптомов (p=0,032).

В Таблице 15 приводятся результаты САТ-теста у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов старше 50 лет.

Таблица 15 – Выраженность симптомов ХОБЛ в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов в возрасте старше 50 лет, n (%; 95%ДИ).

Степень САТ	ВИЧ-отрицательные пациенты (n=49)	ВИЧ-положительные пациенты (n=14)	p
1	28 (57; 43-70)	4 (29; 12-55)	0,012
2	11 (22; 13-36)	9 (64; 39-84)	
3	10 (20; 11-34)	1 (7; 0-31)	

В группе ВИЧ-положительных пациентов старше 50 лет отмечена более выраженная степень тяжести ХОБЛ ($p < 0,01$), чем в группе ВИЧ-отрицательных. Выраженность симптомов ХОБЛ у лиц старше 50 лет наблюдались у 9 (64%) пациентов с ВИЧ (95%ДИ 39–84%); а у 28 (57%) (95%ДИ 43-70%) ВИЧ-отрицательных пациентов с ХОБЛ отмечен низкий уровень (1 степень) выраженности симптомов ($p = 0,012$). Третья степень по САТ в группе ВИЧ-отрицательных наблюдалась из-за наличия сопутствующих заболеваний у пациентов старшего возраста. Полученные результаты доказывают, что более выраженные симптомы ХОБЛ по сумме баллов САТ наблюдаются у ВИЧ-положительных пациентов.

В дальнейшем мы проводили оценку тяжести ХОБЛ по шкале GOLD (2023г.). Сначала проанализировали по возрастным группам ВИЧ-отрицательных пациентов (Таблица 16).

Таблица 16 – Степень тяжести ХОБЛ (по GOLD) в группах ВИЧ-отрицательных пациентов разного возраста, n (%; 95%ДИ).

Тяжесть ХОБЛ	Группа пациентов старше 50 лет (n=49)	Группа пациентов моложе 50 лет (n=31)	p
А	21 (43; 30-57)	14 (45; 29-62)	0,751
В	15 (31; 20-45)	11 (35; 21-53)	
Е	13 (27; 16-40)	6 (19; 9-36)	

У ВИЧ-отрицательных 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 в разных возрастных группах (по GOLD) у ВИЧ-положительных пациентов (Таблица 17).

Таблица 17 – Степень тяжести ХОБЛ (по GOLD) у ВИЧ-положительных пациентов разных возрастных групп, n (%; 95%ДИ).

Тяжесть ХОБЛ	Группа пациентов старше 50 лет (n=14)	Группа пациентов моложе 50 лет (n=66)	p
А	1 (7; 0-31)	12 (18; 11-29)	<0,05
В	8 (57; 33-79)	30 (45; 34-57)	<0,05
Е	5 (36; 16-61)	24 (36; 26-48)	>0,05

Как видно из Таблицы 17, тяжесть ХОБЛ «А» более выражена у пациентов молодого возраста, а «В и Е» у пациентов старшего возраста, что вероятно связано с прогрессированием ХОБЛ у лиц старшего возраста.

В продолжение мы сравнивали обе исследуемые группы независимо от возраста (Таблица 18).

Таблица 18 – Степень тяжести ХОБЛ по GOLD в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов, n (%; 95%ДИ).

GOLD, степень	ВИЧ-негативные пациенты (n=80)	ВИЧ-положительные пациенты (n=80)	p
А	35 (44; 33-55)	13 (16; 10-26)	0,001
В	26 (33; 23-43)	38 (48; 37-58)	
Е	19 (24; 16-34)	29 (36; 27-47)	

Согласно Таблице 18, степень тяжести ХОБЛ по GOLD была значимо выше у ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с ВИЧ-негативными лицами общей выборки (p=0,001): класс В - у 38 (48%) (95%ДИ 37-58%) ВИЧ-положительных пациентов; класс А - у 35 (44%) (95%ДИ 33-55%) ВИЧ-негативных лиц.

Сравнение степени тяжести ХОБЛ по GOLD у пациентов моложе 50 лет у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов приводится в Таблице 19.

Таблица 19 – Степень тяжести ХОБЛ по GOLD в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов среди пациентов моложе 50 лет, n (%; 95%ДИ).

Степень	ВИЧ-отрицательные (n=31)	ВИЧ-положительные (n=66)	p
А	14 (45; 29-62)	12 (18; 11-29)	0,017
В	11 (35; 21-53)	30 (45; 34-57)	
Е	6 (19; 9-36)	24 (36; 26-48)	

Согласно полученным данным, у 30 (45%, (95%ДИ 34-57%)) ВИЧ-положительных 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-отрицательных пациентов. У ВИЧ-отрицательных пациентов у 14 (45 %) (95%ДИ 29-62%) - класс А (p=0,017), то есть степень тяжести симптомов ХОБЛ в 1,5 раза ниже, чем у ВИЧ-положительных.

В дальнейшем мы проводили сравнение степени тяжести симптомов ХОБЛ в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов (по GOLD) среди пациентов старше 50 лет (Таблице 20).

Таблица 20 – Тяжесть симптомов ХОБЛ в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов (по GOLD) среди пациентов старше 50 лет, n (%).

Тяжесть по GOLD	ВИЧ-отрицательные пациенты (n=49)	ВИЧ-положительные пациенты (n=14)	p
А	21 (43)	1 (7)	0,041
В	15 (31)	8 (57)	
Е	13 (27)	5 (36)	

И в этой группе ВИЧ-положительных пациентов старшего возраста в 93% случаев степень тяжести ХОБЛ по GOLD соответствовала классу В и Е, что выше по сравнению с 58% ВИЧ-отрицательных пациентов, у которых наиболее часто 43% по сравнению с 7% (ВИЧ-положительные) наблюдалась более легкая степень тяжести ХОБЛ по классу А (p=0,041).

На основании исследования степени тяжести ХОБЛ мы пришли к заключению, что наличие ВИЧ-инфекции значительно усугубляет тяжесть течения сочетанной патологии и дыхательную недостаточность.

В популяционном исследовании Hwang Y.I. оценивали связь между рентгенологическими изменениями при туберкулезе и обструкцией дыхательных путей [108]. Обструкция дыхательных путей определялась по критериям GOLD. Обструктивные нарушения легочной вентиляции выявлены у 26,3% пациентов с наличием изменений на рентгенограмме легких. Частота выявления была значительно выше, чем у пациентов без изменений на рентгенограмме легких. Нескорректированное отношение шансов (ОШ) для обструкции дыхательных путей на основании рентгенологических изменений составило 3,79 (95%ДИ 2,54-5,64), а с поправкой на курение оно было более 3,12. Пациенты с рентгенологическими изменениями соответствовали более высоким стадиям GOLD. Это объясняется большей потерей легочной функции у пациентов с туберкулезом с рентгенологическими изменениями.

Ross J. с соавт. показали быстрое снижение показателей легочной функции у южноафриканских золотодобытчиков, переносивших туберкулез легких. Средняя потеря ОФВ₁ составила 40,3 мл/год после корректировки на возраст, рост, исходную функцию легких, стаж работы, курение, наличие силикоза и других заболеваний легких [157]. Интересно, что обструкция воздушного потока происходила в основном у пациентов с минимальными рентгенологическими изменениями, что указывает на то, что механизм обструкции воздушного потока – это хроническое воспаление дыхательных путей, а не фиброз дыхательных путей, наблюдаемый при поздних рентгенологических поражениях.

3.3 Диагностика туберкулезного эндобронхита при бронхоскопии

При изучении форм туберкулезного эндобронхита нами получены следующие результаты (Таблица 21).

Таблица 21 – Частота эндобронхиального туберкулеза при эндоскопии в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов, n (%; 95%ДИ).

Подтип эндобронхита	ВИЧ-негативные пациенты (n=80)	ВИЧ-позитивные пациенты (n=80)	p
Неспецифический бронхитический	11 (14; 9-27)	1 (1; 0-8)	<0,001
Отечно-гиперемированный	51 (64; 52-74)	35 (44; 24-63)	<0,005
Опухолевидный	4 (5; 2-13)	1 (1; 0-8)	0,367
Гранулированный	3 (4; 1-11)	18 (23; 11-28)	<0,005
Казеозный	8 (10; 5-19)	10 (16; 9-27)	0,349
Язвенный	2 (3; 0-10)	11 (14; 9-27)	<0,005
Фибростенозный	1 (1; 0-8)	4 (5; 2-13)	0,367

У ВИЧ-инфицированных неспецифический бронхитический эндобронхит составил 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% ($p < 0,05$), язвенный туберкулез бронхов - 14% против 3% ($p < 0,05$).

Была изучена частота выявления разных форм туберкулеза бронхов в подгруппах пациентов с эндоскопически выявленным туберкулезом бронхов. Установлено, что в подгруппе ВИЧ-позитивных пациентов чаще наблюдалась свищевая форма туберкулеза бронхов - 23 (40,4%), чем в подгруппе ВИЧ-негативных [34, 42]. Язвенная форма туберкулеза бронхов чаще встречалась у пациентов подгруппы ВИЧ-негативных. Всем больным в подгруппах с эндоскопически визуализированным туберкулезом бронхов выполнялась биопсия из зоны поражения в бронхах для микробиологической и морфологической верификации. Морфологическая верификация туберкулеза бронхов в подгруппе ВИЧ-позитивных получена у 35/57 (61,4%) пациентов: при инфильтративной форме у 10/27 (37%), при язвенной форме у 3/7 (42,9%), при свищевой у 22/23 (95,6%). В группе ВИЧ-негативных у 91/138 (65,9%) больного: при

инфильтративной форме у 48/94 (51,0%), при язвенной форме - у 23/24 (95,8%), при свищевой - у 20/20 (100%). Как видно из этих данных, наиболее часто морфологические изменения, характерные для туберкулеза, в обеих подгруппах были получены при свищевой форме туберкулеза (бронходулярные свищи). При язвенной и инфильтративной форме туберкулеза бронхов частота выявления характерной морфологической картины была выше в подгруппе ВИЧ-негативных, но статистически значимой разницы между подгруппами не получено.

В дальнейшем мы анализировали выявление типов перенесенного эндобронхиального туберкулеза в различных группах пациентов (Рисунок 4).

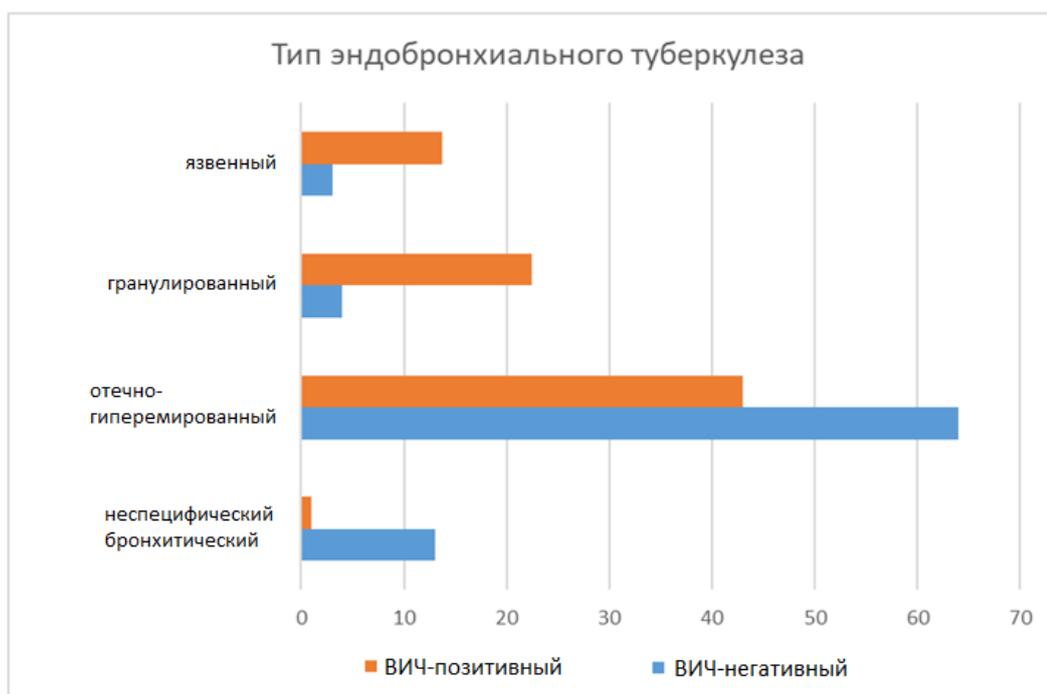


Рисунок 4 – Частота выявляемости типов эндобронхиального туберкулеза у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом, %.

Как видно из Рисунка 4, у ВИЧ-позитивных пациентов статистически значимо чаще встречался гранулированный и язвенный эндобронхит, а у ВИЧ-негативных - неспецифический бронхитический и отечно-гиперемированный.

В исследовании мы проводили сравнение степени выраженности эндобронхита и наличие рубцовых изменений у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов (Таблица 22).

Таблица 22 – Степень эндобронхита в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ, и туберкулезом легких, n (%; 95%ДИ).

Степень эндобронхита	ВИЧ-негативные пациенты (n=80)	ВИЧ-положительные пациенты (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

Как видно из Таблицы 22, в группе ВИЧ-положительных 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-ьей 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.

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.

3.4 Анализ бронхиальной обструкции по данным спирометрии

Мы сравнили степень тяжести обструкции дыхательных путей по объему форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких (Таблица 23).

Таблица 23 – Степень тяжести бронхиальной обструкции у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов по показателю ОФВ₁, n (%; 95%ДИ).

Степень тяжести	ВИЧ-отрицательные пациенты (n=80)	ВИЧ-положительные пациенты (n=80)	p
1 степень	17 (21; 14-31)	14 (17,5; 12-29)	>0,05
2 степень	44 (55; 44-67)	51 (63,7; 48-70)	<0,05
3 степень	14 (18; 11-27)	12 (18; 11-27)	>0,05
4 степень	4 (5; 2-12)	3 (4; 1-10)	>0,05

Как видно из представленных результатов, в обеих группах обструкция умеренной (2-ой) степени наблюдалась у максимального количества пациентов. Однако степень тяжести обструкции дыхательных путей по ОФВ₁ умеренной степени статистически значимо выше в группе ВИЧ-положительных пациентов. Тяжелая и крайне-тяжелая (3-ья и 4-ая) степени обструкции в обеих подгруппах статистически значимо не отличались.

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-отрицательных пациентов (Таблица 24).

Таблица 24 – Параметры спирометрии в группах ВИЧ-отрицательных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких моложе и старше 50 лет, Me [Q1-Q3].

Параметр	ВИЧ-отрицательные пациенты (n=49)	ВИЧ-положительные пациенты (n=31)	p
ОФВ ₁ , л	1,86 [1,52; 2,41]	2,31 [1,73; 2,77]	0,077
ОФВ ₁ , %	59,09 [51,82; 75,65]	63,16 [55,14; 74,56]	0,496
Индекс Генслера	60,75 [52,48; 64,76]	64,65 [62,61; 67,33]	0,005

Как видно из Таблицы 24, статистически значимых различий по среднему показателю ОФВ₁ в абсолютных (литры) и относительных значениях (% от

должного) 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 (Таблица 25).

Таблица 25 – Показатели спирометрии у ВИЧ-позитивных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких в подгруппах моложе 50 лет и старше 50 лет, Ме [Q1-Q3].

Показатель	Группа пациентов старше 50 лет (n=14)	Группа пациентов моложе 50 лет (n=66)	p
ОФВ ₁ , л	2,07 [1,45; 2,59]	2,185 [1,53; 2,61]	0,644
ОФВ ₁ , %	66,13 [58,62; 75,88]	64,47 [52,59; 75,21]	0,879
Индекс Генслера	59,14 [51,45; 61,65]	61,78 [55,48; 66,70]	0,070

Как видно из Таблицы 25, статистически значимой разницы среднего показателя ОФВ₁ в абсолютных значениях (литры) и относительных значениях (% от должного) 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 (Таблица 26).

Таблица 26 – Показатели спирометрии у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом в возрасте моложе 50 лет, Ме [Q1-Q3].

Показатель	ВИЧ-негативные пациенты (n=31)	ВИЧ-позитивные пациенты (n=66)	p
ОФВ ₁ , л	2,31 [1,73; 2,77]	2,19 [1,53; 2,61]	0,462
ОФВ ₁ , %	63,16 [55,14; 74,56]	64,47 [52,59; 75,21]	0,911
Индекс Генслера	64,65 [62,61; 67,33]	61,78 [55,48; 66,70]	0,0495

Как видно из Таблицы 26, статистически значимых различий по среднему показателю $ОФВ_1$ в абсолютных значениях (литры) и относительных значениях (% от должного) не наблюдалось. Индекс Генслера в группе ВИЧ-положительных пациентов был статистически значимо ниже, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов. Это свидетельствует о более выраженных обструктивных нарушениях у ВИЧ-положительных пациентов моложе 50 лет.

С целью сравнения влияния ВИЧ-инфекции в работе также оценивались показатели спирометрии ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов в возрасте старше 50 лет (Таблица 27).

Таблица 27 – Анализ параметров спирометрии в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов в возрастной группе старше 50 лет, Ме [Q1-Q3].

Параметр	ВИЧ-отрицательные пациенты (n=49)	ВИЧ-положительные пациенты (n=14)	p
$ОФВ_1$, л	1,86 [1,52; 2,41]	2,07 [1,45; 2,59]	0,791
$ОФВ_1$, %	59,09 [51,82; 75,65]	66,13 [58,62; 75,88]	0,585
Индекс Генслера	60,75 [52,48; 64,76]	59,14 [51,45; 61,65]	0,294

В группе пациентов старшего возраста статистически значимых различий по параметрам легочной функции не выявлено. У ВИЧ-отрицательных 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 статистически значимы. По среднему значению $ОФВ_1$ пациенты существенно не различались. Вероятно, на этот параметр оказывает влияние показатель ФЖЕЛ.

Таким образом, в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных 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-положительных он был существенно ниже. Это свидетельствует о том, что

тяжесть обструктивных нарушений дыхательных путей преобладает у ВИЧ-инфицированных пациентов.

3.5 Результаты исследования БАЛ

Мы проводили сравнительную оценку цитоза (общего количества неэпителиальных клеток) БАЛ, содержания нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и макрофагов в жидкости БАЛ в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов (Таблица 28).

Таблица 28 – Цитология БАЛ у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких, Ме [Q1-Q3].

Параметр	ВИЧ-негативные пациенты (n=80)	ВИЧ-положительные пациенты (n=80)	p
Цитоз в 1 мл, тыс.	7,36 [6,19; 10,50]	5,71 [4,39; 7,49]	<0,001
Нейтрофилы, %	85,5 [68,75; 92,28]	79 [59,50; 89,78]	0,038
Эозинофилы, %	0,5 [0; 1]	1 [0; 1,85]	0,071
Лимфоциты, %	1 [0,68; 1,13]	1 [0,8; 2,0]	0,139
Макрофаги, %	12 [6,0; 28,5]	20 [8,75; 37,25]	<0,05

Как видно из Таблицы 28, по относительному содержанию эозинофилов, и лимфоцитов в БАЛ группы ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких существенно не отличались ($p > 0,05$). Однако у ВИЧ-положительных 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 – 79,0 [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-положительных с угнетением иммунитета, а у ВИЧ-негативных - с большей воспалительной реакцией.

Ряд авторов показали снижение ОФВ₁ в среднем на 35,8 мл/год у людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, по сравнению со снижением на 23,6 мл/год у ВИЧ-неинфицированных ($p=0,135$). При анализе подгрупп людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, РНК более 75000 копий/мл имели значимо большее ежегодное снижение ОФВ₁ (99,1 мл/год), чем ВИЧ-неинфицированные люди (23,5 мл/год). Эти результаты не были воспроизведены, поскольку большинство исследований, сравнивающих эти две популяции, были поперечными и лишь небольшая часть участников имела высокий уровень вируса. Однако недавние исследования, проведенные среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, показали снижение ОФВ₁ на 62 мл/год [13] и в диапазоне от 22,2 до 32,9 мл/год в зависимости от исходного статуса курения и времени начала АРВТ [126], что сопоставимо с данными у пациентов с ХОБЛ, не инфицированными ВИЧ.

С диагностической целью было исследовано 247 образцов, 173 (70%) образца были получены с помощью ТББ, а 161 (65,2%) образца - при БАЛ. В 92,3% (228) случаев выявлена инфекционная причина, в 13 (5,3%) - доброкачественная неоплазия и 6 (2,4%) - злокачественная неоплазия. Наиболее частой инфекцией была грибковая - у 57,5% (131/228), затем бактериальная - у 18,9% (43/228), микобактериальная - у 16,2% (37/228) и вирусная - у 7,5% (17/228). *Pneumocystis jirovecii* была идентифицирована в 91,6% (107), за которым следовал *M. tuberculosis complex* в 93,8% [32]. БАЛ был лучшим методом для идентификации микобактерий (94,6% против 32,4%; $p<0,001$) и вирусов (70,6% против 35,3%; $p=0,001$), за исключением цитомегаловируса.

Относительно выявления цитомегаловируса ТББ идентифицировала все случаи инфекции цитомегаловируса, и только 1/6 были изолированы через БАЛ. Относительно определения грибковой инфекции ТББ показала лучшие результаты, чем БАЛ (87,0% против 67,2%; $p<0,001$). Относительно определения бактерий между обоими методами не было никакой разницы, за исключением выявления *Escherichia coli* (грамотрицательные Enterobacteriaceae), для которой ТББ была лучше (82,4% против 52,9%; $p<0,001$). ТББ была единственным методом, который привел к диагностике неоплазии. Общее соответствие между

ТББ и БАЛ было незначительным ($k=0,213$, $p<0,001$); однако оно улучшилось для следующих диагностических категорий: грибковые инфекции ($k=0,417$; $p<0,001$), *Pneumocystis jirovecii* ($k=0,583$; $p<0,001$) и туберкулез ($k=0,462$; $p<0,001$).

Распространенность туберкулеза среди нашей популяции составила 16,2% (32/198). Диагностика проводилась с использованием образцов, полученных путем посева в БАЛ у 93,8% (30/32), с помощью GeneXpert в БАЛ у 53,1% (17/32) и путем посева в ТББ у 37,5% (12/32). ТББ добавили 6,3% (2) к общей распространенности, которая не получена с помощью БАЛ.

3.6 Вирусная нагрузка у ВИЧ-позитивных пациентов и ее влияние на степень эндобронхита

3.6.1 Оценка вирусной нагрузки

Мы проводили оценку показателей степени вирусной нагрузки (число копий вируса и CD4-клеток в 1 мл крови в процентах к лимфоцитам) (Рисунок 5).

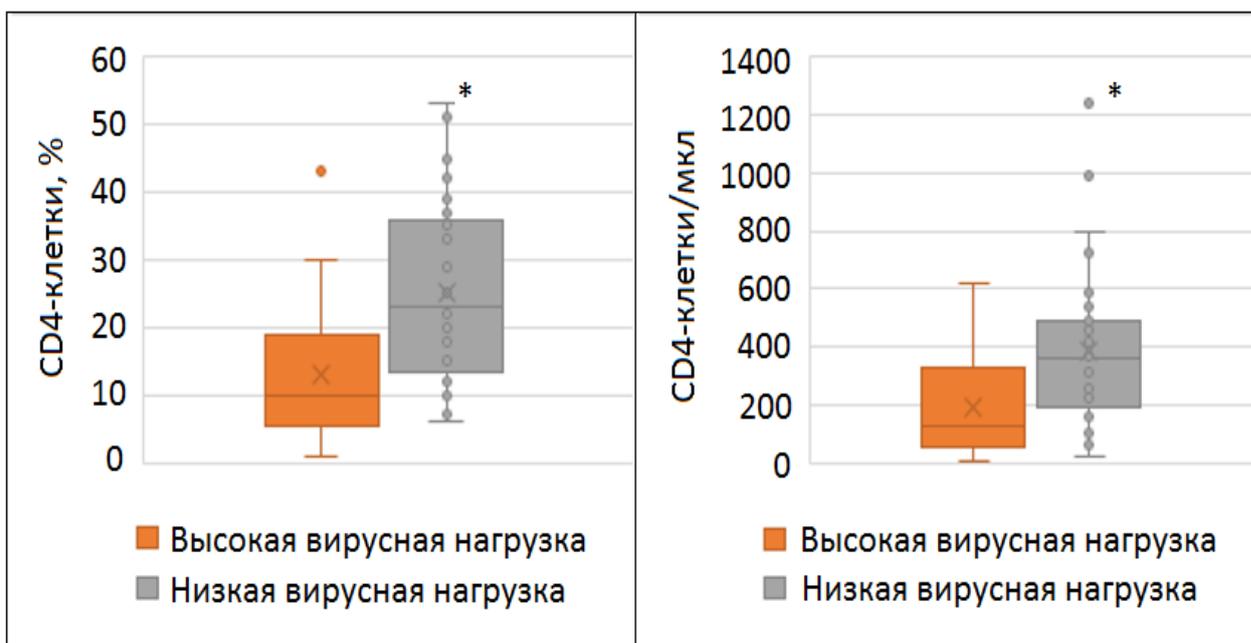


Рисунок 5 – Содержание CD4-клеток (в % от количества лимфоцитов и в 1 мкл) в подгруппах ВИЧ-позитивных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких с высокой и низкой вирусной нагрузкой (Me [Q1; Q3], max, min).

Как видно из Рисунка 5, 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; 35,25%) 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.

В дальнейшем мы сравнили показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ (абсолютных значениях и в % от должного) в подгруппах ВИЧ-позитивных пациентов с низкой и высокой вирусной нагрузкой (Таблица 29).

Таблица 29 – Показатели ФВД в подгруппах ВИЧ-позитивных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких с низкой и высокой вирусной нагрузкой, Me [Q1-Q3].

Параметр	Низкая вирусная нагрузка (n=36)	Высокая вирусная нагрузка (n=44)	p
ФЖЕЛ, л	3,78 [2,83; 4,20]	3,47 [2,35; 4,15]	<0,05
ФЖЕЛ, %	98,32 [73,33; 99,61]	81,45 [74,64; 101,66]	<0,05
ОФВ ₁ , л	2,12 [1,45; 2,62]	2,19 [1,55; 2,59]	<0,05
ОФВ ₁ , %	65,52 [51,21; 74,50]	63,42 [55,10; 76,67]	<0,05
Индекс Генслера	64,12 [54,78; 66,93]	56,10 [53,05; 66,51]	<0,05

Как видно из Таблицы 29, показатели обструкции дыхательных путей (ОФВ₁, индекс Генслера) были статистически значимо ниже у пациентов с высокой вирусной нагрузкой. Таким образом, высокая вирусная нагрузка ухудшает показатели ФВД.

В дальнейшем мы сравнили параметры легочной вентиляции (показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ в % от должного) у пациентов, которые принимали и не принимали АРВТ (Таблица 30).

Таблица 30 – Показатели ФВД в подгруппах ВИЧ-позитивных пациентов, принимавших и не принимавших АРВТ, Ме [Q1-Q3].

Параметр	Не получающие АРВТ (n=36)	Получающие АРВТ (n=44)	p
ФЖЕЛ, л	3,64 [2,57; 4,03]	3,88 [2,88; 4,26]	<0,05
ФЖЕЛ, %	76,15 [74,64; 96,13]	92,79 [73,34; 101,91]	<0,05
ОФВ ₁ , л	1,41 [1,47; 2,58]	2,28 [1,65; 2,65]	<0,05
ОФВ ₁ , %	54,45 [52,29; 75,51]	68,47 [54,33; 76,22]	<0,05
Индекс Генслера	56,62 [55,91; 66,16]	62,39 [55,18; 65,62]	<0,05

В группе ВИЧ-позитивных пациентов, не принимавших АРВТ, отмечены статистически значимые изменения, свидетельствующие о нарушении функции дыхания ($p < 0,05$) и более худшем состоянии.

Далее мы исследовали наличие взаимосвязи между АРВТ и количеством CD4-лимфоцитов, а также степень вирусной нагрузки у пациентов с ВИЧ, получающих и не получающих АРВТ (Рисунок 6).

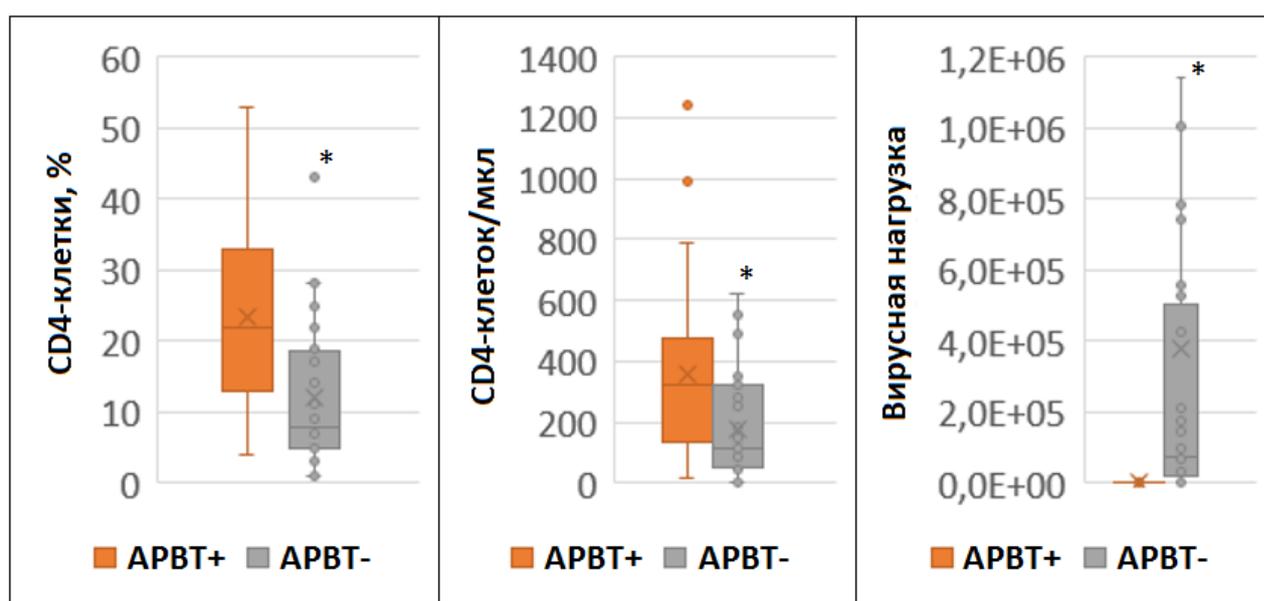


Рисунок 6 – Содержание CD4-клеток (в % от количества лимфоцитов и в 1 мкл) и степень вирусной нагрузки (Ме [Q1; Q3], max, min) в подгруппах ВИЧ-позитивных пациентов, получающих и получающих АРВТ.

Как видно из Рисунка 6, у ВИЧ-позитивных пациентов, получавших АРВТ, относительное и абсолютное содержание CD4-лимфоцитов было значимо выше, чем у лиц, не принимавших 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, принимавших АРВТ, была значимо ниже – 40 (40; 40) и 73547 (20008,5; 451381,8) клеток/мкл ($p < 0,001$).

В исследовании, в котором проводилась спирометрия без пробы с бронходилататором, были выявлены незначимые различия отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ у пациентов, получающих и не получающих АРВТ [89]. В более крупном РКИ анализировали влияние использования АРВТ на функцию легких у ВИЧ-позитивных пациентов в 80 центрах в 20 странах с высоким, средним и низким уровнем дохода для немедленного ($n=518$) против отсроченного ($n=508$) начала АРВТ [130]. Последующее наблюдение с ежегодной спирометрией проводилось регулярно в течение в среднем двухгодичного периода. Авторы не обнаружили разницы в скорости снижения $ОФВ_1$ между двумя группами, независимо от статуса курения. Это исследование было ограничено коротким периодом наблюдения из-за требования о раннем прекращении, когда исходное исследование показало явное снижение событий СПИДа в группе немедленной АРВТ. Оно также могло отличаться от предыдущего исследования включением лиц с относительно высоким количеством CD4-клеток.

В другом исследовании при анализе выявления ХОБЛ в когорте ВИЧ-позитивных пациентов продемонстрирована более низкая заболеваемость ХОБЛ у лиц с ВИЧ РНК менее 400 копий/мл [79]. В более позднем исследовании, проведенном той же группой авторов, ВИЧ РНК более 500 копий/мл была связана с более низким индексом Генслера у ВИЧ-позитивных пациентов [79]. Другой поперечный анализ ВИЧ-позитивных пациентов и неинфицированных участников не обнаружил никакой разницы в наличии эмфиземы на основе вирусной нагрузки или использования АРВТ [153]. Крупнейшее на сегодняшний день исследование ($n=1064$), изучающее роль вирусной нагрузки в развитии обструкции дыхательных путей, было проведено в продольном когортном

исследовании ALIVE [84]. Хотя не обнаружено связи между использованием АРВТ и снижением ОФВ₁, у участников с РНК ВИЧ более 75000 копий/мл наблюдалось статистически значимое быстрое снижение ОФВ₁ (99,1 мл/год) по сравнению с пациентами, не инфицированными ВИЧ (23,5 мл/год).

Таким образом, отсутствие АРВТ существенно нарушает функцию дыхания, при этом повышается вирусная нагрузка, а количество CD4-клеток становится меньше, что значительно ухудшает состояние здоровья пациента.

3.6.2 Оценка тяжести эндобронхита согласно вирусной нагрузке

Мы оценивали степень тяжести эндобронхита у пациентов с высокой и низкой вирусной нагрузкой (Таблица 31).

Таблица 31 – Тяжесть эндобронхита у ВИЧ-положительных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких с высокой и низкой вирусной нагрузкой, n (%; 95%ДИ).

Степень эндобронхита	Низкая вирусная нагрузка (n=33)	Высокая вирусная нагрузка (n=47)	p
1	10 (30,3; 10-35)	7 (23,0; 13-37)	<0,05
2	19 (57,5; 59-86)	36 (76,5; 44-78)	
3	4 (12,1; 1-18)	4 (8,5; 7-14)	

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 статистически значимо ниже степень эндобронхита (p=0,05). Вероятнее всего, на степень выраженности эндобронхита у лиц с низкой вирусной нагрузкой влияет ХОБЛ.

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%)) ($p=0,026$). Кроме того, рубцовые изменения: 24 (67% (95%ДИ 49-81%)) против 19 (43% (95%ДИ 29-59%)) ($p=0,044$) наблюдались чаще у с низкой вирусной нагрузкой, чем с высокой вирусной нагрузкой.

Далее мы определили степень эндобронхита и наличие рубцовых изменений в зависимости от приема АРВТ (Таблица 32).

Таблица 32 – Тяжесть эндобронхита в подгруппах ВИЧ-положительных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом, получавших и не получавших АРВТ, n (%).

Степень эндобронхита	Не получающие АРВТ (n=36)	Получающие АРВТ (n=44)	p
1 степень	3 (8,3)	14 (31,8)	<0,05
2 степень	23 (63,8)	22 (50,0)	
3 степень	9 (25,0)	8 (18,0)	
Наличие рубцовых изменений на эндоскопии	15 (42,0)	12 (27,2)	<0,05

Первая степень эндобронхита у пациентов, принимавших АРВТ, встречается чаще, чем у не принимавших. У большинства ВИЧ-положительных пациентов, не принимавших АРВТ (63,8%), вторая степень эндобронхита статистически значимо выше ($p=0,05$), как и третья степень (25,0% против 18,0%).

В исследовании М.Л. Штейнер [13], пациентам с ранее установленной ВИЧ-инфекцией проведена фибробронхоскопия, которая выявила эндобронхит в 34,5% случаев по сравнению с пациентами, которым впервые был установлен диагноз «ВИЧ-инфекция», в пульмонологическом стационаре имели эндобронхит 48,03%.

Далее мы изучали взаимосвязь между степенью вирусной нагрузки и наличием рубцовых изменений при бронхоскопии (Рисунок 7).

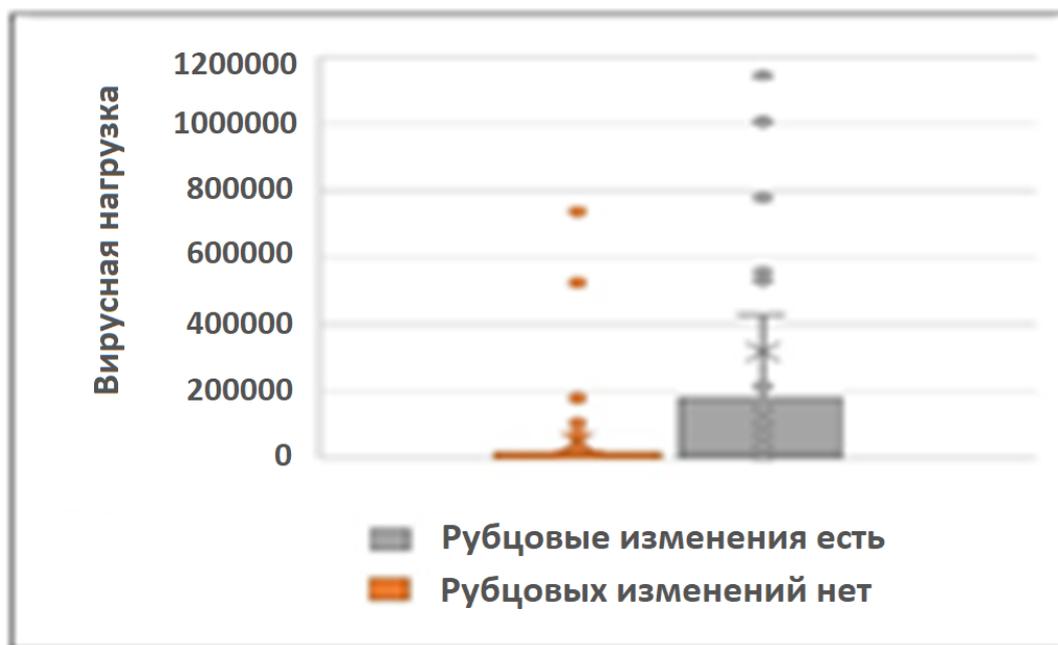


Рисунок 7 – Степень вирусной нагрузки (Me [Q1; Q3]) в подгруппах ВИЧ-положительных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких с наличием и отсутствием рубцовых изменений по результатам эндоскопии.

У пациентов с высокой вирусной нагрузкой рубцовые изменения наблюдались чаще (67% (95%ДИ 49-81%)) vs 43% (95%ДИ 29-59%), $p < 0,05$). Результаты эндоскопии бронхов у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом представлены на Рисунке 8.

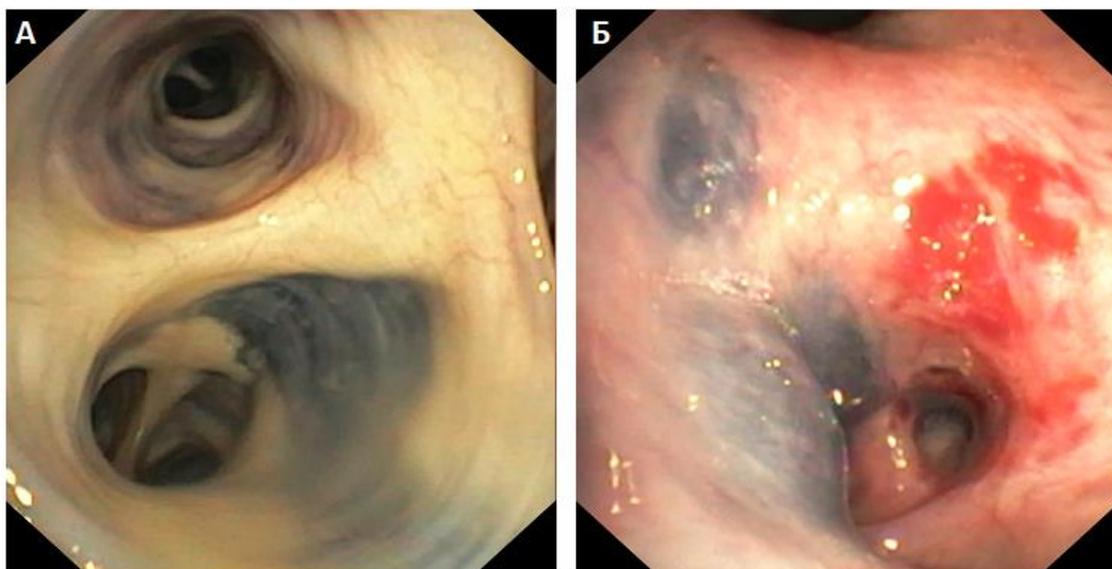


Рисунок 8 – Эндоскопическая картина бронхов ВИЧ-позитивного больного ХОБЛ и туберкулезом: А) пристеночные рубцы с гиперпигментацией; Б) втянутые рубцы.

Как видно на Рисунке 8, у ВИЧ-позитивных пациентов эндоскопическая картина слизистой бронхов характеризовалась рубцовыми изменениями.

В исследование Морозовой Т.И. и соавт. было включено 51 пациент со специфическим туберкулезным поражением бронха, из которых 86,6% (n=44) страдали инфильтративным туберкулезом, 7,0% (n=4) – диссеминированным туберкулезом, 5,9% (n=3) – фиброзно-кавернозный туберкулез. При этом поражения бронхов у 96,1% (n=49) пациентов представлены односторонним инфильтративным туберкулезом сегментарных бронхов, у 3,9% (n=2) имелись также рубцовые изменения. Интенсивность бактериовыделения соответствовала распространенности специфического процесса в легких: обильное бактериовыделение выявлено в 29,4% случаев (у 15 пациентов), умеренное – 45,1% (у 23% пациентов). Бактериологическое исследование выявило рост МБТ у 96,1% больных, микроскопически КУМ обнаружены в мокроте у 68,6% пациентов. Важно отметить, что лекарственно-устойчивый туберкулез выявлен у 15 больных (29,4%). Среди них монорезистентность *M. tuberculosis* выявилась у 10 (66,7%), а полирезистентность *M. tuberculosis* – у 5 (33,3%) пациентов [26].

В другом исследовании, проведенном Серовым О.А. и соавт., которое включало 379 пациентов с туберкулезом легких, 98 из которых страдали туберкулезом бронхов, у половины из них был фиброзно-кавернозный туберкулез (49 пациентов), в том числе 42 пациента с бактериовыделением (85,7%). Инфильтративный туберкулез выявлен в 37,8% случаев (у 37 пациентов), с наличием распада – у 94,6% (35 пациентов), бактериовыделением – 31 пациент (83,8%). Туберкулема легкого наблюдалась у 12 больных (12,2%), причем у всех с распадом, бактериовыделение определялось у 8 человек (82,7%). У всех пациентов поражение бронхов было представлено диффузной инфильтрацией слизистой бронха, наиболее выраженной на уровне бронхов 3-4 порядка. В группе пациентов без специфического поражения бронха фиброзно-кавернозный и инфильтративный туберкулез встречались с одинаковой частотой – у 22,8%, так же, как и бактериовыделение у пациентов с данными формами – у 60,9%. Среди пациентов с инфильтративным туберкулезом распад выявлялся у 87,5%. В группе

больных без туберкулеза бронхов самой распространенной клинической формой являлась туберкулема, которая выявлялась в 54,4% случаев, из них с распадом – у 20,9%, бактериовыделением – у 23,5%.

При сравнении с группой больных, не имеющих поражения бронхов, выявлено более частое бактериовыделение среди пациентов с туберкулезом бронха. В группе больных туберкулезом бронхов бактериовыделение встречалось у 69,4%, в то время как в другой группе – у 29,9%. При сравнении частоты бактериовыделения у пациентов из двух групп с одинаковыми клиническими формами выявилась статистически значимая разница: у больных инфильтративным туберкулезом – у 70,3% и 34,4%, при фиброзно-кавернозном туберкулезе – у 75,7% и 56,3%, при туберкулемах – у 41,7% и 17,0%, соответственно. Корреляции между степенью воспаления бронхов и клинической формой не наблюдались. Однако обнаружено, что более распространенный процесс в бронхах соответствовал более интенсивному бактериовыделению [33].

Таким образом, при сочетании ХОБЛ, туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции, у лиц с высокой вирусной нагрузкой и не получающих АРВТ, отмечается более низкое содержание CD4-лимфоцитов, более тяжелое течение заболевания с наличием рубцовых изменений, выявленных при эндоскопическом исследовании.

3.7 Алгоритм наблюдения за пациентами

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 с целью профилактики тяжелого течения сочетанной патологии (Рисунок 9).

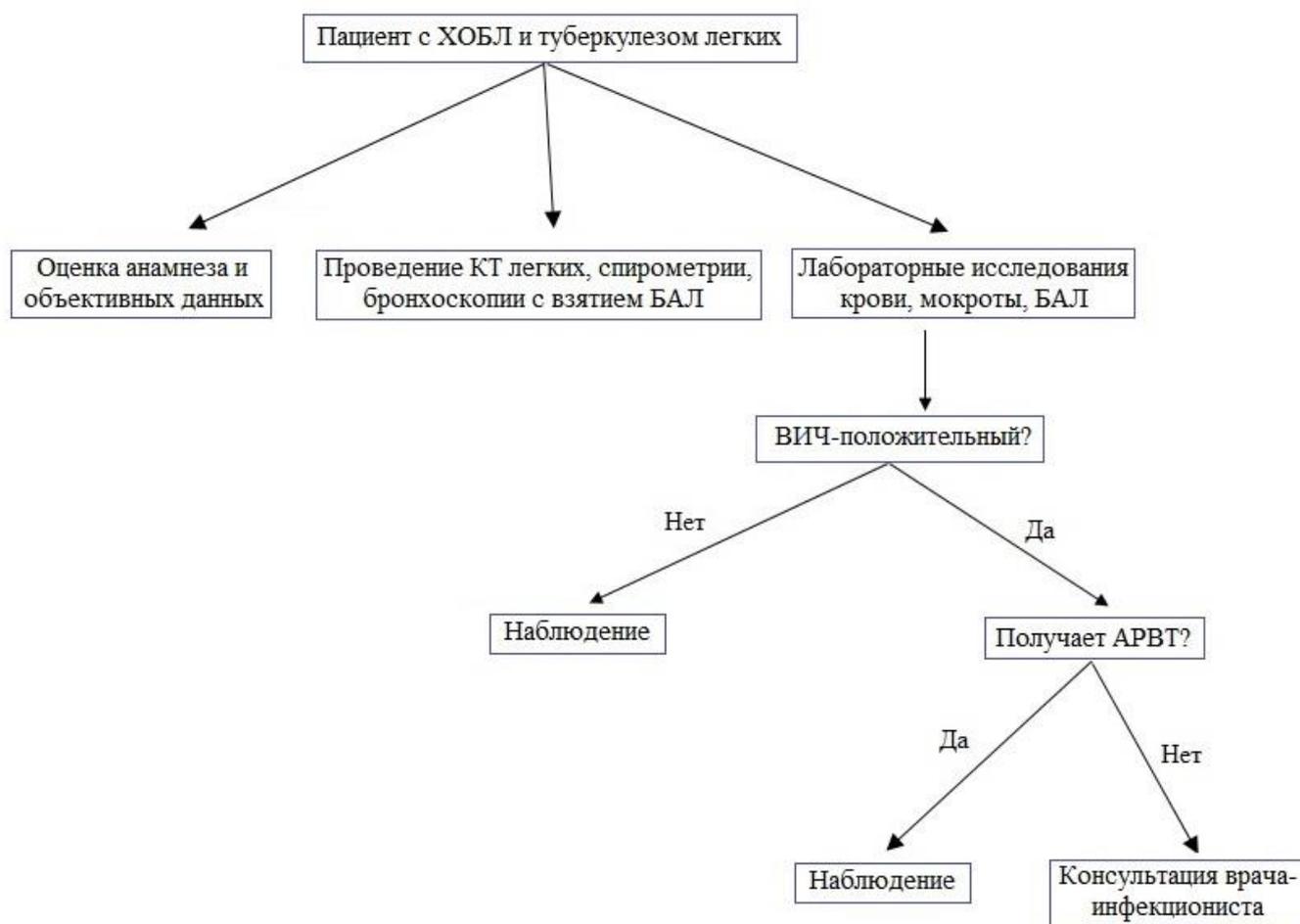


Рисунок 9 – Алгоритм наблюдения пациентов, страдающих ХОБЛ, туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией.

3.8 Клинические случаи

Клинический случай № 1

Пациент В., 46 лет.

Анамнез жизни: редкие простудные заболевания, работает водителем, курит в течение 20 лет по 1 пачке в день (ИКЧ=20 пачка/лет), хронический вирусный гепатит диагностирован в 2010 году.

Анамнез заболевания: ВИЧ-инфекция выявлена в апреле 2024 года во время госпитализации по поводу бактериальной пневмонии. Со слов пациента, узнал об этом в ноябре 2024 г. Состоит на учете в Центре СПИД с 01.12.2024 г. С 01.12.2024. по 04.12.2024. находился на госпитализации в клинической инфекционной больнице с диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия 4А, фаза прогрессирования без АРВТ. Тромбоцитопения, опистхориноз. Пациенту была рекомендована АРВТ, учитывая высокий уровень вирусной нагрузки, низкий уровень CD4: 10%, 193 клеток/мкл от 20.11.2024 г., тромбоцитопению - 61 тыс., увеличение внутрибрюшных лимфоузлов при УЗИ брюшной полости, HBsAg отрицательный от 22.11.2024. Учитывая изменения на рентгенограмме, консультирован фтизиатром, переведен в диагностическое отделение ГПТД 26.12.2024.

При поступлении: Общее состояние ближе к удовлетворительному. Сознание ясное. Пониженного питания. Кожные покровы бледной окраски, чистые. Периферических отеков нет. В легких дыхание везикулярное, несколько ослабленное, единичные сухие хрипы при форсированном выдохе. ЧДД 18 в минуту. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный. Артериальное давление 122/76 мм рт.ст. ЧСС 92 в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень выступает на 1,5 см из-под реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Клинический анализ мокроты (14.01.2025 г.). Цитологическое исследование мазка: клетки плоского и бронхиального эпителия, слизь, лейкоциты, зернистый детрит, макрофаги, признаки плоскоклеточной метаплазии. Материал адекватный, клетки с атипией и КУМ не обнаружены. Цитограмма: альвеолярные макрофаги -

38,6%; нейтрофилы - 60,4%; эозинофилы - 0,6%; лимфоциты - 0,4%. 12.03.2025 г. получен результат анализа мокроты, на жидких питательных средах роста *Mycobacterium tuberculosis complex* не выявлено, методом ПЦР ДНК микобактерии туберкулеза не обнаружена.

22.01.2025 г. выполнена спирометрия. ФЖЕЛ не снижена, значительные нарушения проходимости дыхательных путей. ФЖЕЛ - 85,29%; ОФВ₁ - 53,13%: ОФВ₁/ФЖЕЛ - 50,91%. Проба с сальбутамолом (400 мг) отрицательная. После бронхолитика: ФЖЕЛ - 82,23%, ОФВ₁ - 55,19%, ОФВ₁/ФЖЕЛ - 54,61%.

Выполнена КТ органов грудной клетки. Заключение: Инфильтративно-очаговые изменения верхней доли правого легкого. Очаговые изменения в левом легком. Эмфизема легких. В сравнении с КТ органов грудной клетки от 24.12.2024 г. справа в S3, парамедиастинально – нарастание инфильтративных изменений; в других отделах легких – без динамики.

Выполнена фибробронхоскопия. выявлены двухсторонний гранулированный эндобронхит 3 степени, посттуберкулезные рубцовые изменения в бронхах с обеих сторон (Рисунок 10).

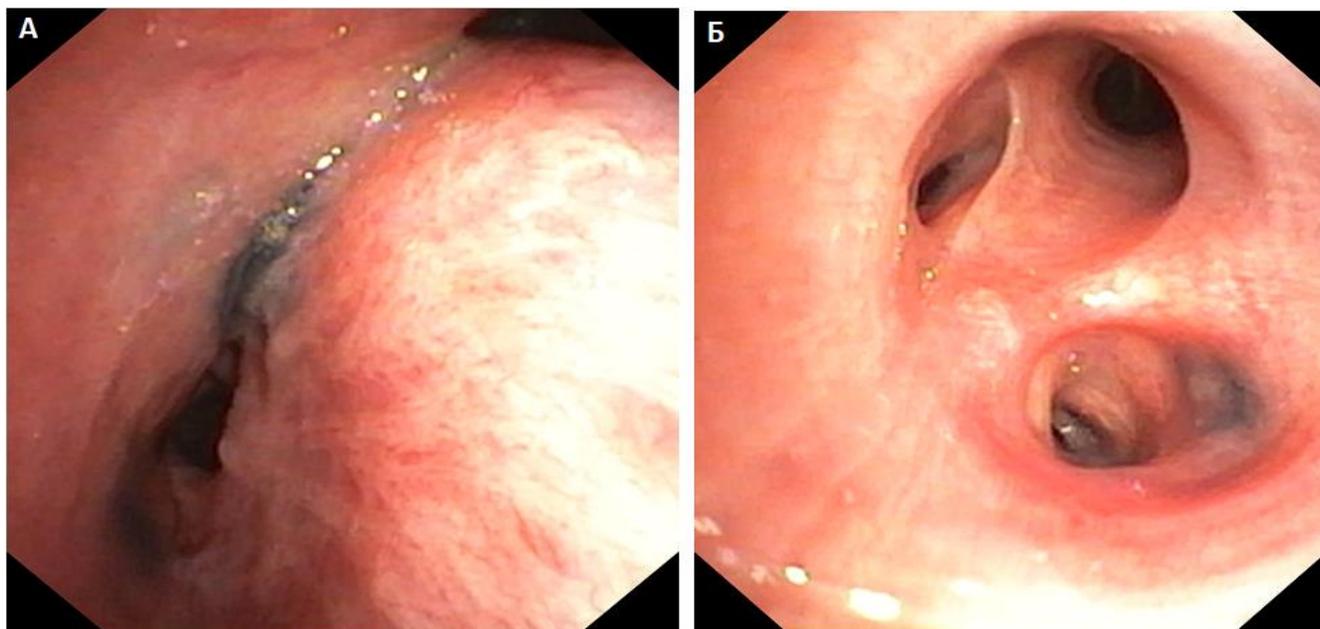


Рисунок 10 – Пациент В., видеофибробронхоскопия: двусторонний гранулированный эндобронхит 3 степени (А) и посттуберкулезные рубцовые изменения в бронхах с обеих сторон (Б).

В анализах крови: С-реактивный белок – 16,1 мг/л (норма до 5 мг/л); лейкоциты – 6,45 тыс.; СОЭ – 45 мм/ч (норма до 20 мм/ч). Оценка по шкалам: САТ-тест - «2», шкала одышки mMRC - «2», тяжесть ХОБЛ по GOLD - «В», тяжесть ХОБЛ по показателю ОФВ₁ - «2».

Установлен диагноз: ХОБЛ, средней тяжести течения (GOLD III) с невыраженными клиническими симптомами (клиническая группа В), вне обострения. Эмфизема легких. Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого, КУМ-отрицательный, подтвержденный бактериоскопически, эндобронхит. ВИЧ-инфекция, 4Б, начальная ремиссия, начало АРВТ 10.02.2025 г. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции.

Сопутствующие заболевания: Хронический вирусный гепатит С, минимальной степени биохимической активности. Пагубное употребление алкоголя. Хроническая болезнь почек 2 (скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта 71 мл/мин). Тромбоцитопения средней степени тяжести вторичного генеза (ВИЧ-ассоциированная).

Биопсия периферического пахового лимфатического узла от 12.12.2024 г. Заключение: ВИЧ-ассоциированная лимфаденопатия.

Таким образом, исследование КТ, оценка по шкалам ХОБЛ, оценка иммунологического статуса позволила в ноябре 2024 года выявить у пациента с ХОБЛ, ранее перенесенный туберкулез легких и ВИЧ-инфекцию, начать АРВТ. У пациента в БАЛ выявлено сниженное количество нейтрофилов, лимфоцитов и увеличенное содержание макрофагов. По данным бронхоскопии – выраженный эндобронхит 3 ст., гранулированный.

Заключение: Клинический случай показывает типичный пример пациента с ХОБЛ и коинфекцией туберкулез/ВИЧ, современные подходы к ведению пациента.

Клинический случай № 2

Пациент А., 42 года.

Анамнез жизни: частые простудные заболевания, хронический бронхит, дважды стационарное лечение. Курит около 24 лет по 1 пачке в сутки (ИКЧ=24 пачка/лет), работает слесарем. Аллергоанамнез не отягощен, аллергические реакции на лекарственные препараты отрицает.

Анамнез заболевания: туберкулезный контакт отрицает. Предыдущая флюорография легких в 2024 г., без патологии (со слов пациента). Ухудшение самочувствия с декабря 2024 г., когда появились повышение температуры тела до 38 °С, кашель с мокротой, слабость. ПЦР SARS-CoV-2 от 26.12.2024 г. – положительный. Получал курс антибактериальной терапии (амксициллин с клавулановой кислотой) – с клиническим эффектом. При флюорографии легких от 26.12.2024 г. Выявлены невыраженные инфильтративные изменения в легких. Обследован в противотуберкулезном диспансере. Анализ мокроты (от 11.02.2025 г., 27.02.2025 г.) – КУМ не выявлено, ПЦР – отрицательно. Госпитализирован для обследования и лечения.

При поступлении: Жалобы на кашель со слизисто-гноющей мокротой в утренние часы, слабость. На одышку активно не жалуется. Общее состояние ближе к средней тяжести. Сознание ясное. Удовлетворительного питания. Кожные покровы бледной окраски, чистые. В легких везикулярное ослабленное дыхание, хрипы не выслушиваются. ЧДД 16 в минуту. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный. Артериальное давление 110/65 мм рт.ст. ЧСС 86 в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет.

При фибробронхоскопии (20.02.2025 г.) обнаружены единичный втянутый рубец левого верхнего долевого бронха, атрофия, фиброзная трансформация слизистой (Рисунок 11).

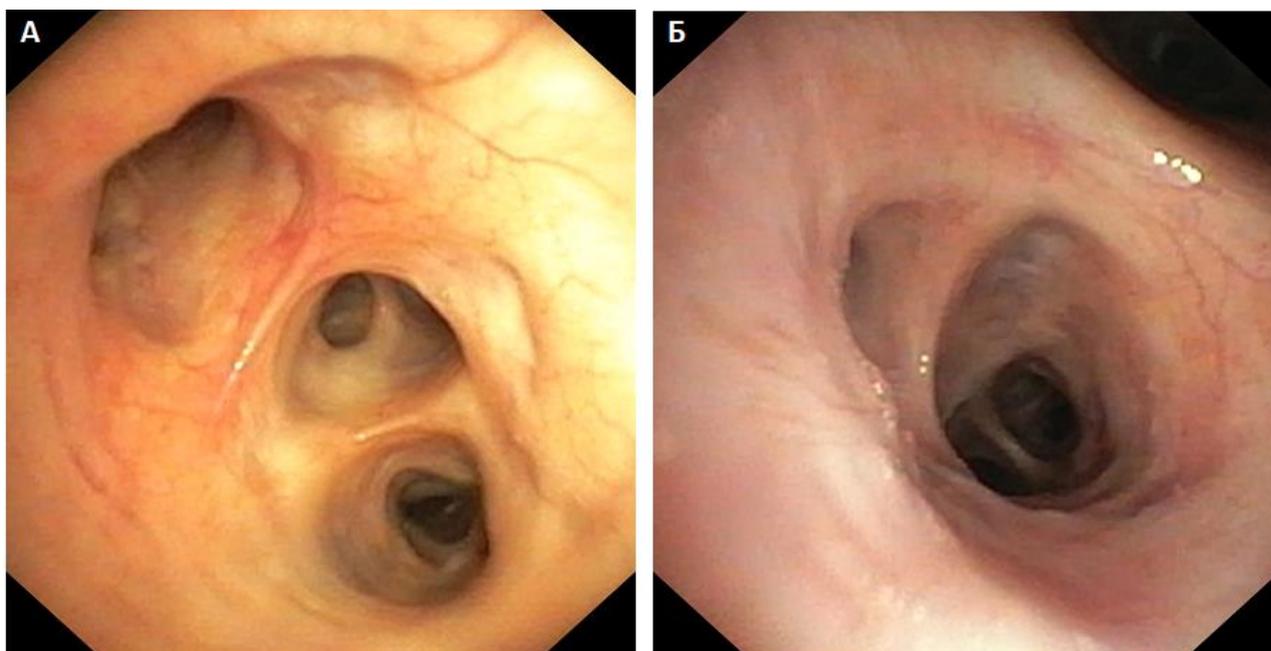


Рисунок 11 – Пациент А, фибробронхоскопия: единственный втянутый рубец левого верхнего долевого бронха (А); атрофия, фиброзная трансформация слизистой (Б).

На представленном диске КТ органов грудной клетки (от 19.02.2025 г.): в S1-2 слева определяются мелкие экссудативные очаги и Y-образные структуры (явления клеточного бронхиолита) с включением мелкого инфильтрата (до 14 мм). Увеличенных внутригрудных лимфоузлов не выявлено. Кальцинат в структуре лимфатического узла правой бронхопульмональной группы. Просвет трахеи и крупных бронхов не сужен, не деформирован. Жидкости в плевральных полостях и полости перикарда не выявлено. Костных деструктивных и свежих травматических изменений не выявлено. Заключение: явления клеточного бронхиолита в верхней доле левого легкого с включением мелкого инфильтрата, мало вероятно специфическая туберкулезная этиология (учитывая отсутствие динамики по флюорограмме легких с декабря 2024 г. по февраль 2025 г.). В сравнении с КТ ОГК от 19.02.2025 г. слева в S1-2 отмечается появление просветления в структуре отграниченного инфильтрата прежних размеров, нарастание очаговых изменений вокруг, появление мелкого участка инфильтрации субплеврально. В других отделах легких – без динамики.

Анализ мокроты и БАЛ - отрицательные на КУМ при ПЦР и люминесцентной микроскопии.

Рекомендована гистологическая верификация диагноза. 12.03.2025. получен результат анализа исследования, культура *Mycobacterium tuberculosis complex* на жидких питательных средах не получена. ПЦР (от 01.04.2025.): ДНК микобактерии туберкулеза не обнаружена.

Цитологическое исследование: материал адекватный, клетки с атипией не обнаружены, выраженная нейтрофильная реакция, мало макрофагов. Цитограмма БАЛ: альвеолярные макрофаги - 15,0% (снижены), нейтрофилы - 81,6% (повышены), эозинофилы - 0,4%, лимфоциты - 3% (выше, чем в первом случае).

Анализ крови: С-реактивный белок - 23,6 мг/л (повышен); лейкоциты - 8,4 тыс., СОЭ – 55 мм/ч (повышена).

Спирометрия (01.04.2025.): ФЖЕЛ в пределах нормы, нарушение легочной вентиляции по обструктивному типу умеренной степени тяжести. ФЖЕЛ - 80,06%; ОФВ₁ - 62,29%; ОФВ₁/ФЖЕЛ - 67,38%. Проба с сальбутамолом (400 мкг) отрицательная. После бронхолитика: ФЖЕЛ - 82,23%; ОФВ₁-68,67%; ОФВ₁/ФЖЕЛ- 63,54%.

Оценка по шкалам: САТ тест - «1», шкала одышки mMRC - «2», тяжесть ХОБЛ по GOLD - «В», тяжести ХОБЛ по ОФВ₁ - «2».

13.03.2025 г. проведена биопсия левого легкого. Установлен диагноз: ХОБЛ, среднетяжелого течения (GOLD II) с невыраженными клиническими симптомами (клиническая группа В), вне обострения. ДН 0 ст. Инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого, *M. tuberculosis* - отрицательный.

Заключение: Клинический случай демонстрирует типичный пример пациента с ХОБЛ среднетяжелого течения и инфильтрацией верхней доли левого легкого, КУМ-отрицательный, современные подходы к ведению пациента.

Как видно из представленных случаев, тяжесть состояния пациентов с сочетанной патологией выше, чем у пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких и/или ВИЧ-инфекцией. Шкалы оценки тяжести ХОБЛ позволили оценить тяжесть болезни.

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ, туберкулезом и ВИЧ-инфекцией по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции наблюдалось: более тяжелое течение

ХОБЛ с выраженными клиническими симптомами (одышка, сниженная масса тела, обструктивные нарушения легочной вентиляции), по возрасту они были моложе. Во всех группах и подгруппах по возрасту наблюдался сниженный индекс Генслера, но в группе ВИЧ-положительных младше 50 лет он статистически значимо наименьший. Также выраженные симптомы ХОБЛ по сумме баллов САТ наблюдались у ВИЧ-положительных пациентов.

В группе ВИЧ-положительных пациентов отмечалась 2-ая и 3-ья степень выраженности эндобронхита, что статистически значимо выше, чем у ВИЧ-негативных, а наличие рубцовых изменений наблюдалось в 1,5 раза чаще. У ВИЧ-положительных пациентов статистически значимо чаще встречался гранулированный, язвенный эндобронхит, а у ВИЧ-негативных - неспецифический бронхитический и отечно-гиперемированный.

У больных ХОБЛ, туберкулезом и ВИЧ-инфекцией по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции статистически значимо зарегистрированы: более низкое содержание нейтрофилов и лейкоцитов, и увеличенное количество макрофагов в БАЛ.

Результаты исследований показали, что низкий уровень CD4-клеток, высокая вирусная нагрузка является фактором риска нарушения функции легких, которое может проявляться низкими значениями ОФВ₁, ФЖЕЛ, ограничением воздушного потока (ОФВ₁/ФЖЕЛ<0,70). При высокой вирусной нагрузке 2-ая степень эндобронхита (76,5%) наблюдается чаще. При низкой вирусной нагрузке чаще встречается 1-ая степень эндобронхита.

Кроме того, рубцовые изменения наблюдались чаще у пациентов с высокой вирусной нагрузкой, чем с низкой. АРВТ у наших пациентов, приводил к более высокому уровню CD4-клеток, уменьшению вирусной нагрузки, в сравнении с пациентами, не получающих АРВТ. Применение АРВТ в этой ситуации становится необходимым, несмотря на возможное повышение токсичности от противотуберкулезных препаратов.

Иммunosupрессия ускоряет развитие воспалительных процессов и ухудшает состояние респираторной системы.

На основании полученных результатов нами разработан алгоритм наблюдения пациентов с ХОБЛ, туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией. Пациентов с сочетанной патологией (ХОБЛ, туберкулез легких и ВИЧ-инфекция), не получающих АРВТ, необходимо направить к инфекционистам для назначения специфического лечения с целью предупреждения прогрессирования поражения бронхолегочной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание ВИЧ-инфекции с хроническим обструктивным бронхитом/ХОБЛ и туберкулезом легких представляет собой серьезную медицинскую проблему, поскольку эти заболевания взаимодействуют друг с другом, усиливают негативные эффекты каждого из них и приводят к увеличению риска осложнений и смертности. Синдром взаимного отягощения проявляется утяжелением клинического состояния пациентов, развитием хронической дыхательной и сердечной недостаточности, чаще отмечаются неблагоприятное течение туберкулеза легких и более тяжелое течение ХОБЛ [23, 67, 127].

Несмотря на очевидность существования проблемы по лечению взаимно отягощающей патологии, стандарты лечения больных не разработаны. В опубликованных работах не найдены клиничко-морфологические параллели при ХОБЛ и ВИЧ-инфекции на фоне туберкулезного поражения бронхолегочной системы. Не существует сравнительных клинических, эндоскопических и функциональных параметров. Нет обоснованных и четких рекомендаций по ранней диагностике сочетанной патологии. Все вышеперечисленное усложняет ведение пациентов с сочетанной патологией (ХОБЛ, туберкулез и ВИЧ-инфекция).

Отсутствие необходимых данных обуславливает необходимость дальнейшего изучения этого коморбидного состояния с целью определения ранних диагностических мероприятий, особенной коррекции проводимого лечения, профилактики осложнений и делает тему исследования актуальной и своевременной.

Диссертационное исследование проведено на базе «Городского противотуберкулезного диспансера» г. Санкт-Петербург в период с 2022 года по 2025 год. В исследование включено 160 пациентов (124 мужчин и 36 женщин) с ХОБЛ и туберкулезом легких, из них - 80 человек с ВИЧ-инфекцией, 80 – без ВИЧ-инфекции. Возраст пациентов от 39 до 75 лет (средний возраст в группе ВИЧ-позитивных - 44 года, а в группе ВИЧ-негативных - 54 года).

По данным анамнеза (опрос пациента и информация из медицинской документации) мы оценивали: длительность и последовательность возникновения, и течение заболевания, статус и длительность табакокурения, количество выкуриваемых сигарет в сутки, наличие кашля с мокротой и одышки, изменение одышки при физической нагрузке, изменение массы тела (значение ИМТ), наличие лихорадки, болезненности в грудной клетке, слабости, а также частоту госпитализаций и обострений ХОБЛ.

Рассчитывали индекс курящего человека, проводили анализ пациентов на возможное употребление алкоголя и наркотических препаратов. У лихорадящих пациентов с целью исключения системного воспаления определяли концентрацию прокальцитонина и NT-proBNP в сыворотке крови.

Всем пациентам проведена оценка сопутствующих заболеваний на основании определения индекса коморбидности Чарлсона. По сумме баллов определяли тяжесть сопутствующей патологии, которая была выше у ВИЧ-положительных пациентов, оценивали прогноз заболевания.

У 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, с наличием туберкулеза бронхов и их стенозом разной степени. Длительность заболевания туберкулезом в среднем составила около 4-х лет. Диагноз туберкулеза легких был подтвержден ранее данными рентгенографии легких в двух проекциях и КТ органов грудной клетки.

При обследовании у всех пациентов в трех последовательных анализах мокроты рост микобактерий туберкулеза не выявлен. Режимы лечения за весь период госпитализации назначались индивидуально согласно общепринятым рекомендациям. Подходы к диагностике и лечению у ВИЧ-инфицированных пациентов не отличались от таковых у неинфицированных. Нутритивный статус определяли при помощи ИМТ.

Всем пациентам были выполнены: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, а также ЭКГ.

У ВИЧ-положительных пациентов длительность заболевания составила в среднем около 7 лет и соответствовала стадии 4Б. Кроме того, оценка состояния здоровья проводилась на основании уровня CD4-лимфоцитов, вирусной нагрузки ВИЧ, наличия или отсутствия АРВТ в анамнезе, и др. Сравнение пациентов, получающих и не получающих АРВТ, проводили по показателям вирусной нагрузки и темпу нарастания CD4-клеток.

Оценка тяжести ХОБЛ проводилась на основании рекомендаций GOLD, предложенных в 2023 году. Мы учитывали степень нарушения бронхиальной проходимости, данные спирометрии, клинико-anamнестические данные: количество и тяжесть обострений ХОБЛ за предыдущий год, в том числе приведших к госпитализации, выраженность клинических симптомов по шкалам mMRC и CAT в баллах. Пульсоксиметрию проводили при дыхании атмосферным воздухом в состоянии покоя. Оценка вентиляционной способности легких проводилась с помощью компьютерного спирометра Spiro-Спектр (ООО «Нейрософт», Россия).

Проводилось сравнение степени тяжести обструктивных нарушений дыхательных путей по объему форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и индексу Генслера (ОФВ₁/ФЖЕЛ) у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов. Сравнили степень обструкции в разных возрастных группах (моложе 50 лет и старше) у ВИЧ-негативных и ВИЧ-положительных пациентов.

Всем пациентам была выполнена стандартизированная 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.

Во время бронхоскопии был взят аспират из бронхов и выполнен БАЛ. Материал этих биопсийных манипуляций использован для микробиологических и цитологических исследований. Лабораторные исследования (обработку образца и выделение клеток) выполняли путем центрифугирования в соответствии со стандартизированным протоколом.

Мы определяли степень активности эндобронхита согласно классификации Лемуана в модификации Г.И. Лукомского и соавторов. На основании полученных данных эндобронхиальный туберкулез разделяли на семь подтипов: неспецифический, отечно-гиперемический активное казеозирование, гранулированный, опухолевидный, язвенный фибростенозный.

Статистический анализ первичных данных проводили с использованием программных средств пакетов Statistica for Windows 10 (StatSoft, США).

Согласно результатам полученных исследований, в группе ВИЧ-положительных пациентов преобладали мужчины, вирусный гепатит С в этой группе был в 3 раза чаще, а употребление наркотических препаратов выше в 15 раз, чем у ВИЧ-негативных пациентов.

Установлено, что у ВИЧ-негативных пациентов первичным заболеванием легких был туберкулез, на фоне которого присоединилась ХОБЛ, или наоборот. А у ВИЧ-позитивных первичным заболеванием являлась ВИЧ-инфекция, затем присоединились туберкулез легких и ХОБЛ. Одышка (40,0% и 17,5%), кашель с мокротой (36,2% и 21,2%), общая слабость (22,5 и 5,0%), периодические боли в области грудной клетки (26,2% и 7,5%), лихорадка выше 38 °С (42,5% и 15,2%) у ВИЧ-позитивных пациентов встречались статистически значимо чаще, чем у ВИЧ-негативных пациентов.

АРВТ получали 55% ВИЧ-инфицированных пациентов с ХОБЛ на фоне туберкулезного поражения бронхолегочной системы. При сравнении групп по возрасту и ИМТ обнаружено, что ВИЧ-позитивные и ВИЧ-негативные пациенты статистически значимо различались по обоим показателям. ВИЧ-позитивные пациенты были моложе (от 39 до 58 лет), у них отмечены более низкие показатели ИМТ от 15,9 до 30,7 кг/м². У ВИЧ-негативных пациентов возраст колебался от 39 до 75 лет, а ИМТ - от 19,2 до 34,7 кг/м², что также было статистически значимым. Относительно стажа курения в обеих группах достоверных различий не зарегистрировано. Все пациенты имели ИКЧ более 10 пачка/лет.

Согласно полученным данным, у ВИЧ-позитивных пациентов отмечалось значимое снижение гемоглобина (136 г/л против 161 г/л) и эритроцитов (4,21 млн.

против 5,4 млн.), увеличение количества лейкоцитов (14,3 тыс. против 12,1 тыс.), уровня общего билирубина (33,6 и 26,1 мкмоль/л), АЛТ (47 и 22 МЕ/л), АСТ (58 и 42 МЕ/л) и С-реактивного белка (18,5 и 9,3 мг/л). Показатели прокальцитонина и NT-proBNP, хоть и не выходили за пределы референсных значений.

Таким образом, клинико-лабораторный статус показал, что пациенты с ВИЧ-инфекцией отличались более тяжелым течением заболевания.

Частота обострений ХОБЛ была статистически значимо выше у ВИЧ-положительных пациентов (18,7% против 6,2%). ВИЧ-положительные пациенты, как правило госпитализировались ежегодно с обострением ХОБЛ. Также статистически значимо чаще в этой группе рентгенологически регистрировались пневмофиброз (70%) и эмфизема легких (57,5%), а в группе ВИЧ-негативных пациентов - 31,2% и 18,7%, соответственно.

Интересно отметить, что обструкция дыхательных путей была более выраженной у пациентов с минимальными рентгенологическими изменениями. Это свидетельствует о том, что основным патогенетическим механизмом обструкции дыхательных путей является хроническое воспаление, а не фиброз.

Оценка клинических симптомов ХОБЛ и выраженность одышки у пациентов по шкале mMRC показала, что у ВИЧ-положительных пациентов по всем степеням (0-4 баллов) одышка по сравнению с ВИЧ-негативными была статистически значимо более выраженной ($p < 0,001$). У 70% (95%ДИ 59-79%) ВИЧ-положительных пациентов с ХОБЛ отмечалась более выраженная одышка в 3 балла по mMRC, а у 9% пациентов - 4 балла. У ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ степень выраженности одышки была умеренной 2 балла по mMRC (у 61 % (95%ДИ 50-71 %)). У большинства ВИЧ-положительных пациентов в возрасте до 50 лет наблюдалась более выраженная одышка (3 балла mMRC), чем у ВИЧ-негативных (68% против 29%). У 8% ВИЧ-положительных - 4 балла и 0% у ВИЧ-негативных. У 65% (95%ДИ 47-79%) ВИЧ-негативных пациентов одышка была умеренной (2 балла) и у 6% легкой (1 балл).

Таким образом, в более молодом возрасте до 50 лет наличие ВИЧ инфекции существенно отягощает течение ХОБЛ.

В подгруппе старше 50 лет степень выраженности одышки выше у ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с ВИЧ-негативными ($p < 0,001$). У большинства - 79% (95%ДИ 52-92%) ВИЧ-положительных пациентов одышка по mMRC составила 3 балла. У ВИЧ-негативных пациентов отмечалась умеренная одышка, у 59% пациентов по mMRC – 2 балла. Таким образом, и в этой подгруппе наличие ВИЧ-инфекции усугубляет течение ХОБЛ.

При сравнении групп более выраженные симптомы ХОБЛ по САТ отмечены в группе у ВИЧ-положительных пациентов ($p < 0,001$). Средний уровень выраженности симптомов ХОБЛ (11–20 баллов) установлен у 42 (53%) (95%ДИ – 42–63 %) ВИЧ-положительных пациентов, а у 47 (59% (95%ДИ 48-69%)) ВИЧ-негативных пациентов отмечен низкий (менее 10 баллов) уровень выраженности симптомов. У ВИЧ-положительных лиц моложе 50 лет симптомы ХОБЛ были статистически значимо выражены. Так у 33 (50%) ВИЧ-положительных больных отмечены средней выраженности симптомы ХОБЛ, а у 19 (61%) ВИЧ-негативных пациентов выраженность симптомов была статистически значимо ниже ($p < 0,05$).

Средний уровень выраженности симптомов ХОБЛ у лиц старше 50 лет наблюдался у 9 (64%) пациентов с ВИЧ-инфекцией (95%ДИ 39-84%). У 28 (57%) (95%ДИ 43-70%) ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ отмечен низкий уровень (I степень) выраженности симптомов ($p < 0,05$). Третья степень по САТ в группе ВИЧ-негативных наблюдалась вследствие наличия дополнительных сопутствующих заболеваний у лиц старшего возраста. Полученные результаты доказывают, что более выраженные симптомы ХОБЛ по сумме баллов САТ наблюдаются у ВИЧ-положительных пациентов.

В группе ВИЧ-негативных пациентов тяжесть одышки у лиц относительно молодого возраста не отличалась от таковой у лиц более старшего возраста, что свидетельствует о смещении тяжести процесса в сторону омоложения заболевания, необходимости индивидуального подхода к каждому пациенту, для оценки степени поражения дыхательных путей и профилактики развития ХОБЛ.

Мы выявили, что тяжесть ХОБЛ по GOLD: «А» более выражена у лиц молодого возраста, а «В и Е» - у лиц старшего возраста, что вероятно связано с

прогрессированием ХОБЛ. Степень тяжести ХОБЛ по GOLD была значимо выше у ВИЧ-позитивных пациентов по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами 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 пациентов.

Согласно полученным данным у 30 (45% (95%ДИ 34-57%)) ВИЧ-позитивных пациентов в возрасте до 50 лет степень тяжести ХОБЛ по GOLD соответствовала классу В, у (36% (95%ДИ 26-48%)) классу Е, что статистически значимо выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов. У ВИЧ-негативных пациентов у 14 (45 %) (95%ДИ 29-62%) наблюдался класс А ($p=0,017$), то есть степень тяжести симптомов ХОБЛ у них в 1,5 раза ниже, чем у ВИЧ-позитивных.

У 93% ВИЧ-позитивных пациентов старшего возраста степень тяжести ХОБЛ по GOLD статистически значимо соответствовала классу В и Е, что выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов (58%), у которых наиболее часто (в 43%) по сравнению с 7% (ВИЧ-позитивные) наблюдалась более легкая степень тяжести ХОБЛ по классу А ($p=0,041$).

Madeddu et al. в 2013 году также показали, что у ВИЧ-инфицированных выше распространенность как респираторных симптомов, так и частота регистрации ХОБЛ. По данным исследования, обструктивные изменения регистрируются более чем у 20% лиц, живущих с ВИЧ, снижение индекса Генслера ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) наблюдается у 50% больных ВИЧ-инфекцией и вероятность развития ХОБЛ среди них на 50-60% выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов [133].

На основании анализа степени тяжести ХОБЛ мы пришли к заключению, что наличие ВИЧ-инфекции значительно усугубляет тяжесть заболевания и дыхательную недостаточность, оцененную по одышке (шкала mMRC).

Согласно данным бронхоскопии у ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении с ВИЧ-негативными формы туберкулезного эндобронхита были следующие: неспецифический бронхитический эндобронхит составил 1% против 13,7% ($p<0,05$), отечно-гиперемированный 43,7% против 64% ($p<0,05$), казеозный туберкулез составил 16% против 10% ($p>0,05$), фибростенозный туберкулез

бронхов 5% против 1% ($p < 0,05$), гранулированный 22,5% против 4% ($p < 0,05$), язвенный туберкулез бронхов 13,7% против 3% ($p < 0,05$). Таким образом, у ВИЧ-положительных пациентов статистически значимо чаще встречался гранулированный и язвенный эндобронхит, а у ВИЧ-негативных - неспецифический бронхитический и отечно-гиперемированный.

В группе ВИЧ-положительных пациентов отмечалась 2-ая и 3-ья степень выраженности эндобронхита, что статистически значимо выше, чем у ВИЧ-негативных, а наличие рубцовых изменений было в 1,5 раза выше. У большинства 53 (66%) ВИЧ-положительных пациентов обнаружен эндобронхит 2-ой степени, в 19% - 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.

У ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с ВИЧ-негативными 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, повышает степень выраженности эндобронхита и ведет к образованию рубцовых изменений в бронхах.

Всем больным в подгруппах с эндоскопически визуализированным туберкулезом бронхов выполнялась биопсия из зоны поражения в бронхах для микробиологической и морфологической верификации. Морфологическая верификация туберкулеза бронхов в подгруппе ВИЧ-положительных получена у 35/57 (61,4%) пациентов: при инфильтративной форме у 10/27 (37%), при язвенной форме у 3/7 (42,9%), при свищевой у 22/23 (95,6%). В группе ВИЧ-негативных у 91/138 (65,9%) больного: при инфильтративной форме у 48/94 (51,0%), при язвенной форме у 23/24 (95,8%), при свищевой у 20/20 (100%). Как видно из этих данных, наиболее часто морфологические изменения, характерные для туберкулеза, в обеих подгруппах были получены при свищевой форме туберкулеза (бронхонодулярные свищи). При язвенной и инфильтративной форме туберкулеза бронхов частота выявления характерной морфологической картины

была выше в подгруппе ВИЧ-негативных, но статистически значимой разницы между подгруппами не получено.

Для уточнения наличия или отсутствия нарушений бронхиальной проходимости в группах ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных пациентов мы провели анализ параметров спирометрии (ОФВ₁ и индекс Генслера), а также сравнили ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов разных возрастных групп. У ВИЧ-негативных пациентов индекс Генслера был снижен в обеих возрастных группах, в большей степени у лиц старшего возраста, различия статистически значимы. В группе ВИЧ-позитивных пациентов моложе 50 лет индекс Генслера статистически значимо ниже, чем у ВИЧ-негативных.

Таким образом, тяжесть обструкции дыхательных путей была статистически значимо выше в группе ВИЧ-позитивных пациентов.

В анализе БАЛ у ВИЧ-позитивных пациентов по сравнению с ВИЧ-негативными выявлено статистически значимое уменьшение общего цитоза (5,71 против 7,36 тыс.), уменьшенное количество нейтрофилов (79,0% против 85,5%) и увеличение макрофагов (20,0% против 12,0%), что вероятно связано с угнетением иммунитета у ВИЧ-позитивных пациентов, а увеличение нейтрофилов у ВИЧ-негативных с большей воспалительной реакцией.

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; 321,5) клеток/мкл, соответственно.

У пациентов с низкой вирусной нагрузкой количество CD4-клеток статистически значимо выше, чем у пациентов с высокой вирусной нагрузкой, а при высокой вирусной нагрузке ухудшались показатели легочной функции.

В группе ВИЧ-позитивных пациентов, не принимавших АРВТ отмечены статистически значимые изменения, свидетельствующие о выраженном нарушении легочной функции ($p < 0,05$) и большей тяжести клинического

состояния. У ВИЧ-позитивных пациентов, получавших АРВТ, относительное и абсолютное содержание CD4-лимфоцитов было статистически значимо выше, чем у лиц, не принимавших АРВТ: 22% (13; 33,0%) и 8% (5; 18,3%) клеток/мкл ($p < 0,001$) и 324 (151,8; 468,8) и 115 (53,2; 303,1) клеток/мкл ($p = 0,001$), соответственно. Кроме того, вирусная нагрузка у лиц, принимавших АРВТ, была значимо ниже – 40 (40; 40) и 73547 (20008,5; 451381,8) клеток/мкл ($p < 0,001$).

Таким образом, отсутствие АРВТ существенно влияет на функцию дыхания, при этом повышается вирусная нагрузка, а количество CD4-клеток становится меньше, что значительно ухудшает состояние здоровья пациента.

При высокой вирусной нагрузке 2-ая степень эндобронхита (76,5%) наблюдалась чаще, чем 1-ая степень (23%). При низкой вирусной нагрузке чаще встречается 1-ая степень эндобронхита (30,3%) и реже (по сравнению с пациентами с высокой вирусной нагрузкой) 2-ая степень (57% пациентов). Чем ниже вирусная нагрузка, тем статистически значимо ниже степень тяжести эндобронхита ($p = 0,05$).

Кроме того, рубцовые изменения наблюдались чаще у пациентов с высокой вирусной нагрузкой, чем с низкой: 24 (67% (95%ДИ 49-81%)) против 19 (43% (95%ДИ 29-59%)) ($p = 0,044$). Первая степень эндобронхита у пациентов, принимавших АРВТ, встречается чаще, чем у не принимавших. Кроме того, у большинства ВИЧ-позитивных пациентов, не получающих АРВТ (63,8% пациентов), 2 степень эндобронхита статистически значимо выше ($p = 0,05$), как и 3 степень (42% против 27%).

У пациентов, получавших АРВТ, относительное и абсолютное содержание CD4-лимфоцитов было значимо выше, чем у не принимавших: 22% (13; 33%) и 8% (5; 18,2%) клеток/мкл ($p < 0,001$) и 324 (151,75; 468,75) и 115 (53; 303) клеток/мкл ($p = 0,001$), соответственно. При этом вирусная нагрузка была значимо ниже – 40 (40; 40) клеток/мкл и 73547 (20008,5; 451381,8) клеток/мкл ($p < 0,001$).

При сочетании ХОБЛ, туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции у пациентов с высокой вирусной нагрузкой и не получающих АРВТ отмечается более низкое содержание CD4-лимфоцитов, более выраженная одышка (оцениваемая по шкале

mMRC) и наличие рубцовых изменений, выявленных при эндоскопическом исследовании.

Таким образом, сочетание ХОБЛ с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией создает многослойный эффект, который негативно влияет на легочную функцию, иммунную систему и общее состояние пациента. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению, а также поддержке таких больных, включая регулярное наблюдение и социальную помощь.

На основании полученных результатов нами разработан алгоритм наблюдения пациентов с ХОБЛ, туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией, который включает в себя клиническую оценку состояния пациента, проведение бронхоскопии с цитологией БАЛ, спирометрии и консультацию врача-инфекциониста пациентов, не получающих специфическую АРВТ.

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-позитивных 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-позитивных пациентов по сравнению с ВИЧ-негативными 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-позитивных пациентов с ХОБЛ и туберкулезом легких моложе 50 лет по сравнению с ВИЧ-негативными 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-позитивных 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Учитывая, что ВИЧ-инфекция и туберкулез легких связаны с повышенным риском развития хронического и рецидивирующего воспаления, а также обострений ХОБЛ, перспективными представляются следующие направления научных исследований:

1. Целесообразно проведение исследований, касающихся ранней диагностики (поиск оптимального биомаркера) и профилактики развития сочетанного заболевания, а также разработка и определение роли новых технологий бронхоскопии (обеспечения процедуры, анестезии, методов взятия проб, диагностических мероприятий).

2. Разработка математических моделей прогнозирования сочетанного заболевания в раннем периоде позволит скорректировать медикаментозную терапию пациентов с ХОБЛ и коинфекцией туберкулез/ВИЧ.

3. Необходимо продолжить изучение вопросов контроля ВИЧ-инфекции, в связи с тем, что низкий уровень CD4-клеток и высокая вирусная нагрузка являются фактором риска нарушения функции легких, негативных изменений на рентгенограмме и оказывают отрицательное влияние на формирование и течение ХОБЛ.

СОКРАЩЕНИЯ

АЛТ - аланиноаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АРВТ - антиретровирусная терапия

БАЛ - бронхоальвеолярный лаваж

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВГЛУ - внутригрудные лимфатические узлы

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ГБУЗ - Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ДЗМ - Департамент здравоохранения города Москвы

ДИ - доверительный интервал

ДН - дыхательная недостаточность

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИКЧ - индекс курящего человека

ИЛ - интерлейкин

ИМТ - индекс массы тела

ИНОПР - институт непрерывного образования и профессионального развития

ИФА - иммуноферментный анализ

КТ - компьютерная томография

КУМ - кислотоустойчивые микобактерии

МЛУ - множественная лекарственная устойчивость

МЛУ-ТБ - туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за первую секунду

ОШ - отношение шансов

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РКИ - рандомизированное контролируемое исследование

СПБ - Санкт-Петербург

СПИД - синдром приобретенного иммунного дефицита

СЭС - социально-экономический статус

США - Соединенные Штаты Америки
ТББ - трансбронхиальная биопсия
ТШХ - тест шестиминутной ходьбы
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФБС - фибробронхоскопия
ФВД - функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких
ФНО- α - фактор некроза опухолей- α
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
ЧДД - частота дыхательных движений в минуту
ЧСС - частота сердечных сокращений в минуту
ШЛУ - широкая лекарственная устойчивость
ШЛУ-ТБ - туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
ЭКГ - электрокардиография
BTS - Британское торакальное общество
CAT - COPD Assessment Test (тест оценки симптомов ХОБЛ)
CXCR4 - рецептор хемокинов С-Х-С типа 4
ERS - Европейское респираторное общество
IFN- γ - интерферон- γ
GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
Me - медиана
mMRC - modified Medical Research Council Dyspnea Scale (Шкала одышки)
NT-proBNP - мозговой натрийуретический пропептид
PaCO₂ - парциальное напряжение углекислоты в артериальной крови
PaO₂ - парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
PBS - раствор с фосфатным буфером
AUDIT - Тест для выявления расстройств, обусловленных употреблением
алкоголя
TGF- β - трансформирующий фактор роста β
WHO - Всемирная организация здравоохранения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. Реалии и перспективы организации пульмонологической помощи пациентам с хронической обструктивной болезнью легких в Российской Федерации / С.Н. Авдеев, Л.Ю. Никитина, З.М. Мержоева [и др.] // РМЖ. – 2024. - № 1. – С. 2-6.
2. Авксеньтьев, Н.А. Социально-экономическое бремя ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / Н.А. Авксеньтьев, А.С. Макаров, Ю.В. Макарова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы - 2022. - № 3. - С. 77-82.
3. Азовцева, О.В. ВИЧ-инфекция и туберкулез как наиболее сложный вариант коморбидности / О.В. Азовцева, А.В. Грицюк, М.Д. Гемаева [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета. - 2020. - № 1 (117). - С. 79-84.
4. Антонов, Н.С. Табакокурение и активный туберкулез: влияние и лечение / Н.С. Антонов, Г.М. Сахарова // Русский медицинский журнал. - 2014. - № 22 (5). - С. 366-371.
5. Аюшеева, Л.Б. Туберкулез и ВИЧ: проблемы борьбы с сочетанной инфекцией / Л.Б. Аюшеева // Московская медицина. - 2019. - № 6 (34). - 13 с.
6. Березанцев, А.Ю. Оценка тревожно-депрессивного статуса у пациентов с различными формами туберкулеза легких / А.Ю. Березанцев, Н.Л. Карпина, Д.А. Минович, А.В. Масякин // Медицинский алфавит. - 2022. - № 21. - С. 37-42.
7. Богородская, Е.М. Смертность больных туберкулезом в мегаполисе в условиях внешней и внутренней миграции / Е.М. Богородская, О.В. Чижова, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, В.Б. Авдентова // Туберкулез и социально значимые заболевания. - 2023. - Т. 11 - № 2 (42). - С. 3-18.
8. Боровицкий, В.С. Клинические факторы, связанные с неблагоприятным исходом у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией / В.С. Боровицкий, М.В. Синицын // Туберкулез и болезни легких. - 2021. - №10 (99). -

С. 28-34.

9. Браженко, О.Н. Психологические и социальные особенности больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией в современных условиях / О.Н. Браженко, К.А. Солодилина, А.И. Лощакова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2024. - Т. 16. - № 1. - С. 23-35.

10. Васильева, И.А. Вопросы повышения качества противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации. 2023. [Vasilyeva IA. Issues of improving the quality of anti-tuberculosis measures in the Russian Federation.2023]. URL: https://orenofd.orb.ru/upload/uf/6bc/r5ddprn0bgm612smhmqzvkerk99qp2e/Vasileva-28.09.2023-VKS-Minzdrav-_5_5_-.pdf. [Date of access: Jan 28, 2025].

11. Ветушко, Д.А. ВИЧ-инфекция, лекарственно-устойчивый туберкулез и вирусный гепатит С: подходы к лечению пациента при коинфекции / Д.А. Ветушко, С.В. Жаворонок, Т.Н. Глинская, Е.М. Скрыгина // Гепатология и гастроэнтерология. - 2022. - № 2. - С. 146.

12. Визель, А.А. Бронхообструктивный синдром у больных туберкулезом легких: аналитический обзор литературы / А.А. Визель, А.П. Алексеев, Е.И. Шмелев [и др.] // Практическая пульмонология. - 2018. - № 1. - С. 33-42.

13. Викторова, И.Б. Хроническая обструктивная болезнь легких при ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии / И.Б. Викторова, В.Н. Зиминая, А.В. Кравченко // 2020. - Т. 12. - № 4. - С. 23-31.

14. ВОЗ. Информационный бюллетень ВОЗ. Туберкулез. От 14 октября 2020 г. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> 141.

15. Демихова, О.В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция [Текст] / О.В. Демихова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. - 2019. - N S1. - С. 175-180.

16. Заболевания органов дыхания в Республике Татарстан: многолетний эпидемиологический анализ / А.Ю. Вафин, А.А. Визель, В.Г. Шерпутовский // Вестник современной клинической медицины. - 2016. - Т. 9. - № 1. - С.24-31.

17. Иванова, Д.А. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым

рекомендациям ВОЗ 2019 г. / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, О.В. Родина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2020. - Т. 98. - № 1. - С. 5-15.

18. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. 2020. (16.02.2021) - Утверждены Минздравом РФ. Официальный сайт Минздрава России: URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/79_1#doc_a1 (дата обращения 03.05.2023).

19. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. 2020. (10.06.2021) - Утверждены Минздравом РФ. Официальный сайт Минздрава России: URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/943> (дата обращения 03.05.2023).

20. Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких» 2024 г. Российское респираторное общество (РРО). [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2

21. Кольникова, О.В. Особенности выявления туберкулеза бронха как осложнения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у пациента пожилого возраста / О.В. Кольникова, С.В. Гудова // Современные проблемы науки и образования. - 2020. - № 5.

22. Корецкая, Н.М. Туберкулез и табакокурение: риск развития специфического процесса и его особенности у курящих больных / А.Н. Наркевич, А.А. Наркевич, Е.Н. Гринь // Пульмонология. - 2017. - № 1. - С. 51-55.

23. Кравец, С.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы) / С.Л. Кравец, А.Л. Ханин // Вестник современной клинической медицины. – 2017. - № 6. – С. 60-70.

24. Курганова, Т.Ю. Эпидемиология трех коинфекций: ВИЧ, вирусного гепатита и туберкулеза в Вологодской области как модель развития инфекций в Северо-Западном федеральном округе / Т.Н. Мельникова, Н.Ю. Ковалев, С.В. Огурцова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2021. - Т. 13. - № 1. - С. 7-16.

25. Мишин, В.Ю. Коморбидность туберкулеза и оппортунистических заболеваний органов дыхания у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с

иммунодефицитом / В.Ю. Мишин, А.В. Мишина, А.Э. Эргешов [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. - 2020. - № 2. - С. 63-65.

26. Морозова, Т.И. Опыт использования хиксозида в терапии туберкулезного поражения бронхов / Т.И. Морозова, О.Н. Баринбойм, Н.П. Докторова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2014. - Т.10. - № 2. - С. 293-300.

27. Нелидова, Н.В. Эффективность комплексного лечения диссеминированного туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / Н.В. Нелидова // Международный научно-исследовательский журнал. - 2024. - Т.143. - № 5. - С.1-6.

28. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. - 2017. - № 3. - С. 13-20.

29. Покровский, В.В. (ред.). ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020: 696 с.

30. Рахманова, А.Г. Вторичные заболевания у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. / Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Виноградова Е.Н. [и др.] // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров «Туберкулез в России год 2007»; 2007; М.

31. Родина, О.В. Нежелательные реакции при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания / О.В. Родина, С.Е. Борисов, Д.А. Иванова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2020. - № 2. - С. 44-54.

32. Салина, Т.Ю. Особенности клинической картины и эффективность лечения больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ потребителей инъекционных наркотиков / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. - 2020. - № S2. - С. 88-89.

33. Серов, О.А. Значение диагностики локальных изменений бронхиального дерева в комплексном обследовании больных туберкулезом

легких / Серов О.А., Колпакова Т.А., Краснов В.А. // Бюллетень сибирской медицины. - 2013. - Т. 12. - № 1. - С. 136-138.

34. Синицын, М.В. Эндоскопическая диагностика туберкулеза бронхов у больных туберкулезом легких с разным ВИЧ-статусом / Синицын М. В., Быков С.В., Решетников М.Н. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2022. - Т. 100. - № 7. - С. 28-33.

35. Степанян, И.Э. Диагностика туберкулеза органов дыхания в XXI в.: что изменилось? / Степанян И.Э. // Consilium Medicum. - 2019. - Т. 21. - № 3. - С. 37-40.

36. Терещенко, С.Г. Опыт диагностической и лечебной бронхоскопии у больных с коронавирусной инфекцией / Терещенко С.Г., Богданов А.П., Мечева Л.В. // Эндоскопическая хирургия. - 2021. - Т. 27. - № 4. - С. 23-29.

37. Филинюк, О.В. ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения / О.В. Филинюк, А.С. Аллилуев, Д.Э. Амичба [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2021. - Т. 99. - № 2. - С. 45-51.

38. Чабанова, О.Н. ВИЧ-инфекция как одна из причин смерти больных туберкулезом / О.Н. Чабанова, О.А. Рыжкова, Е.Н. Стрельцова, М.Х. Сайфулин // Астраханский медицинский журнал. - 2021. - Т. 16. - № 4. - С. 39–45.

39. Черниченко, Н.В. Диагностическая бронхоскопия // Руководство по респираторной медицине / под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Литтера, 2017. - Т. 1. - С. 302–314.

40. Чумоватов, Н.В. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с никотиновой зависимостью: Дис. ...к-та мед. наук: 3.1.26. / Чумоватов Никита Владимирович. - Москва, 2023. - 122 с.: ил.

41. Чухнина, Е.А. Оценка эффективности и частоты развития побочных эффектов на фоне антиретровирусной терапии / Е.А. Чухнина, Т.В. Игнатьева, Э.А. Кашуба [и др.] // Клиническая медицина. - 2020. - Т. 67. - № 3. - С. 51-57.

42. Шпагина, Л.А. Клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности хронической обструктивной болезни легких в условиях

высокого профессионального риска / Л.А. Шпагина, М.И. Воевода, С.В. Бобров [и др.] // Пульмонология. - 2012. - № 4. - С. 78-84.

43. Штейнер, М.Л. Бронхоскопия у пациентов с ВИЧ-инфекцией (по данным пульмонологического стационара) / Штейнер М.Л., Биктагиров Ю.И., Жестков А.В. [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии - 2020. - Т. 12. - № 3. - С. 77-86.

44. Штейнер, М.Л. Случай деструкции правого главного бронха туберкулезной этиологии на фоне ВИЧ-инфекции / Штейнер М.Л., Биктагиров Ю.И., Жестков А.В. [и др.] // Трудный пациент. - 2017. - Т. 15. - № 10-11. - С. 15-17.

45. Эргешов, А.Э. Туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя: механизмы формирования и методы молекулярно-генетической диагностики / А.Э. Эргешов, С.Н. Андреевская, Т.Г. Смирнова, Л.Н. Черноусова // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2023. - Т.78. - №6. - С.609-620.

46. Adeloye, D. NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis / D. Adeloye, P. Song, Y. Zhu [et al.] // Lancet Respir Med. - 2022. - N 10(5). - P. 447-458.

47. Agrawal, M. Comparative Study of GeneXpert with ZN Stain and Culture in Samples of Suspected Pulmonary Tuberculosis / M. Agrawal, A. Bajaj, V. Bhatia // J Clin Diagn Res. - 2016. - N 10(5). - P. DC09-DC12.

48. Ahlström, M.G. Association between smoking status assessed with plasma-cotinine and inflammatory and endothelial biomarkers in HIV-positive and HIV-negative individuals / M.G. Ahlström, A. Knudsen, H. Ullum [et al.] // HIV Med. - 2018. - N 19(10). - P. 679-687.

49. Ahmad, F. Macrophage: A Cell with Many Faces and Functions in Tuberculosis / F. Ahmad, A. Rani, A. Alam [et al.] // Front Immunol. - 2022. - N 13. - P. 747-799.

50. Ahmad, S. Vitamin D and its therapeutic relevance in pulmonary diseases. /S. Ahmad, S. Arora, S. Khan [et al.] // VJ Nutr Biochem. - 2021. - N 90. - P. 108571.

51. Al-Harbi, A. Performance of Multidimensional Severity Scoring Systems in Patients with Post-Tuberculosis Bronchiectasis / A. Al-Harbi, M. Al-Ghamdi, M. Khan [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* - 2020. - N 15. - P. 2157–2165.
52. Allwood, B.W. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge / B.W. Allwood, A. Byrne, J. Meghji [et al.] // *Respiration.* - 2021. - N 100(8). - P. 751-763.
53. Allwood, B.W. Obstructive pulmonary disease in patients with previous tuberculosis: Pathophysiology of a community-based cohort / B.W. Allwood, R. Gillespie, M. Galperin-Aizenberg // *S Afr Med J.* - 2017. - N 107(5). - P. 440–445.
54. Allwood, B.W. Transition from restrictive to obstructive lung function impairment during treatment and follow-up of active tuberculosis. / B.W. Allwood, E. Maasdorp, G.J. Kim [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* - 2020. - N 15. - P. 1039-1047.
55. Allwood, B.W. Histologically confirmed tuberculosis-associated obstructive pulmonary disease / B.W. Allwood, J. Rigby, S. Griffith-Richards // *Int J Tuberc Lung Dis.* - 2019. - N 23(5). - P. 552–554.
56. Al-Rifai, R.H. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis / R.H. Al-Rifai, F. Pearson, J.A. Critchley [et al.] // *PloS One.* - 2017. - N 12(11). - P. e0187967.
57. Amaral, A.F. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results / A.F. Amaral, S. Coton, B. Kato [et al.] // *Eur Respir J.* - 2015. - N 46(4). - P. 1104-1112.
58. Attia, E.F. Increased risk of radiographic emphysema in HIV is associated with elevated soluble CD14 and nadir CD4 / E.F. Attia, K.M. Akgün, C. Wongtrakool [et al.] // *Chest.* - 2014. - N 146. - P. 1543-1453.
59. Awasthi, V. Evaluation of medical adherence, adverse drug reactions, and quality of life in post tubercular obstructive airway disease / V. Awasthi, S. Singh, N. Kumar [et al.] // *Perspect Clin Res.* - 2023. - N 14(1). - P. 20-25.
60. Bajpai, J. Clinical, Radiological, and Lung Function Characteristics of Post-tuberculosis Bronchiectasis: An Experience from a Tertiary Care Center in India /

J. Bajpai, S. Kant, A. Verma // *Cureus*. - 2023. - N 15(2). - P. e34747.

61. Bertrand, H.M.N. Post-tuberculous lung function impairment in a tuberculosis reference clinic in Cameroon / H.M.N. Bertrand, N. Junior, N.M. Malea [et al.] // *Respir Med*. - 2016. - N 114. - P. 67-71.

62. Bigna, J.J. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis / J.J. Bigna, A.M. Kenne, S.L. Asangbeh [et al.] // *Lancet Glob Health*. - 2018. - N 6(2). - P. 193-202.

63. Brandtzaeg, P. The mucosal B cell system / P. Brandtzaeg // *Mucosal Immunol*. - 2015. - N 2. - P. 623-681.

64. Brassard, P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases / P. Brassard, S. Suissa, A. Kezouh [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. - 2011. - N 183(5). - P. 675–678.

65. Brown, J.L. The association between cigarette smoking, virologic suppression, and CD4+ lymphocyte count in HIV-Infected Russian women / J.L. Brown, T. Winhusen, R.J. DiClemente [et al.] // *AIDS care*. - 2017. - N 29(9). - P. 1102-1106.

66. Brune, K.A. HIV Impairs Lung Epithelial Integrity and Enters the Epithelium to Promote Chronic Lung Inflammation / K.A Brune, F. Ferreira, P. Mandke [et al.] // *PLoS One*. - 2016. - N 11(3). - P. e0149679.

67. Byanova, K. Chronic obstructive pulmonary disease in HIV / K. Byanova, K.M. Kunisaki, J. Vasquez [et al.] // *Expert Rev Respir Med*. - 2021. - N 15 (1). - P. 71-87.

68. Byrne, A. “Post tuberculosis”: the urgent need for inclusion of lung health outcomes in tuberculosis treatment trials / A. Byrne, B. Allwood, I. Schoeman [et al.] // *Eur Respir J*. - 2023. - N 62 (3). - P.2300950.

69. Cai, Y. Increased monocyte turnover is associated with interstitial macrophage accumulation and pulmonary tissue damage in SIV-infected rhesus macaques / Y. Cai, C. Sugimoto, D.X. Liu [et al.] // *J Leukoc Biol*. - 2015. - N 97. - P. 1147-1153.

70. Chan, A. Radial endobronchial ultrasound in diagnosing peripheral lung

lesions in a high tuberculosis setting / A. Chan, A. Devanand, S.Y. Low [et al.] // BMC Pulm Med. - 2015. - N 15. - P. 90.

71. Chang, J.T. Prediction of COPD risk accounting for time-varying smoking exposures / J.T. Chang, R. Meza, D.T. Levy [et al.] // PLoS One. - 2021. - N 16(3). - P. e0248535.

72. Cheon, J. Active tuberculosis risk associated with malignancies: an 18-year retrospective cohort study in Korea / J. Cheon, C. Kim, E.J. Park [et al.] // J Thorac Dis. - 2020. - N 12(9). - P. 4950-4959.

73. Chinnapaiyan, S. Cigarette smoke promotes HIV infection of primary bronchial epithelium and additively suppresses CFTR function / S. Chinnapaiyan, R. Dutta, J. Bala [et al.] // Sci Rep. - 2018. - N 8(1). - P. 79-84.

74. Choi, H. Clinical and Laboratory Differences between Lymphocyte- and Neutrophil-Predominant Pleural Tuberculosis / H. Choi, H.R. Chon, K. Kim // PLoS One. - 2016. - N 11(10). - P. e0165428.

75. Christopoulou, M.E. Matrix Metalloproteinases in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M.E. Christopoulou, E. Papakonstantinou, D. Stolz // Int J Mol Sci. - 2023. - N 24(4). - P. 3786.

76. Cohen, S.B. Alveolar macrophages provide an early mycobacterium tuberculosis niche and initiate dissemination / S.B. Cohen, B.H. Gern, J. Delahaye [et al.] // Cell Host Microbe. - 2018. - N 24(3). - P. 439-446.e4.

77. Cohen, S.B. The Tuberculous Granuloma and Preexisting Immunity / S.B. Cohen, B.H. Gern, K.B. Urdahl // Annu Rev Immunol. - 2022. - N 40. - P. 589-614.

78. Cribbs, S.K. Pathogenesis of HIV-Related Lung Disease: Immunity, Infection, and Inflammation. / S.K. Cribbs, K. Crothers // Physiol Rev. - 2020. - N 100(2). - P. 603-632.

79. Crothers, K. HIV infection is associated with reduced pulmonary diffusing capacity / K. Crothers, K. McGinnis, E. Kleerup [et al.] // J Acquir Immune Defic Syndr. - 2013. - N 64. - P. 271-278.

80. Cui, L. Topographic diversity of the respiratory tract mycobiome and alteration in HIV and lung disease / L. Cui, L. Lucht, L. Tipton [et al.] // Am J Respir

Crit Care Med. - 2015. - N 191. - P. 932–942.

81. Diaz, P.T. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. / P.T. Diaz, M.A. King, A. Pacht // *Ann Intern Med.* - 2000. - N 132. - P. 369-372.

82. Dimakou, K. Non-CF-bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients / K. Dimakou, C. Triantafillidou, M. Toumbis // *Respir Med.* - 2016. - N 116. - P. 1-7.

83. Dransfield, M.T. Standardized guide lines for surveillance bronchoscopy reduce complications in lung transplant recipients / M.T. Dransfield, R.I. Garver, D. Weill // *J Heart Lung Transplant.* - 2004. - N 23. - P. 110-114.

84. Drummond, M.B. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician / M.B. Drummond, G.D. Kirk // *Lancet Respir Med.* - 2014. - N 2(7). - P. 583-592.

85. Drummond, M.B. The effect of HIV infection on longitudinal lung function decline among IDUs: a prospective cohort / M.B. Drummond, C.A. Merlo, J. Astemborski [et al.] // *AIDS.* - 2013. - N 27. - P. 1303-1311.

86. Fan, H. Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / H. Fan, F. Wu, J. Liu [et al.] // *Ann Transl Med.* - 2021. - N 9(5). - P. 390.

87. Ferrera, M.C. Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M.C. Ferrera, W.W. Labaki, M.K. Han // *Annu Rev Med.* - 2021. - N 72. - P. 119-134.

88. Framework for collaborative action on tuberculosis and comorbidities WHO TEAM Global Tuberculosis Programme. - 2022. - 87 p. ISBN: 978-92-4-005505-6 URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240055056> (дата обращения 02.05.2023).

89. George, M.P. Respiratory symptoms and airway obstruction in HIV-infected subjects in the HAARTera / M.P. George, M. Kannass, L. Huang [et al.] // *PLoS One.* - 2009. - N 4. - e6328.

90. Gibelin, A. Rare respiratory diseases in the ICU: when to suspect them and specific approaches / A. Gibelin, A. Parrot, M. Fartoukh // *Curr Opin Crit Care.* - 2019.

- N 25(1). - P. 29-36.

91. Gläser, S. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a systematic review of the literature / S. Gläser, S. Krüger, M. Merkel // *Respiration*. - 2015. - N 89 (3). - P. 253-264.

92. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD // Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2024. [Electronic resource]. - URL: <http://www.goldcopd.org/> (accessed on 16.04.2025).

93. Goletti, D. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and management of TB in patients with HIV and diabetes / D. Goletti, R. Pisapia, F. Fusco // *Int J Tuberc Lung Dis*. - 2023. - N 27(4). - P. 284-290.

94. Grigsby, M. Socioeconomic status and COPD among low- and middle-income countries / M. Grigsby, T. Siddharthan, M.A. Chowdhury [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. - 2016. - N 11. - P. 2497-2507.

95. Grippi, M.A., Antin-Ozerkis D.E., Dela Gruz C.S., Kotloff R. Pulmonary Clearance of Infectious Agents. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders (6th ed.), 2022.

96. Guaraldi, G. Predictors of emphysema progression in HIV-positive patients / G. Guaraldi // *J Int AIDS Soc*. - 2014. - N 17 (4 Suppl 3) - P. 19660.

97. Gyawal, S. Previous tuberculosis infection associated with increased frequency of asthma and respiratory symptoms in a Nordic-Baltic multicentre population study / S. Gyawal, J.P. López-Cervantes, N.O. Jõgi [et al.] // *ERJ Open Res*. - 2023. - N 9(3). - P. 00011-2023.

98. Hajat, A. Long-term exposure to air pollution and markers of inflammation, coagulation, and endothelial activation: a repeat-measures analysis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / A. Hajat, M. Allison, A.V. Diez-Roux [et al.] // *Epidemiology*. - 2015. - N 26(3). - P. 310-320.

99. Hameed, S. Risk factors for mortality among inpatients with smear positive pulmonary tuberculosis / S. Hameed, F.F. Zuberi, S. Hussain [et al.] // *Pak J Med Sci*. - 2019. - N 35(5). - P. 1361-1365.

100. Hewitt, R.J. Regulation of immune responses by the airway epithelial cell

- landscape / R.J. Hewitt, C.M. Lloyd // *Nat Rev Immunol.* - 2021. - N21(6). - P.347-362.
101. Hnizdo, E. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment / E. Hnizdo, T. Singh, G. Churchyard // *Thorax.* - 2000. - N 55. - P. 32-38.
102. Ho, T. Under- and over-diagnosis of COPD: a global perspective / T. Ho, R.P. Cusack [et al.] // *Breathe (Sheff.).* - 2019. - N 15(1). - P. 24-35.
103. Holt, P.G. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract / P.G. Holt, D.H. Strickland, M.E. Wikström [et al.] // *Nat Rev Immunol.* - 2008. - N 8(2). - P. 142-152.
104. Honeycutt, J.B. HIV persistence in tissue macrophages of humanized myeloid-only mice during antiretroviral therapy / J.B. Honeycutt, W.O. Thayer, C. Baker [et al.] // *Nat Med.* - 2017. - N 23(5). - P. 638-643.
105. Hou, G. Efficacy of real-time polymerase chain reaction for rapid diagnosis of endobronchial tuberculosis / G. Hou, T. Zhang, D.H. Kang [et al.] // *Int J Infect Dis.* - 2014. - N 27. - P. 13-17.
106. Hsu, D. Post tuberculosis treatment infectious complications / D. Hsu, M. Irfan, K. Jabeen [et al.] // *Int J Infect Dis.* - 2020. - N 92S. - P. S41–S45.
107. Huan, N. Utilizing flexible bronchoscopy for the diagnosis of endobronchial tuberculosis with negative sputum acid-fast bacillus / N. Huan, N.I.A. Mohd, I.A. Yusof [et al.] // *J Assoc Chest Phys.* - 2021. - N 9. - P. 1-6.
108. Huffnagle, G. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street / G. Huffnagle, R. Dickson, N. Lukacs // *Mucosal Immunol.* - 2017. - N 10. - P. 299-306.
109. Hwang, Y.I. The association between airflow obstruction and radiologic change by tuberculosis / Y.I. Hwang, J.H. Kim, C.Y. Lee [et al.] // *J Thorac Dis.* - 2014. - N 6(5). - P. 471-476.
110. Iacobino, A. Fighting tuberculosis by drugs targeting nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* bacilli / A. Iacobino G. Piccaro, F. Giannoni [et al.] // *Int J Mycobacteriol.* - 2017. - N 6(3). - P. 213-221.
111. Inghammar, M. COPD and the risk of tuberculosis - a population-based

cohort study / M. Inghammar, A. Ekbom, G. Engstrom [et al.] // PLoS One. - 2010. - N 5 (4). - e10138.

112. Ivanova, O. Post-tuberculosis lung impairment: systematic review and meta-analysis of spirometry data from 14 621 people / O. Ivanova, V.S. Hoffmann, Lange [et al.] // Eur Respir Rew. - 2023. - N 32(168). - P. 220-221.

113. Jeyashree, K. Smoking cessation interventions for pulmonary tuberculosis treatment outcomes / K. Jeyashree, S. Kathirvel, H.D. Shewade [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews. - 2016. - N 1. - P. CD011125.

114. Jin, C. A case of delayed diagnostic pulmonary tuberculosis during targeted therapy in an EGFR mutant non-small cell lung cancer patient / C. Jin, B. Yang // Case Rep Oncol. - 2021. - N 14(1). - P. 659-663.

115. Kamenar, K. Previous tuberculosis disease as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional analysis of multicountry, population-based studies / K. Kamenar, S. Hossen, A.N. Gupte [et al.] // Thorax. - 2022. - N 77 (11). - P. 1088-1097.

116. Kaur, R. Fungal Opportunistic Pneumonias in HIV/AIDS Patients: An Indian Tertiary Care Experience / R. Kaur, B. Mehra, M.S. Dhakad [et al.] // J Clin Diagn Res. - 2017. - N 11(2). - DC14-9.

117. Kashyap, S. Challenges in endobronchial tuberculosis: from diagnosis to management / S. Kashyap, A. Solanki // Pulm Med. - 2014. - P. 594806.

118. Katsiki, N. Diabetes Mellitus and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Overview / N. Katsiki, P. Steiropoulos, N. Papanas // Exp Clin Endocrinol Diabetes. - 2021. - N 129(10). - P. 699-704.

119. Kayongo, A. Mechanisms of lung damage in tuberculosis: implications for chronic obstructive pulmonary disease / A. Kayongo, B. Nyiro, T. Siddharthan // Front Cell Infect Microbiol. - 2023. - N 13. - P. 1146571.

120. Kim, C.J. Inhaled in dacraterol for the treatment of COPD patients with destroyed lung by tuberculosis and moderate-to-severe airflow limitation: results from the randomized INFINITY study / C.J. Kim, H.K. Yoon, M.J. Park [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. - 2017. - N 12. - P. 1589-1596.

121. Kim, C.Y. Longitudinal Evaluation of the Relationship Between Low Socioeconomic Status and Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) / C.Y. Kim, B.K. Kim, Y.J. Kim // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* - 2020. - N 15. - P. 3447-3454.

122. Kim, E.S. Bacterial yield from quantitative cultures of bronchoalveolar lavage fluid in patients with pneumonia on antimicrobial therapy / E.S. Kim, E.C Kim, S.M. Lee [et al.] // *Korean J Intern Med.* - 2012. - N 27. - P. 156-162.

123. Ko, Y. Changes in lung function according to disease extent before and after pulmonary tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International* / Y. Ko, Y.M. Lee, H.Y. Lee [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* - 2015. - N 19(5). - P. 589-595.

124. Konstantinidis, I. HIV-associated lung disease / I. Konstantinidis, K. Crothers, K.M. Kunisaki [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* - 2023. - N 9 (1). - P. 39.

125. Kopf, M. The development and function of lung-resident macrophages and dendritic cells / M. Kopf, C. Schneider, S.P. Nobs // *Nat Immunol.* - 2015. - N 16(1). - P. 36-44.

126. Kunisaki, K.M. Pulmonary effects of immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-positive individuals: a nested substudy within the multicentre, international, randomised, controlled Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) trial / K.M. Kunisaki, D.E. Niewoehner, G. Collins [et al.] // *Lancet Respir Med.* - 2016. - N 4(12). - P. 980-989.

127. Lambert, A.A. HIV Infection Is Associated with Increased Risk for Acute Exacerbation of COPD / A.A. Lambert, G.D. Kirk, J. Astemborski [et al.] // *J Acquir Immune Defic Syndr.* - 2015. - N 69(1). - P. 68-74.

128. Lee, P. Endobronchial tuberculosis / P. Lee // *Indian J Tuberc.* - 2015. - N 62(1). - P. 7-12.

129. Li, S.X. Complexities of Gut Microbiome Dysbiosis in the Context of HIV Infection and Antiretroviral Therapy / S.X. Li, A. Armstrong, C.P. Neff [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* - 2016. - N 99(6). - P. 600-611.

130. Lu, P. Association of BMI, diabetes, and risk of tuberculosis: a population-

based prospective cohort / P. Lu, Y. Zhang, Q. Liu [et al.] // *Int J Infect Dis.* - 2021. - N 109. - P. 168-173.

131. MacDonald, D.M. Smoking and Accelerated Lung Function Decline in HIV-Positive Individuals: A Secondary Analysis of the START Pulmonary Substudy / D.M. MacDonald, A.C. Melzer, G. Collins [et al.] // *J Acquir Immune Defic Syndr.* - 2018. - N 79(3). - P. 85-92.

132. MacLeod, M. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact / M. MacLeod, A. Papi, M. Contoli [et al.] // *Respirology.* - 2021. - N 26(6). - P. 532-551.

133. Madeddu, G. Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era? / G. Madeddu, A.G. Fois, G.M. Calia [et al.] // *Infection.* - 2013. - N 41 (2). - P. 347-353.

134. Masiá, M. Oxidative Stress Predicts All-Cause Mortality in HIV-Infected Patients. / M. Masiá, S. Padilla, M. Fernández [et al.] // *PLoS One.* - 2016. - N 11. - P. e0153456.

135. Martinez-Garcia, M.A. Post-TB bronchiectasis: from pathogenesis to rehabilitation / M.A. Martinez-Garcia, W.J. Guan, D. De-la-Rosa [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* - 2023. - N 27(3). - P. 175-181.

136. Meghji, J. Patient outcomes associated with post-tuberculosis lung damage in Malawi: a prospective cohort study / J. Meghji, M. Lesosky, E. Joekes [et al.] // *Thorax.* - 2020. - N 75(3). - P. 269-278.

137. Meghji, J. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions / J. Meghji, K. Mortimer, A. Agusti // *Lancet.* - 2021. - N 397 (10277). - P. 928-940.

138. Migliori, G.B. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease / G.B. Migliori, C.W.M. Ong, L. Petrone [et al.] // *Breathe.* - 2021. - N 17. - P. 210079.

139. Mishra, N.R. Corticosteroid as an Adjunct in the Treatment of Endobronchial Tuberculosis: A Systematic Review & Meta-analysis / N.R. Mishra, M.K. Panigrahi, G.C. Bhatt // *Curr Pediatr Rev.* - 2020. - N 16 (1). - P. 53-60.

140. Mok, Y. Do we need transbronchial lung biopsy if we have bronchoalveolar lavage Xpert® MTB/RIF / Y. Mok, T.Y. Tan, T.R. Tay [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* - 2016. - N 20(5). - P. 619-624.
141. Mustafa, S.S. Steroid-induced secondary immune deficiency / S.S Mustafa // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 2023. - N 130(6). - P. 713-717.
142. Ni, L. Roles of Myeloid and Lymphoid Cells in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / L. Ni, C. Dong // *Front Immunol.* - 2018. - N 9. - P. 1431.
143. Nightingale, R. Respiratory symptoms and lung function in patients treated for pulmonary tuberculosis in Malawi: a prospective cohort study / R. Nightingale, B. Chinoko, M. Lesosky [et al.] // *Thorax.* - 2022. - N 77(11). - P. 1131-1139.
144. Nordholm, A.C. Mental illness, substance abuse, and tuberculosis risk / A.C. Nordholm, A.B. Andersen, C. Weise [et al.] // *J Infect.* - 2023. - T. 86. - N 5. - P. e135-e137.
145. Obore, N. Association between indoor air pollution, tobacco smoke and tuberculosis: an updated systematic review and meta-analysis / N. Obore, J. Kawuki, J. Guan [et al.] // *Public Health.* - 2020. - N 187. - P. 24-35.
146. O'Sullivan, T.E. Natural Killer Cell Memory / T.E. O'Sullivan, J.C. Sun, L.L. Lanier // *Immunity.* - 2015. - N 43(4). - P. 634-645.
147. Palenicek, J.P. Weight loss prior to clinical AIDS as a predictor of survival / J.P. Palenicek, N.M.H. Graham // *J Acquir Immune Defic Syndr.* - 2004. - N 35. - P. 367-375.
148. Pandit, H. Surfactant protein D inhibits HIV-1 infection of target cells via interference with gp120-CD4 interaction and modulates pro-inflammatory cytokine production / H. Pandit, S. Gopal, A. Sonawani [et al.] // *PloS One.* - 2014. - N 9(7). - P. e102395.
149. Pérez-Padilla, R. Would widespread availability of spirometry solve the problem of under diagnosis of COPD / R. Pérez-Padilla // *Int J Tuberc Lung Dis.* - 2016. - N 20 (1). - P. 22-27.
150. Peng, A.Z. Incidence, laboratory diagnosis and predictors of

tracheobronchial tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis in Chongqing, China / A.Z. Peng, A. Yang, S.J. Li [et al.] // *Exp Ther Med.* - 2020. - N 20(6). - P. 174.

151. Popescu, I. Activation-induced cell death drives profound lung CD4 (+) T-cell depletion in HIV-associated chronic obstructive pulmonary disease / I. Popescu, M.B. Drummond, L. Gama [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2014. - N 190 (7). - P. 744-755.

152. Pradipta, I.S. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis / I.S. Pradipta, L.D. Forsman, J. Bruchfeld [et al.] // *J Infect.* - 2018. - N 77(6). - P. 469-478.

153. Qi, C. From COPD to Lung Cancer: Mechanisms Linking, Diagnosis, Treatment, and Prognosis / C. Qi, S.W. Sun, X.Z. Xiong // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* - 2022. - N 17. - P. 2603-2621.

154. Ranjit, S. Benzopyrene in Cigarette Smoke Enhances HIV-1 Replication through NF- κ B Activation via CYP-Mediated Oxidative Stress Pathway / S. Ranjit, N. Sinha, S. Kodidela // *Sci Rep.* - 2018. - N 8(1). - P. 10394.

155. Ronit, A. Copenhagen Co-morbidity in HIV infection (COCOMO) study group. Air flow limitation in people living with HIV and matched uninfected controls / A. Ronit, J. Lundgren, S. Afzal // *Thorax.* - 2018. - N 73(5). - P. 431-438.

156. Rosen, S. Correction: Initiating Antiretroviral Therapy for HIV at a Patient's First Clinic Visit: The RapIT Randomized Controlled Trial / S. Rosen, M. Maskew, M.P. Fox [et al.] // *PLoS Med.* - 2016. - 13(6): e1002050.

157. Ross, J. Excess lung function decline in gold miners following pulmonary tuberculosis / J. Ross, R.I. Ehrlich, E. Hnizdo [et al.] // *Thorax.* - 2010. - N 65. - P. 1010-1015.

158. Sabir, N. Matrix metalloproteinases: Expression, regulation and role in the immunopathology of tuberculosis / N. Sabir, T. Hussain, M.H. Mangi [et al.] // *Cell prolifer.* - 2019. - N 52(4). - P. 12649.

159. Salvi, S.S. Phenotypic comparison between smoking and non-smoking chronic obstructive pulmonary disease / S.S. Salvi, B.B. Brashier, J. Londhe [et al.] // *Respir Res.* - 2020. - N 21(1). - P. 50.

160. Santoso, A. Transforming growth factor- β and matrix metalloproteinases as potential biomarkers of fibrotic lesions induced by tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / A. Santoso, R. Rasiha, A.T. Zainal [et al.] // *BMJ Open*. - 2023. - N 13(10). - P. 70-77.
161. Shanmugasundaram, K. Pulmonary Functions and Inflammatory Biomarkers in Post-Pulmonary Tuberculosis Sequelae / K. Shanmugasundaram, A. Talwar, K. Madan [et al.] // *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. - 2022. - N 85(2). - P. 175-184.
162. Shen, T.C. Periodontal Treatment Reduces Risk of Adverse Respiratory Events in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Propensity-Matched Cohort Study / T.C. Shen, P.Y. Chang, C.L. Lin // *Medicine (Baltimore)*. - 2016. - N 95(20). - P. e3735.
163. Sigel, K. Immunological and infectious risk factors for lung cancer in US veterans with HIV: a longitudinal cohort study / K. Sigel, J. Wisnivesky, K. Crothers // *Lancet HIV*. - 2017. - N 4(2). - P. e67-e73.
164. Singh, P. Multifunctional Role of S100 Protein Family in the Immune System: An Update / P. Singh, S.A. Ali // *Cells*. - 2022. - N 11(15). - P. 2274.
165. Singh, S. Immunologic and imaging signatures in post tuberculosis lung disease / W.T. Siow, P. Lee // *Tuberculosis (Edinb)*. - 2022. - N 136. - P. 102244.
166. Singhvi, D. Obstructive lung disease in HIV-phenotypes and pathogenesis / D. Singhvi, J. Bon, A. Morris // *Curr HIV/AIDS Rep*. - 2019. - N 16 (4). - P. 359-369.
167. Siow W.T. Tracheobronchial tuberculosis: a clinical review / W.T. Siow, P. Lee // *J Thorac Dis*. - 2017. - N 9(1). - P. E71-E77.
168. Sonnenberg, G.F. Functional interactions between innate lymphoid cells and adaptive immunity / G.F. Sonnenberg, M.R. Hepworth // *Nat Rev Immunol*. - 2019. - N 19(10). - P.599-613.
169. Standiford, T.J. Pulmonary clearance of infectious agents / T.J. Standiford, G.B Toews, G.B. Huffnagle // *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 2015. - Fifth Edition. McGraw-Hill Education [Electronic resource]. URL: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1344§ionid=81198313> (accessed on 17.04.2025).

170. Stek, C. The Immune Mechanisms of Lung Parenchymal Damage in Tuberculosis and the Role of Host-Directed Therapy / C. Stek, B. Allwood, N.F. Walker [et al.] // *Front Microbiol.* - 2018. - N 9. - P. 2603.
171. Stumbles, P.A. Resting respiratory tract dendritic cells preferentially stimulate T helper cell type 2 (Th2) responses and require obligatory cytokine signals for induction of Th1 immunity / P.A. Stumbles, J.A. Thomas, C.L. Pimm // *J Exp Med.* - 1998. - N 188(11). - P. 2019-2031.
172. Su, Z. Incidence and Predictors of Tracheobronchial Tuberculosis in Pulmonary Tuberculosis: A Multicentre, Large-Scale and Prospective Study in Southern China / Z. Su, Y. Cheng, Z. Wu [et al.] // *Respiration.* - 2019. - N 97(2). - P. 153-159.
173. Sun, J. Plasma IL-6/IL-10 Ratio and IL-8, LDH, and HBDH Level Predict the Severity and the Risk of Death in AIDS Patients with Pneumocystis Pneumonia / J. Sun, J. Su, Y. Xie [et al.] // *J Immunol Res.* - 2016. - 2016: 1583951.
174. Sun, Y. Diagnostic efficacy of Xpert MTB/RIF assay in bronchoalveolar lavage fluid for tracheobronchial tuberculosis: A retrospective analysis / Y. Sun, Q. Zhang, Q. Zhang [et al.] // *Front Med (Lausanne).* - 2021. - Vol. 8. - Art. 682107.
175. Taylor, J. Residual respiratory disability after successful treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / J. Taylor, M.L. Bastos, S. Lachapelle-Chisholm S [et al.] // *EClinicalMedicine.* - 2023. - N 59. - P. 101979.
176. Theron, G. Xpert MTB/RIF Results in patients with previous Tuberculosis: Can we distinguish True from False Positive Results? / G. Theron, R. Venter, G. Calligaro // *Clin Infect Dis.* - 2016. - N 62(8). - P. 995-1001.
177. Treitinger, A. Decreased antioxidant defence in individuals infected by the human immunodeficiency virus / A. Treitinger, C. Spada, J.C. Verdi [et al.] // *Eur J Clin Invest.* - 2000. - N 30. - P. 454-459.
178. Trentin, L. Spontaneous production of interleukin-6 by alveolar macrophages from human immunodeficiency virus type 1-infected patients / L. Trentin, S. Garbisa, R. Zambello [et al.] // *J Infect Dis.* - 1992. - N 166(4). - P. 731-737.
179. Triplette, M. Differential Impact of Emphysema on Respiratory Symptoms and 6-Minute Walk Distance in HIV Infection / M. Triplette, E. Atti, K. Akgün [et al.] //

J Acquir Immune Defic Syndr. - 2017. - N 74(1). - P. e23-e29.

180. Varkila, M.R.J. The association between HIV infection and pulmonary function in a rural African population / M.R.J. Varkila, A.G. Vos, R.E. Barth [et al.] // PloS One. - 2019. - N 14(1). - P. 0210573.

181. Venkatesan, P. GOLD report: 2022 update / P. Venkatesan // Lancet Respir Med. -2022. - N 10 (2). – P. e20.

182. Visca, D. Pulmonary rehabilitation is effective in patients with tuberculosis pulmonary sequelae / D. Visca, E. Zampogna, G. Sotgiu [et al.] // Eur Respir J. - 2019. - N 53(3). - P. 1802184.

183. Walton, E.L. Microbes are off the menu: Defective macrophage phagocytosis in COPD / E.L. Walton // Biomed J. - 2017. - N 40 (6). - P. 301-304.

184. Wasserman, P. Wasting Disease, Chronic Immune Activation, and Inflammation in the HIV Infected Patient / P. Wasserman, S. Segal-Maurer, D. Rubin // Top Clin Nutr. - 2011. - N 26. - P. 14-28.

185. World Health Organization Global Tuberculosis Geneva: WHO; [Electronic resource]. - URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> (accessed on 17.04.2025).

186. Xu, S. Decreased telomere length in the small airway epithelium suggests accelerated aging in the lungs of persons living with human immunodeficiency virus (HIV) / S. Xu, E.A. Vucic, T. Shaipanich // Respir Res. - 2018. - N 19(1). - P. 117.

187. Yakar, H.I. The role of tuberculosis in COPD / H.I. Yakar, H. Gunen, E. Pehlivan [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. - 2017. - N 12. - P. 323-329.

188. Yang, I.A. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment / I.A. Yang, C.R. Jenkins, S.S. Salvi // Lancet Respir Med. - 2022. - N 10(5). - P. 497-511.

189. Yeligar, S.M. Dysregulation of Alveolar Macrophage PPAR γ , NADPH Oxidases, and TGF- β 1 in Otherwise Healthy HIV-Infected Individuals / S.M. Yeligar, J.M. Ward, F.L. Harris [et al.] // AIDS Res Hum Retroviruses. - 2017. - N 33(10). - P. 1018-1026.

190. Yum, H.K. Effect of inhaled tiotropium on spirometric parameters in

patients with tuberculous destroyed lung / H.K. Yum, I.N. Park // Tuberc Respir Dis (Seoul). - 2014. - N 77(4). - P. 167-171.

191. Zavala, M.J. Interrelationships between tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease / M.J. Zavala, G.L. Becker, R.J. Blount // Curr Opin Pulm Med. - 2023. - N 29(2). - P. 104-111.

192. Zhu, T. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis / T. Zhu, T.C. Wang, Y. Wang // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. - 2016. - N 11. - P. 2597-2607.