

Кулабухова Екатерина Игоревна

**ВЛИЯНИЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ И СОЦИАЛЬНО-
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РИСК РАЗВИТИЯ
ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

14.01.09 – инфекционные болезни
14.01.16 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Кравченко Алексей Викторович
Зими́на Вера Николаевна

Официальные оппоненты:

Максимов Семен Леонидович - доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Стаханов Владимир Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в __ час. на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте: www.cgie.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Согласно данным, опубликованным в глобальном отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2019 году, несмотря на предпринимаемые усилия, проблема туберкулеза (ТБ) продолжает оставаться серьезной: в 2018 г. в мире зарегистрировано около 10 миллионов новых случаев ТБ, при этом 87% из них приходится на 30 стран с высоким бременем ТБ, в число которых входит Российская Федерация [WHO, 2019].

Отдельно эксперты ВОЗ выделяют проблему распространения коинфекции ВИЧ/туберкулез (ВИЧ/ТБ): ТБ продолжает оставаться лидирующей причиной смерти среди лиц, умерших на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, несмотря на успехи применения и увеличение доступа к антиретровирусной терапии (АРТ): в 2018 г. туберкулез стал причиной около 251000 смертей среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, что составляет треть всех летальных исходов в мире, связанных с ВИЧ-инфекцией [WHO, 2019]. Проблема коинфекции ВИЧ/ТБ актуальна и для нашей страны в связи с продолжающимся развитием эпидемии ВИЧ-инфекции и высоким уровнем заболеваемости ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией. По данным Центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза, заболеваемость ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в 2018 г. составила 1 764,3 на 100 тыс. пациентов, что в 59 раз больше, чем среди основного населения России (30 на 100 000 населения) [Стерликов С.А., 2017]. Учитывая то, что несмотря на предпринимаемые усилия, сохраняется неблагоприятная эпидемическая ситуация по ТБ у пациентов с ВИЧ, становится актуальным дополнительное изучение значимых для этого контингента больных факторов, на которые необходимо обращать внимание при планировании профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития ТБ.

Известно, что у больных ВИЧ-инфекцией вероятность заболеть активным ТБ в 21 раз больше по сравнению с общей популяцией [WHO, 2018], во многом это обусловлено снижением числа CD4-лимфоцитов, постепенно развивающимся на фоне естественного течения ВИЧ-инфекции при отсутствии АРТ: к примеру, снижение количества CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл у больных ВИЧ-инфекцией увеличивает риск развития ТБ, способствует более тяжелому течению и высокой летальности от данного заболевания [Akolo C. et al, 2010]. Значение других факторов, таких как социально-экономический статус, употребление психоактивных веществ, генетические факторы, роль которых хорошо изучена в общей популяции, у больных с ВИЧ-инфекцией подробно не изучалась. Также к настоящему времени не изучен вопрос влияния данных факторов на риск развития ТБ в зависимости от количества CD4-лимфоцитов, снижение которого у пациентов с ВИЧ-инфекцией является ведущим предиктором развития ТБ и учитывается наряду с эпидемиологическими факторами при решении вопроса о назначении химиопрофилактики ТБ [Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, 2016]. Понимание комплексной роли факторов риска в развитии ТБ у пациентов с ВИЧ может способствовать выявлению дополнительных групп повышенного риска развития ТБ, индивидуальному подходу при планировании противотуберкулезных профилактических мероприятий и как следствие - повышению их эффективности.

Отдельно следует отметить роль химиопрофилактики ТБ (ХП ТБ), как значимого протективного фактора, эффективность которого в снижении заболеваемости туберкулезом, была доказана в крупных международных научных исследованиях [TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, 2015], однако, несмотря на доступность этого метода, значительного снижения заболеваемости ТБ среди больных ВИЧ-инфекцией не наблюдается. Согласно кумулятивным данным ВОЗ, в 2018 году 49% больных ВИЧ получили ХП ТБ. При этом в РФ охват профилактикой среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете на окончание 2017 года, составил 19,5% [Стерликов С.А., 2017]. В связи

с этим вопрос о доступности и приверженности ХП ТБ среди больных ВИЧ-инфекцией также заслуживает дополнительного изучения.

Степень разработанности темы исследования

В научной литературе имеются ссылки на отдельные исследования, посвященные влиянию количества CD4-лимфоцитов на риск развития ТБ, а также роли употребления алкоголя и инъекционных наркотиков, социально-экономических характеристик в риске развития ТБ у больных ВИЧ-инфекцией. Влияние табакокурения на риск развития ТБ у больных ВИЧ-инфекцией было исследовано в двух работах зарубежных авторов [Miguez-Burbano M.J., 2003, Bronner Murrison L. et al., 2016], а в Российской Федерации не изучалось. Тема роли генетических полиморфизмов в развитии ТБ у больных ВИЧ-инфекцией исследована более подробно, была показана достоверная ассоциация полиморфизмов ряда генов системы главного комплекса гистосовместимости (HLA-A*11, HLA-B*40, HLA-DR2 и др.); взаимосвязи полиморфизмов генов VDR, CD209, SDF1, SP110, MBL2, TLR4, TLR6 и развития активного ТБ [Mandal R.K. et al, 2016, Garcialaorden M., 2006, Da Cruz et al., 2013, Raghavan S. et al., 2015, Pulido I., 2010], однако большинство этих исследований были проведены в странах Азии и Африки, и роль полиморфизмов указанных генов в развитии ТБ у европейцев изучена мало. В 2018 году было опубликовано единственное на данный момент исследование, посвященное роли генетических маркеров в развитии ТБ у больных ВИЧ-инфекцией в России, проведенное на небольшой выборке пациентов [Байке Е.Е. и соавт., 2018]. Изучение влияния совокупности факторов на риск развития ТБ у больных ВИЧ-инфекцией в России не проводилось.

Цель исследования

Определение наиболее значимых факторов риска активного туберкулеза и их совокупности с целью разработки предложений по оптимизации противотуберкулезных профилактических мероприятий у больных ВИЧ-инфекцией.

Задачи исследования

1. Выявить наиболее информативные генетические маркеры, ассоциирующиеся с развитием туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с учетом результатов полногеномных ассоциативных исследований и оценить их влияние на вероятность развития активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.
2. Оценить влияние употребления психоактивных веществ (алкоголя, наркотиков, табакокурения) на вероятность развития активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с различным иммунным статусом.
3. Определить влияние социально-эпидемиологических факторов (социально-экономический статус, контакт с больным туберкулезом, пребывание в учреждениях ФСИН), на риск развития активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с различным исходным числом CD4-лимфоцитов
4. Оценить доступность химиопрофилактики туберкулеза для больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации и установить факторы, влияющие на приверженность химиопрофилактике туберкулеза.
5. Определить совокупность наиболее значимых факторов риска для выработки предложений по совершенствованию профилактических противотуберкулезных мероприятий у больных ВИЧ-инфекцией.

Научная новизна

На основании проведенного молекулярно-генетического анализа получены не известные ранее данные о распределении аллелей и генотипов по генам TLR4, TLR2, MBL2 у больных ВИЧ-инфекцией и коинфекцией ВИЧ/ТБ у обследованных больных. Установлено, что частота генотипа AG (rs4986790, ген TLR4) в группе ВИЧ/ТБ в 4,2 раза превышает частоту указанного генотипа у больных моноинфекцией ВИЧ.

В результате анализа комплексного влияния факторов риска развития ТБ у больных ВИЧ-инфекцией установлена достоверная ассоциация табакокурения, наличия генотипа AG гена TLR4 rs4986790, уровня образования не выше среднего развитием активного ТБ независимо от количества CD4-лимфоцитов и эпидемиологических факторов риска.

Выявлено значение индекса курения более 10 в качестве предиктора развития активного ТБ у больных ВИЧ-инфекцией в исследуемой группе.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость заключается в определении дополнительных факторов риска развития активного ТБ у больных ВИЧ-инфекцией, что дополняет знания об эпидемиологических, социальных, иммунологических предикторах, а также патогенетических механизмах сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ.

Данные о факторах риска клинической манифестации ТБ позволяют среди больных ВИЧ-инфекцией выделить дополнительные категории больных, нуждающихся в проведении химиопрофилактики ТБ.

Составлено уравнение логистической регрессии для расчета индивидуального риска развития активного ТБ при решении вопроса о назначении курса химиопрофилактики больным ВИЧ-инфекцией.

Данные о факторах, влияющих на приверженность больных химиопрофилактике ТБ, могут быть использованы при организации диспансерного наблюдения больных ВИЧ-инфекцией.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование спланировано согласно поставленной цели исследования, для достижения которой применялись современные клинико-лабораторные, молекулярно-биологические, аналитические, статистические методы, метод математического моделирования. Полученные данные систематизированы, статистически обработаны и изложены в четырех главах собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. Аллель G гена TLR4 (rs4986790) ассоциируется с повышенным риском развития активного ТБ у больных ВИЧ-инфекцией исследуемой группы.
2. Употребление психоактивных веществ достоверно увеличивает риск развития активного ТБ у больных ВИЧ-инфекцией, среди проанализированных психоактивных веществ в исследуемой группе наиболее выраженное влияние на риск развития ТБ оказывало табакокурение.
3. Социально-экономические факторы оказывают достоверное влияние на риск развития активного туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией: в исследуемой группе низкий уровень образования, отсутствие постоянной работы увеличивают риск развития туберкулеза, а большая жилая площадь, доход не ниже прожиточного минимума, напротив, снижают риск развития активного ТБ.
4. Больные ВИЧ-инфекцией имеют низкую приверженность ХП ТБ. Организация оказания медицинской помощи и необходимость регулярного приема антиретровирусной терапии оказывают влияние на приверженность пациентов химиопрофилактике туберкулеза. Согласно данным опроса пациентов, ХП ТБ больным ВИЧ-инфекцией, находящимся на диспансерном наблюдении в территориальных центрах по борьбе со СПИДом, проводится не в полном объеме.
5. Комплекс факторов: табакокурение, наличие аллеля G гена TLR4 (rs4986790), образование не выше среднего, независимо от количества CD4-лимфоцитов и контакта с больным туберкулезом, достоверно ассоциируются с развитием активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в исследуемой группе.

Личное участие автора в получении результатов

Автором изучены научные публикации по теме исследования, проведен анализ первичной медицинской документации, отбор пациентов для исследуемой и контрольной группы, анкетирование и интервьюирование пациентов, создание электронной базы данных, выполнен статистический анализ, обобщены полученные данные, сформулированы научно обоснованные выводы.

Внедрение результатов исследования

Результаты научной работы внедрены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», а также используются на сертификационном цикле последипломного образования ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Дизайн исследования, соответствующий поставленной цели и решаемым задачам, использование современных методик исследования и статистического анализа, соответствующего критериям доказательной медицины, делают результаты и выводы диссертационного исследования обоснованными и достоверными.

Основные положения диссертации представлены на 8 научно-практических конференциях: X Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием, Москва (26-28 февраля 2018 года); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом» (31 мая – 1 июня 2018 года); Научно-практическая конференция «Будущее без туберкулёза: достижения и перспективы», г. Екатеринбург (27-28 сентября 2018 года); X Всероссийская научно-практическая конференция молодых учёных и специалистов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены» (24-26 октября 2018 года); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза и инфекционных заболеваний», Москва (28-30 ноября 2018 года), XI Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы», Москва (1-3 апреля 2019 года), 29-й ежегодный международный конгресс Европейского респираторного общества (ERS), Мадрид, Испания (с 28 сентября по 2 октября 2019), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Россия на пути ликвидации туберкулеза: реалии и перспективы» (13-15 ноября 2019 года).

В завершённом виде диссертация была обсуждена и рекомендована к защите на заседании апробационной комиссии Ученого Совета ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора 16.06.2020 г

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.09 – «Инфекционные болезни»: область диссертационного исследования соответствует пунктам 1, 2, 3 и специальности 14.01.16 – «Фтизиатрия»: область диссертационного исследования соответствует пунктам 1, 4, 5.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, 5 из них в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией России для публикации основных положений диссертации на соискание учёной степени кандидата наук, из них - 3 статьи в журналах из Международной базы данных Scopus.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 109 источников, в том числе 49 иностранных, приложения с анкетами. Диссертация иллюстрирована 17 рисунками и документирована 21 таблицами, 2 клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Всего в исследование было включено 353 человека, исследование проводилось в два этапа. Первый этап проводился на базе клинко-диагностического отделения по профилактике и борьбе со СПИДом (КДО СПИД) ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора с 2014 по 2017 гг. В ходе первого этапа в исследование были включены все пациенты с ВИЧ-инфекцией, которым за период наблюдения в КДО СПИД был установлен диагноз туберкулеза. В группу сравнения методом случайной выборки были включены пациенты с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза. Всего количество обследованных составило 171 человек: группа с коинфекцией ВИЧ/ТБ - 86 человек, и группа с моноинфекцией ВИЧ - 85 человек (рис. 1). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты, включенные в исследование, ознакомились с содержанием исследования и подписали информированное согласие.

Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливался на основании выявления антител к антигенам вируса в реакциях иммуноферментного анализа и подтверждался методом иммунного блоттинга. Диагноз туберкулеза устанавливался на основании достоверных критериев (выявление МБТ в биологическом материале больного), на основании косвенных признаков при наличии соответствующего клинко-рентгенологического синдрома комплекса, и подтверждался фтизиатрической Центральной врачебной контрольной комиссией.

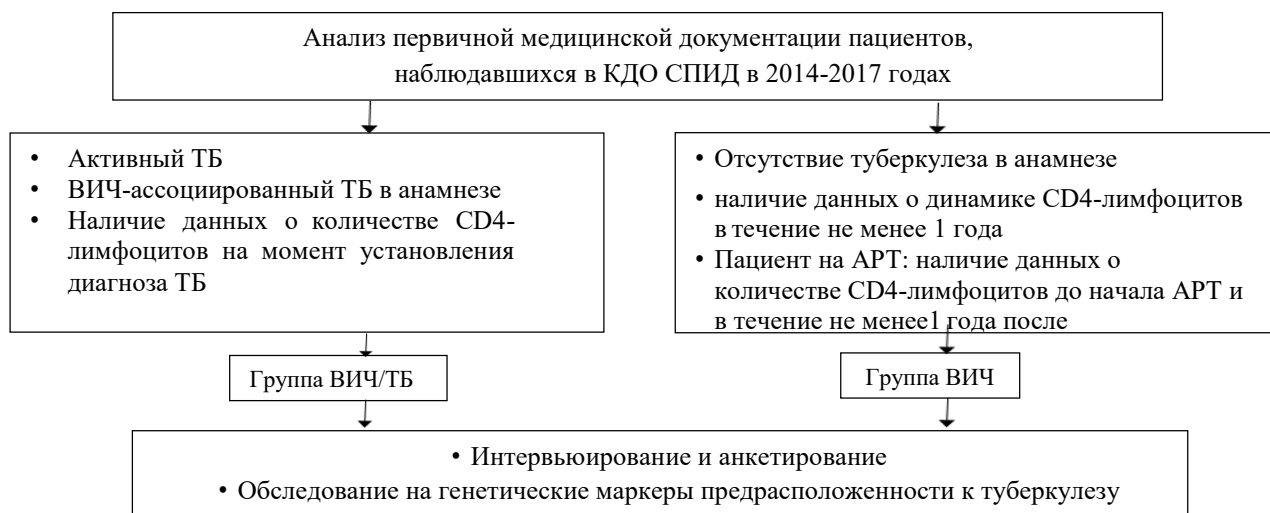


Рис 1. Дизайн исследования - этап 1

В исследовании использовались специально разработанная анкета, включавшая вопросы, позволяющие получить данные о социальном статусе (образование, род занятий, семейное положение), доходах и условиях проживания пациента. Доход пациента оценивался, согласно величине прожиточного минимума на душу населения в целом по Российской Федерации, установленной постановлением Правительства РФ на момент участия пациента в исследовании. Условия проживания оценивались по виду жилого помещения (свой дом, общежитие, коммунальная квартира и т.д.) и жилой площади,

приходящейся на одного члена семьи.

Для проведения структурированного интервью применялся специально разработанный опросник, с помощью которого были получены данные о статусе курения, употреблении психоактивных веществ, контакте с больным туберкулезом, пребывании в УФСИН, профилактике ХП ТБ, а также данные об этнической принадлежности пациента, которые учитывались в дальнейшем при анализе ассоциации генетических маркеров с развитием туберкулеза. В рамках структурированного интервью больным проводился скрининг на наличие хронической алкогольной/наркотической интоксикации при помощи опросника CAGE-AID. Опросник CAGE рекомендован экспертами ВОЗ для использования в общемедицинской практике и широко применяется в Российской Федерации для экспресс-диагностики хронической алкогольной интоксикации [Горный Б.Э. с соавт., 2015]. Наличие табачной зависимости устанавливалось по критериям Всемирной организации здравоохранения [WHO, International Agency for Research on Cancer Methods for Evaluating Tobacco Control Policies, 2008]. Для оценки интенсивности курения рассчитывался индекс курения (ИК), равный количеству сигарет в день, помноженному на стаж курения в годах и деленный на 20. Значение ИК, равное 10, было выбрано как пороговое в оценке интенсивности курения, так как доказано, что значение ИК, равное 10 и более, ассоциируется с повышенным риском респираторной патологии [Tønnesen P., 2007].

Степень иммуносупрессии оценивалась по количеству CD4-лимфоцитов. Уровень CD4-лимфоцитов регистрировался по данным ретроспективного анализа медицинской документации. У пациентов в группе ВИЧ/ТБ уровень CD4-лимфоцитов фиксировали на момент постановки диагноза туберкулез. У пациентов в группе ВИЧ фиксировался минимальный уровень CD4-лимфоцитов за период диспансерного наблюдения пациента с ВИЧ-инфекцией. При этом минимальный период последующего наблюдения после включения в исследование составлял один год. В течение периода последующего наблюдения ни у одного из пациентов группы ВИЧ не развился активный ТБ.

Отбор генов-кандидатов для включения в исследование проводился с использованием международных баз данных, содержащих информацию об ассоциации генетических полиморфизмов и заболеваний: база данных Национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology Information), база данных по геномике общественного здравоохранения Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC Public Health Genomics Knowledge Base). Определение аллелей генетических полиморфизмов проводилось научной группой по разработке новых методов выявления генетических полиморфизмов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора под руководством д.м.н. К.О. Миронова. Для генетического анализа у пациентов проводился однократный забор крови. Выделение ДНК проводилось из лейкоцитов периферической крови с использованием реагента «Гемолитик» и набора реагентов «РИБО-преп» («АмплиСенс», Россия). Определение аллелей генетических полиморфизмов проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием конформационно-блокированных флуоресцентных зондов, дискриминирующих аллели по каналам флуоресценции «Green» и «Yellow» на приборе «RotorGene 6000» («Qiagen», Германия) и с помощью пиросеквенирования с использованием системы генетического анализа «PyroMark Q24» («Qiagen», Германия). Пиросеквенирование осуществлялось согласно инструкции к набору реагентов «АмплиСенс Пироскрин» производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора [Гараева А.Ф. и соавт. 2018].

С целью изучения вопроса приверженности ХП ТБ, как одного из основных способов предупреждения развития туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, в сентябре-октябре 2018 года был проведен второй этап исследования: онлайн анкетирование в закрытых группах людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) в социальных сетях. Для изучения факторов, влияющих на приверженность ХП ТБ и её доступность по мнению больных ВИЧ, наблюдающихся в территориальных центрах СПИД России, была использована анкета,

которую пациенты заполняли анонимно онлайн через специально созданную Google-форму.

Критериями включения были наличие ВИЧ-инфекции и проживание в Российской Федерации (РФ). В опросе приняли участие 189 респондентов, 182 из них ответили положительно на вопросы-фильтры о проживании в РФ и наличии ВИЧ-инфекции и приняли участие в дальнейшем анкетировании. Были проанализированы ответы респондентов из 56 городов всех 8 федеральных округов России.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «IBM SPSS Statistics v19» и «Microsoft Excel 2010». Соответствие распределения частот исследуемых генотипов закону Харди-Вайнберга оценивалось с помощью критерия χ^2 Пирсона с одной степенью свободы. Для оценки достоверности различий в частоте признаков сравниваемых выборок в зависимости от их размера использовался критерий χ^2 Пирсона, χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса или точный тест Фишера. Для выявления риска развития события в сравниваемых группах применяли расчет отношения шансов (ОШ), соответствующих 95% ДИ, р-уровень значимости. При ОШ более 1, анализируемый параметр считали фактором риска. При ОШ менее 1, анализируемый параметр считали протективным. Множественная логистическая регрессия использовалась для оценки влияния совокупности факторов на риск развития ТБ и построения уравнения логистической регрессии.

Характеристика больных, включенных в исследование

Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту, в группе ВИЧ соотношение мужчин и женщин составило 65% и 35% соответственно, в группе ВИЧ/ТБ 67% и 33%; в обеих группах преобладали пациенты в возрасте 30-39 лет (65% и 66% соответственно).

В группе ВИЧ/ТБ среди клинических форм туберкулеза наиболее часто встречался диссеминированный ТБ легких (30%), инфильтративный ТБ легких (22%) и ТБ внутригрудных лимфоузлов с наличием и без бронхолегочного поражения (19%), генерализованный ТБ (ТБ множественных локализаций) был диагностирован у 15% обследованных больных в группе ВИЧ/ТБ. Диагноз туберкулеза был подтвержден выделением МБТ из биологического материала (мокрота, ликвор, биоптат лимфатического узла) молекулярно-генетическим методом (выявление ДНК МБТ) и/или посевом у 35 человек (41%).

У 32 человек (37%) диагноз туберкулеза был установлен одновременно с диагнозом ВИЧ-инфекции. У остальных пациентов - на фоне течения ВИЧ-инфекции.

Путь инфицирования ВИЧ через внутривенное введение наркотиков преобладал у пациентов из группы ВИЧ/ТБ и встречался достоверно чаще, чем у пациентов группы ВИЧ (57% и 22% соответственно, $p < 0,05$). В группе ВИЧ, наоборот, преобладал половой путь инфицирования по сравнению с ВИЧ/ТБ (65% и 33% соответственно, $p < 0,05$). У 10% группы ВИЧ/ТБ и 13% группы ВИЧ, путь инфицирования не был установлен.

Стадия ВИЧ-инфекции устанавливалась на основании клинической классификации ВИЧ-инфекции, утвержденной приказом Минздравсоцразвития России № 166 от 17.03.2006 г. В группе ВИЧ/ТБ стадия ВИЧ-инфекции 3 и 4А отсутствовала в связи с наличием у пациентов клинических форм туберкулеза и других вторичных инфекций, соответствующих стадии 4Б (44%) и 4В (56%). В группе ВИЧ у 73% пациентов была установлена 3 стадия ВИЧ-инфекции, у 15% - 4А стадия, 9% - 4В стадия, 2% - 4Б стадия, 1% - 2Б стадия ВИЧ-инфекции. В обеих исследуемых группах наиболее часто диагностировались кандидозное поражение кожи, слизистых и внутренних органов (16% в группе ВИЧ/ТБ и 12% в группе ВИЧ), в группе ВИЧ/ТБ чаще наблюдалась манифестная ЦМВ-инфекция различных локализаций (12%). Характерно сочетание нескольких вторичных заболеваний: манифестная ЦМВ-инфекция и пневмоцистная пневмония – 3 человека, токсоплазмоз головного мозга и пневмоцистная пневмония 1 человек, кандидозный стоматит и другие вторичные заболевания – 12 человек.

Среди сопутствующих заболеваний, хронический вирусный гепатит С встречался достоверно чаще в группе ВИЧ/ТБ, чем в группе ВИЧ - 42% и 16% соответственно, ($p < 0,05$).

Медиана количества CD4-лимфоцитов в группе ВИЧ/ТБ составила 150 клеток/мкл, в группе ВИЧ – 223 клеток/мкл.

Большинство пациентов 94% (160 человек) не получали АРТ на момент фиксации количества CD4-лимфоцитов для данного исследования, в связи с чем влияние АРТ на риск развития активного ТБ в данном исследовании не анализировалось.

Среди больных, включенных в исследование, курс ХП ТБ ранее проводился 11 пациентам: 6 пациентам в группе ВИЧ/ТБ и 5 пациентам в группе ВИЧ. В группе ВИЧ/ТБ показаниями для назначения ХП ТБ были контакт с больным ТБ – 4 человека и снижение количества CD4-лимфоцитов менее 350 клеток/мкл – 2 человека. В группе ВИЧ показаниями для назначения ХП ТБ были контакт с больным ТБ – 3 человека и снижение количества CD4+ лимфоцитов менее 350 клеток/мкл – 2 человека. В связи с немногочисленностью группы пациентов, получивших ХП ТБ, они были исключены из общего статистического анализа данных, чтобы избежать искажения достоверности полученных результатов.

Результаты исследования и их обсуждение

Больные, включенные в первый этап исследования, были распределены в зависимости от количества CD4-лимфоцитов на следующие группы: 0-99 клеток/мкл (42 человека), 100-199 клеток/мкл (48 человек), 200-349 клеток/мкл (56 человек), 350 клеток/мкл и более (25 человек).

У пациентов с количеством CD4-лимфоцитов 0-99 клеток/мкл и 100-199 клеток/мкл достоверно чаще развивался активный ТБ. У больных с количеством CD4-лимфоцитов 200-349 клеток/мкл ТБ встречался достоверно реже, в группе с количеством CD4-лимфоцитов 350 клеток/мкл и более преобладали пациенты без ТБ, однако статистически достоверных различий выявлено не было, что вероятно связано с малым количеством пациентов в данной группе (рис. 2)

Основываясь на данных результатах, в дальнейших расчетах количество CD4-лимфоцитов, равное 200 клеток/мкл, оценивалось как пороговое при анализе факторов риска развития ТБ.

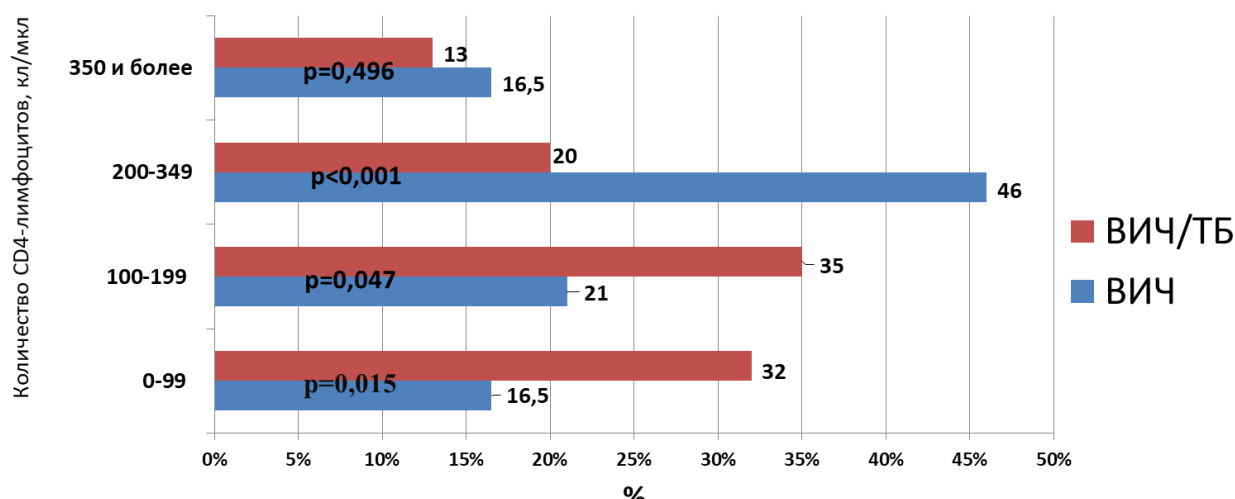


Рис. 2. Распределение больных исследуемых групп в зависимости от количества CD4+ лимфоцитов

При расчете отношения шансов, были получены следующие результаты: количество CD4+ лимфоцитов <200 клеток/мкл увеличивало риск развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в 2,5 раза: ОШ=2,49, 95% ДИ: 1,28-4,84, p=0,007. Количество CD4+ лимфоцитов >200 клеток/мкл было ассоциировано со снижением риска развития туберкулеза в 2,8 раза: ОШ=0,36, 95% ДИ [0,18-0,70], p=0,002.

Для изучения роли генетических факторов в развитии активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в результате анализа научной литературы и международных баз данных, содержащих информацию о генетических полиморфизмах, были отобраны однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) rs4986790 (ген TLR4), rs5743708 (ген TLR2), а также rs5030737, rs1800450 и rs1800451 (ген MBL2). Частоты аллелей исследованных генетических полиморфизмов, полученные в данном исследовании, соответствовали частотам аллелей в европеоидной популяции (таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика SNP, включенных в исследование

Ген	Полиморфизм	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Частота аллеля в европеоидной популяции*	Частота аллеля в исследуемой популяции	p-value
MBL2	rs5030737	154C>T	Arg52Cys	7,6%	6%	0,338
	rs1800450	161G>A	Gly54Asp	14,6%	13,3%	0,521
	rs1800451	170G>A	Gly57Glu	1,8%	2%	0,535
TLR2	rs5743708	2258G>A	Arg753Gln	2,6%	3%	0,790
TLR4	rs4986790	896A>G	Asp299Gly	5,4%	8%	0,108

*Частоты аллелей в общей популяции приведены по данным базы Exome Aggregation Consortium (выборка до 60706 человек) [Lek M. et al, 2016]

Наблюдаемое распределение частот генотипов всех изучаемых полиморфизмов в обеих исследуемых группах подчинялось равновесию Харди-Вайнберга (таблица 2).

Таблица 2 - Распределение частот исследуемых генотипов и их соответствие равновесию Харди-Вайнберга в группах ВИЧ и ВИЧ/ТБ*

Ген	Генотип	Частота генотипа (ВИЧ, N=84)	XBp	XB χ^2	Частота генотипа (ВИЧ/ТБ, N=81)	XB p	XB χ^2
MBL2 154C>T (rs5030737)	CC	88% (74)	0,6	0,9	89% (75)	0,86	0,3
	CT	11% (9)			11% (9)		
	TT	1% (1)			0		
MBL 161G>A (rs1800450)	GG	75% (63)	0,99	0,02	74% (60)	0,33	2,2
	GA	23% (19)			26% (21)		
	AA	2% (2)			0		
MBL 170G>A (rs1800451)	GG	99% (83)	0,99	0,03	98% (79)	0,99	0,01
	GA	1% (1)			2% (2)		
	AA	0			0		
TLR4 299 A>G (rs4986790)	AA	93% (78)	0,09	4,8	75% (61)	0,36	2,04
	AG	6 % (5)			25% (20)		
	GG	1% (1)			0		
TLR2 2258 G>A (rs5743708)	GG	94% (79)	0,95	0,1	93% (74)	0,94	0,13
	GA	6 % (5)			7% (6)		
	AA	0			0		

*Для расчета равновесия Харди-Вайнберга использовали онлайн калькулятор [Rodriguez S. et al, 2009]

Генотип AG гена TLR4 в 4,2 раза чаще встречался у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ по сравнению с группой ВИЧ. При расчете ОШ была показана достоверная ассоциация наличия данного генотипа с риском развития туберкулеза: ОШ=5,2, 95% ДИ: 1,840-14,588, $p=0,002$.

Генотип GG гена TLR4 был выявлен у 1 пациента в группе ВИЧ и отсутствовал в группе ВИЧ/ТБ. Следует отметить, что. По данным литературы, при исследовании полиморфизма Toll-подобных рецепторов у больных с коинфекцией ВИЧ/ТБ, проведенном в России с участием 120 человек, у 11 из которых был диагностирован ТБ, показано, что у гомозигот по аллелю G (rs4986790, ген TLR4) риск развития ТБ увеличен в 5,5 раз [Байке Е.Е. с соавт., 2018]. Полученные российскими авторами данные соответствуют результатам другого более крупного исследования, проведенного в Испании с участием 468 ВИЧ-положительных пациентов, у 59 из которых был диагностирован активный ТБ: при многофакторном анализе с учетом других факторов риска развития ТБ была показана независимая достоверная ассоциация наличия аллеля G (rs4986790, ген TLR4) с развитием туберкулеза [Pulido I., 2010], что соответствует полученным нами результатам. Для других исследованных SNP достоверной ассоциации с развитием активного ТБ у больных ВИЧ-инфекцией получено не было.

Наличие информации о генетических маркерах, достоверно влияющих на риск развития ТБ, позволит индивидуализировать назначение химиопрофилактики пациентам с ВИЧ-инфекцией. Выявление генетических маркеров, предрасполагающих к развитию ТБ, может расширить показания к назначению ХП ТБ у пациентов с высоким содержанием CD4-лимфоцитов. В то же время при низком иммунном статусе в сложных клинических ситуациях, сопряженных с большой лекарственной нагрузкой и риском лекарственных взаимодействий у пациентов с сопутствующей патологией, наличие информации о генетических маркерах поможет определиться со сроками и очередностью назначения химиопрофилактики в схеме лечения пациента. Аллель G гена TLR4 (rs4986790) может рассматриваться как независимый фактор риска развития ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, и имеет достаточную частоту встречаемости (около 8%) в исследованной

популяции, что делает его перспективным маркером для использования в практике персонализированной медицины.

При изучении влияния употребления психоактивных веществ было показано, что в группе больных ВИЧ/ТБ по сравнению с группой ВИЧ, чаще встречалось наличие хронической алкогольной и наркотической интоксикации – пациенты в группе ВИЧ/ТБ чаще набирали 3 и 4 балла при использовании опросника CAGE, что указывало на наличие у них хронической алкогольной или наркотической интоксикации (таблица 3).

Таблица 3 - Результаты скрининга на наличие хронической алкогольной и наркотической интоксикации с использованием опросника CAGE

Количество баллов	Хроническая алкогольная интоксикация		P value	Хроническая наркотическая интоксикация		P value
	ВИЧ/ТБ (N=86)	ВИЧ (N=85)		ВИЧ /ТБ (N=86)	ВИЧ (N=85)	
0	31 (36%)	43 (50%)	p=0,055	37 (43%)	60 (71%)	p<0,001
1	11 (13%)	15 (18%)	p=0,377	0 (0%)	1 (1%)	-
2	16 (19%)	15 (18%)	p<0,001	1 (1%)	1 (1%)	p<0,001
3	9 (10%)	2 (2%)		1 (1%)	0 (0%)	
4	19 (22%)	10 (12%)		47 (55%)	23 (27%)	

Статистически значимая ассоциация с развитием активного ТБ была получена для всех видов психоактивных веществ, при этом табакокурение по силе влияния среди них играло ведущую роль, увеличивая риск развития ТБ более чем в 8 раз: (хроническая алкогольная и наркотическая интоксикация: ОШ 3,5, 95% ДИ: 1,8-6,5, p = 0,001 и ОШ 2,5, 95% ДИ: 1,1-5,4, p = 0,026 соответственно, табакокурение: ОШ 8,7, 95% ДИ: 3,6-21,6, p = 0,01). Выраженное влияние табакокурения на риск развития ТБ в данном исследовании может быть связано с совокупностью факторов. Интенсивность табакокурения в группе больных ВИЧ/ТБ была значительно выше, чем среди пациентов в группе ВИЧ (индекс курения более 10 имели 75% и 49% больных соответственно, p<0,05) (рис. 3, 4). Более того, помимо непосредственного разрушающего действия табачного дыма на реснитчатый эпителий дыхательных путей и снижения мукоцилиарного клиренса, доказано иммуносупрессивное действие компонентов, входящих в состав табачного дыма, всасывающихся при его вдыхании в системный кровоток [Van R.N. et al, 2010, David R.L., 2019, Багишева Н.В., 2017].

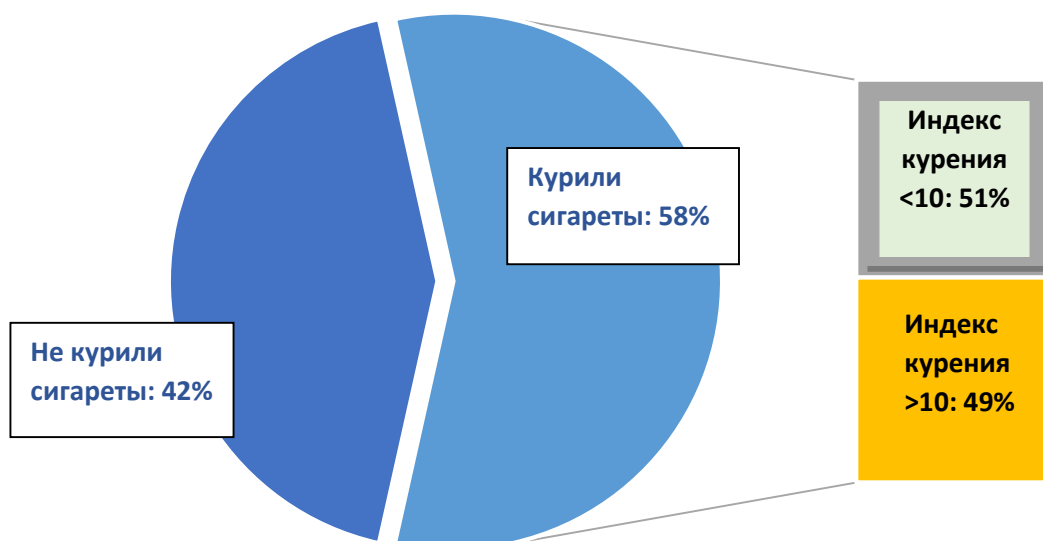


Рис.3. Табакокурение в группе ВИЧ

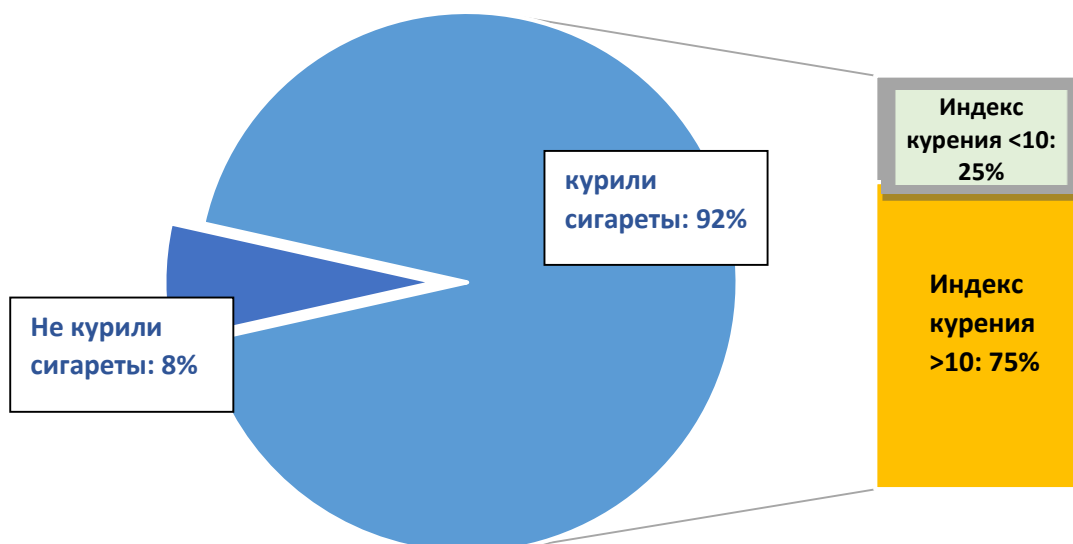


Рис.4. Табакокурение в группе ВИЧ/ТБ

Табакокурение заслуживает особого внимания еще и по той причине, что ассоциируется как с другими серьезными заболеваниями легких, так и со СПИД-индикаторными заболеваниями у больных ВИЧ-инфекцией: доказано, что у курящих больных ВИЧ-инфекцией чаще развивается пневмоцистная пневмония [Miguez-Burbano M.J., 2005], саркома Капоши, первичный рак легких, внебольничная бактериальная пневмония [Van R.N, 2010]. При этом табакокурение является модифицируемым фактором риска, а преодоление табачной зависимости как правило более доступно для пациента, чем лечение зависимости от других психоактивных веществ [Яблонский П.К, 2012]. В этой ситуации специалистам, наблюдающим больных ВИЧ-инфекцией, важно активно информировать пациентов о рисках, связанных с табакокурением, и способствовать преодолению табачной зависимости.

При оценке факторов риска у больных с исходным количеством CD4-лимфоцитов более 200 клеток/мкл сохранилось достоверное влияние табакокурения и употребления наркотиков на риск развития активного ТБ.

Полученные данные позволяют рассматривать лиц, живущих с ВИЧ, имеющих опыт употребления психоактивных веществ, вне зависимости от количества CD4-лимфоцитов, как группу больных с повышенным риском развития ТБ, нуждающихся в пристальном внимании с точки зрения профилактики.

Контакт с больным ТБ имели 27 человек (31%) в группе ВИЧ/ТБ и 6 человек (7%) в группе ВИЧ. Опыт пребывания в учреждениях ФСИН имели 30 человек (35%) в группе ВИЧ/ТБ и 6 человек (7%) в группе ВИЧ. Средняя продолжительность пребывания в заключении составила $4 \pm 7,3$ года в группе ВИЧ/ТБ и $2,4 \pm 7,5$ года в группе ВИЧ. При расчете ОШ контакт с больным ТБ и пребывание в УФСИН достоверно ассоциировались с развитием активного ТБ: ОШ = 6,0, 95% ДИ: 2,3-15,5, $p < 0,001$ и ОШ = 7,1 95% ДИ: 2,8-18,1, $p < 0,001$ соответственно.

При изучении социально-экономических факторов были получены результаты, в целом соответствующие результатам аналогичных исследований, проведенных в общей популяции: уровень образования, наличие или отсутствие постоянной работы у лиц трудоспособного возраста, достаточный уровень дохода и величина жилой площади (таблица 4), достоверно влияли на риск развития активного ТБ у больных ВИЧ-инфекцией, что является характерным и для лиц, страдающих ТБ без ВИЧ-инфекции [Скачкова, Е.И. и соавт., 2009, Нечаева О.Б. и соавт., 2010, Наркевич А.Н. и соавт. 2013].

Таблица 4 - Социально-экономическая характеристика обследованных групп.

Показатель	Группа ВИЧ/ТБ (N=80)		группа ВИЧ (N=84)		p-level
	Абс	%	Абс	%	
Образование					
Среднее	29	36,3	8	9,5	<0,001
Среднее специальное	28	35	23	27,4	0,293
Неоконченное высшее	2	2,5	9	10,7	p>0,05
Высшее	21	26,3	44	52,4	<0,001
Социальная группа					
Учащиеся	1	1,3	2	2,4	0,590
Работающие	46	57,5	72	85,7	<0,001
Неработающие лица трудоспособного возраста	22	25	8	7,1	0,004
Пенсионеры	1	1,3	0	0	p>0,05
Инвалиды	14	17,5	4	4,8	p>0,05
Семейное положение					
Не замужем/холост	33	41,3	23	27,4	0,062
Замужем/женат	26	32,5	36	42,9	0,172
В разводе	10	12,5	8	9,5	0,543
Вдова/вдовец	2	2,5	1	1,2	p>0,05
Гражданский брак	9	11,3	16	19	0,242
Проживает один	31	38,8	22	26,2	0,086
Проживает с семьей	49	61,3	62	73,8	0,086
Условия проживания					
Благоустроенная квартира	67	83,8	68	81,0	0,639
Отдельный дом	6	7,5%	12	14,3	0,255
Общежитие	5	6,3	4	4,8	0,940
Постоянного жилья не имею, живу, где придется	2	1,2	0	0	p>0,05
Жилая площадь, приходящаяся на одного человека в месте постоянного проживания					
менее 12 м ²	20	25	14	16,7	0,189
от 12 до 20 м ²	42	52,5	33	39,3	0,090
более 20 м²	18	22,5	37	44,0	0,004
Среднемесячный доход на одного члена семьи					
менее 5000 рублей	13	16	8	9,5	0,292
от 5000 до 10000 рублей	11	13,8	12	14,3	0,922
более 10000 рублей	45	56,3	60	70,4	0,043
Не имею постоянного дохода, заработки случайные	11	13,8	4	4,8	p>0,05

Однако учитывая тот факт, что у пациентов с ВИЧ вероятность развития туберкулеза в 21 раз больше, чем у населения в целом [WHO, 2018], наличие социально-экономических факторов риска так же стоит принимать во внимание, принимая решение о необходимости

проведения профилактических мероприятий.

Оценка доступности химиопрофилактики туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией. Факторы, влияющие на приверженность с точки зрения пациента

ХП ТБ является одним из основных инструментов по снижению заболеваемости туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией, эффективность которого доказана в крупных международных и российских исследованиях [Chaisson R.E., 2017, Akolo et.al., 2010] однако во многих странах, в том числе и в России, охват ХП ТБ остается небольшим [WHO, 2019, Стерликов С.А. 2017]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ и национальными рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции, на каждом визите пациента с ВИЧ-инфекцией к лечащему врачу рекомендуется проводить активный скрининг на туберкулез путем опроса на наличие четырех клинических симптомов (кашель, лихорадка, ночная потливость, уменьшение массы тела) [WHO, 2018]. Скрининг является простым и эффективным способом выявить лиц, подозрительных на наличие активного ТБ, для проведения дальнейшего более детального обследования. При условии исключения активного процесса, пациенту назначают (при наличии показаний) курс ХП ТБ, что позволяет эффективно снизить риск развития активного ТБ у больных ВИЧ-инфекцией. Важным компонентом эффективной ХП является мотивация пациента и его приверженность назначенной схеме ХП.

Для оценки доступа к диагностике и профилактике ТБ среди больных ВИЧ-инфекцией и выявления факторов, влияющих на приверженность ХП ТБ, с точки зрения пациента, был проведен онлайн опрос, в котором приняли участие 182 человека, состоящих на диспансерном наблюдении в территориальных центрах профилактики и борьбы со СПИДом Российской Федерации.

Среди опрошенных лиц 60% (102 больных) лечащий врач никогда не задавал вопросы о наличии симптомов ТБ, 14% (25 человек) – были заданы рекомендованные ВОЗ все 4 скрининговых вопроса. У 59% больных ВИЧ-инфекцией (111 человек) количество CD4-лимфоцитов было менее 350 клеток/мкл. При таком количестве CD4-лимфоцитов у больных ВИЧ-инфекцией риск развития вторичных заболеваний, в т.ч. и туберкулеза, существенно возрастает. Однако, 57% из этих пациентов медицинский персонал никогда не задавал вопросы о наличии симптомов активного ТБ, а курс ХП ТБ рекомендовали пройти лишь 39% респондентов. При этом сами пациенты демонстрировали низкую приверженность ХП ТБ: Согласно ответам респондентов, из 182 опрошенных, 87 (48%) больным была назначена ХП ТБ. Среди пациентов, которым рекомендовали курс ХП ТБ, от приема препаратов отказались 25 (29%) (рис. 5).

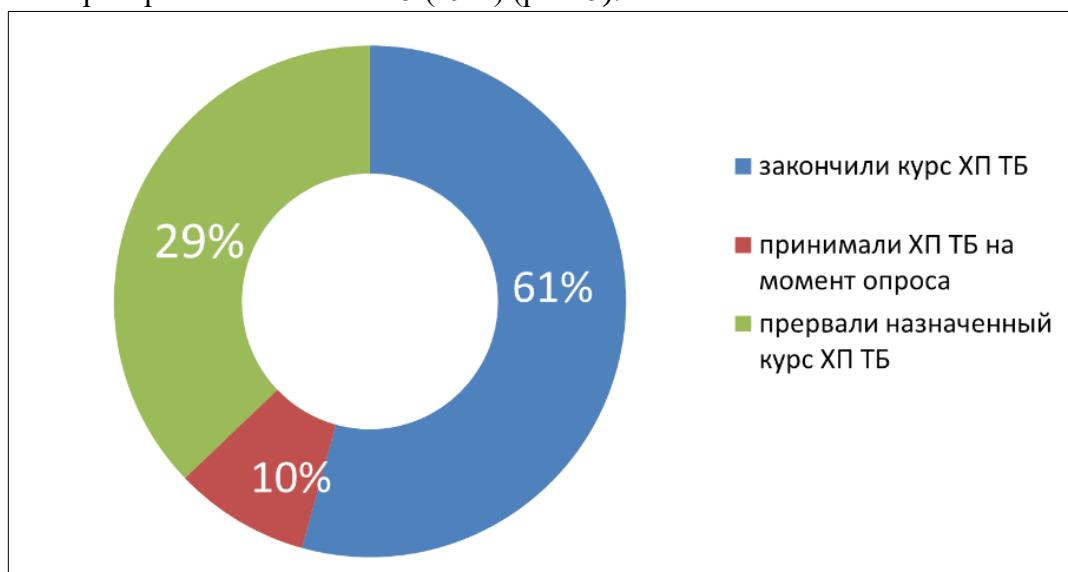


Рис. 5. Приверженность ХП ТБ у больных ВИЧ-инфекцией

Анализ результатов опроса показал, что основными причинами отказа от ХП ТБ было мнение, что ХП ТБ вредит здоровью (40%) и страх дополнительных побочных эффектов от ХП ТБ в связи с плохой переносимостью принимаемой АРТ (28%) (рис. 6)



Рис. 6. Причины отказа от приема ХП ТБ

Закончили назначенный курс ХП ТБ 61% больных. При этом необходимо отметить, что наибольшую долю пациентов, завершивших курс ХП ТБ, регистрировали среди больных, которым профилактический прием противотуберкулезных препаратов назначался менее чем на 3 месяца (85%). Среди больных, у которых курс профилактики составил 6 месяцев и более, доля больных, завершивших курс, не превышала 53% (таблица 5).

Таблица 5 - Продолжительность назначенных курсов химиопрофилактики и доля пациентов, завершивших курс

Курс ХП ТБ	Меньше 3-х месяцев	3-5 месяцев	6-8 месяцев	9 месяцев
Назначено всего (N=62)	13 (21%)	30 (49%)	15 (24%)	4 (6%)
Принимали на момент опроса	1 (7,5%)	2 (7%)	1 (7%)	2 (50%)
Прервали курс	1 (7,5%)	10 (33%)	6 (40%)	1 (25%)
Завершили курс	11 (85%)	18 (60%)	8 (53%)	1 (25%)

На охват и приверженность ХП ТБ также оказывала влияние организация назначения и выдачи ХП ТБ: в центрах СПИД, имеющих в своем штате врача-фтизиатра, охват ХП ТБ был достоверно больше, чем при его отсутствии ($p < 0,001$) (рис. 7)

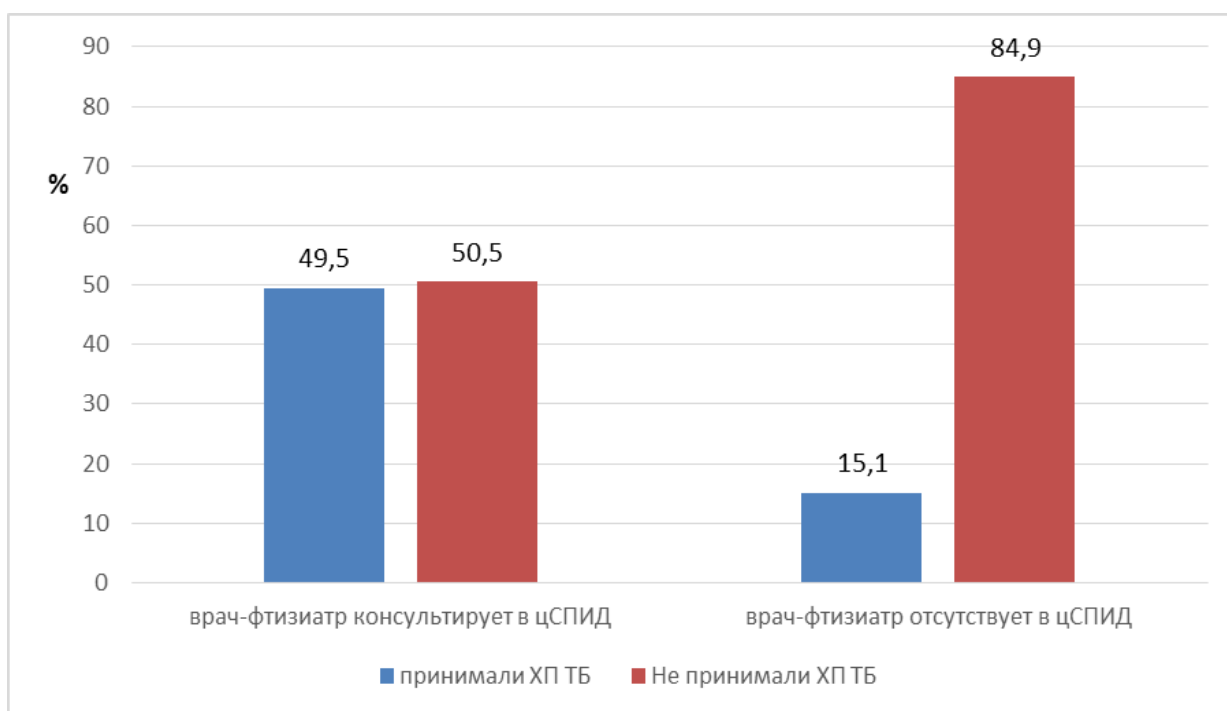


Рис. 7. Частота приема ХП ТБ больными ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия консультации врача фтизиатра в центре СПИД

Наименьшее количество перерывов в лечении наблюдали у пациентов, получавших препараты для ХП ТБ на максимально длительный срок или на весь курс, что может говорить о большей эффективности такого подхода по сравнению с необходимостью регулярно являться в противотуберкулезный диспансер для получения препаратов (рис. 8).

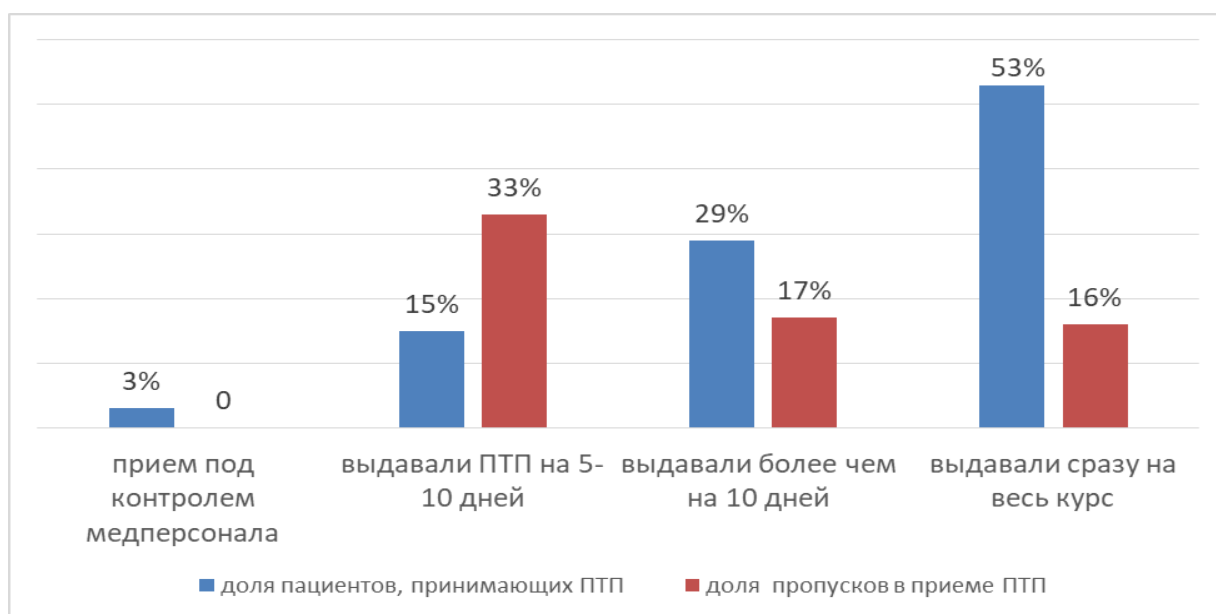


Рис. 8. Организация выдачи ПТП и количество пропусков таблеток в течение курса

Значительных различий в частоте прерывания курса и схемой ХП ТБ выявлено не было: монотерапию изониазидом завершило 68% пациентов, в то время как прием комбинированных схем – 72%. На вопрос о том, что могло бы помочь закончить ХП ТБ, наиболее частыми ответами были «уверенность в том, что химиопрофилактика поможет избежать туберкулеза» (71%) и «поддержка доктора» (20%), что в очередной раз указывает на ведущую роль лечащего врача в формировании приверженности пациента ХП ТБ и как

следствие, её эффективности.

Оценка комплексного влияния факторов на риск развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

В процессе многофакторного анализа с применением логистической регрессии было оценено комплексное влияние факторов на риск развития ТБ у пациентов с ВИЧ, в результате которого достоверное влияние на риск развития ТБ сохранили следующие факторы: контакт с больным ТБ, количество CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, наличие аллеля AG полиморфизма rs4986790, табакокурение, уровень образования не выше среднего (факторы, повышающие риск развития ТБ) и наличие постоянной работы (протективный фактор), (таблица 6).

Для прогнозирования риска развития ТБ было использовано уравнение логистической регрессии:

$$y = b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n, (1)$$

где y – значение зависимой переменной,

x_1, x_2, x_n – значения первой, второй, n -ой независимых переменных, b_0 – константа,

b_1, b_2, b_n – регрессионные коэффициенты для соответствующих переменных.

Таким образом, при использовании коэффициентов, полученных при регрессионном анализе (таблица 6), было составлено следующее уравнение:

$$y = -2,043 + 1,783 \cdot x_1 + 2,074 \cdot x_2 + 2,03 \cdot x_3 + 1,686 \cdot x_4 + 1,328 \cdot x_5 + (-1,699) \cdot x_6 \quad (2)$$

Параметры регрессионной модели:

- $\chi^2 = 69310$, $p < 0,001$, $R^2_N = 0,539$
- Чувствительность - 73%
- Специфичность - 88%

Таблица 6 - Результаты многофакторного анализа факторов риска развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Показатели		В	ОШ (Exp B)	95% ДИ (Exp B)		Р
				Нижняя	Верхняя	
rs4986790AG	X1	1,783	5,949	1,492	23,725	0,012
Курение	X2	2,074	7,954	1,880	33,656	0,005
Контакт с больным ТБ	X3	2,030	7,617	1,905	30,466	0,004
CD4 на момент постановки диагноза ТБ кл/мкл менее 200	X4	1,686	5,399	1,991	14,639	0,001
Образование не выше Среднего	X5	1,328	3,773	1,137	12,522	0,030
Наличие постоянной Работы	X6	-1,699	0,183	0,058	0,581	0,004
Константа (B0)*		-2,043	0,130			0,018

*Константа (B0) – константа, рассчитываемая при стандартной процедуре логистической регрессии, является безразмерной величиной, для нее не предусмотрено вычисление доверительного интервала.

Для того, чтобы воспользоваться полученным уравнением логистической регрессии,

необходимо собрать у пациента данные о наличии факторов риска. Если фактор риска присутствует, то в уравнение вместо «х» подставляется 1, а если отсутствует, то – 0. Таким образом рассчитывали вероятность развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при наличии тех или иных факторов риска по формуле:

$$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-y}} \quad , \quad (3)$$

где $f(x)$ – вероятность принадлежности к одной из двух категорий зависимой переменной,
 e – основание натурального логарифма (примерно равно 2,72),
 y – значение зависимой переменной

Примеры расчета вероятности развития туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией с помощью уравнения логистической регрессии:

Пример 1. Проведем расчет вероятности развития туберкулеза при наличии у пациента с ВИЧ-инфекцией фактора риска «табакокурение»:

$$y = -2,043 + 1,783*0 + 2,074*1 + 2,03*0 + 1,686*0 + 1,328*0 + (-1,699)*0 = 0,031$$

$$f(x) = \frac{1}{1 + 2,71^{-0,031}} = 0,51,$$

Умножим полученное значение на 100%, таким образом, вероятность развития туберкулеза у курящего пациента составляет 51%.

Пример 2. Проведем расчет вероятности развития туберкулеза у пациента с ВИЧ-инфекцией и наличием табакокурения в совокупности с выраженной иммуносупрессией - количество CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл:

$$y = -2,043 + 1,783*0 + 2,074*1 + 2,03*0 + 1,686*1 + 1,328*0 + (-1,699)*0 = 1,717$$

$$f(x) = \frac{1}{1 + 2,71^{-1,717}} = 0,85,$$

Умножим полученное значение на 100%. Вероятность развития туберкулеза у курящего пациента составляет 85%. Таким образом, снижение количества CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл увеличивает вероятность развития туберкулеза у курящего пациента с ВИЧ-инфекцией на 34%.

Пример 3. Проведем расчет риска развития туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией, имеющего аллель AG полиморфизма rs4986790:

$$y = -2,043 + 1,783*1 + 2,074*0 + 2,03*0 + 1,686*0 + 1,328*0 + (-1,699)*0 = -0,26$$

$$f(x) = \frac{1}{1 + 2,71^{0,26}} = 0,43$$

Умножим полученное значение на 100%, таким образом, вероятность развития туберкулеза у пациента с ВИЧ-инфекцией, являющегося носителем аллеля AG полиморфизма rs4986790, составляет 43%.

Пример 4: Проведем расчет риска развития туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией, имеющего аллель AG полиморфизма rs4986790, предрасполагающий к развитию туберкулеза, и проективный фактор - наличие постоянной работы:

$$y = -2,043 + 1,783*1 + 2,074*0 + 2,03*0 + 1,686*1 + 1,328*0 + (-1,699)*1 = -1,959$$

$$f(x) = \frac{1}{1 + 2,71^{1,959}} = 0,14.$$

Умножим полученное значение на 100%. Вероятность развития туберкулеза у данного пациента составляет 14%. Таким образом, наличие постоянной работы позволяет уменьшить риск развития туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией, даже при наличии аллеля AG полиморфизма rs4986790, на 29%.

Необходимо отметить, что в уравнение регрессионного анализа не вошли некоторые факторы риска, для которых при однофакторном анализе была показана достоверная ассоциация с развитием туберкулеза (употребление наркотиков, злоупотребление алкоголем), что может быть связано с ограниченным объемом выборки и требует

дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. Аллель G гена TLR4 (rs4986790) является независимым фактором, повышающим риск развития активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией исследуемой группы в 5,2 раза.
2. Употребление психоактивных веществ достоверно увеличивает риск развития активного туберкулеза больных ВИЧ-инфекцией вне зависимости от количества CD4-лимфоцитов. В исследуемой группе табакокурение увеличивало риск развития туберкулеза в 8,7 раза, клинически значимое употребление наркотиков – в 3,5 раза, алкоголя – в 2,5 раза.
3. Социально-экономические факторы: низкий уровень образования, отсутствие постоянной работы увеличивают риск развития активного туберкулеза в исследуемой группе в 5 и 4 раза соответственно, в то время как большая жилая площадь, доход не ниже прожиточного минимума, напротив, снижают риск активного туберкулеза вдвое и сохраняют свое влияние независимо от степени выраженности иммуносупрессии.
4. Больные ВИЧ-инфекцией имеют низкую приверженность химиопрофилактике туберкулеза. Факторами, повышающими приверженность химиопрофилактике туберкулеза, согласно результатам опроса пациентов, являются наличие фтизиатра в штате СПИД-центра, выдача препаратов для химиопрофилактики на длительный срок, предоставление информации о соотношении пользы от приема химиопрофилактики туберкулеза и риска возможных побочных эффектов, хорошая переносимость антиретровирусной терапии.
5. По результатам опроса пациентов с ВИЧ-инфекцией, прием препаратов для профилактики туберкулеза был рекомендован лишь 39% больных, имеющих показания к химиопрофилактике.
6. Наличие активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, включенных в исследование, ассоциировалось с комплексом факторов: табакокурение, наличие аллеля G гена TLR4 (rs4986790), образованием не выше среднего, независимо от количества CD4-лимфоцитов и контакта с больным туберкулезом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам, проводящим диспансерное наблюдение и лечение больных ВИЧ-инфекцией, необходимо:
 - персонифицировать подход к назначению химиопрофилактики туберкулеза с учетом совокупности факторов риска, для этого может быть использовано уравнение логистической регрессии, позволяющее рассчитать индивидуальный риск развития активного туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией.
 - консультировать пациентов по вопросам вреда табакокурения и способствовать преодолению табачной зависимости.
2. При проведении сертификационных циклов последипломного образования врачей-инфекционистов следует уделять внимание вопросам химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией
3. При организации противотуберкулезных профилактических мероприятий рекомендуется обращать внимание на наличие врача-фтизиатра в штате территориальных СПИД-центров, организацию консультирования пациентов по вопросам туберкулеза, наличие в центре препаратов для химиопрофилактики туберкулеза с возможностью выдачи их на длительный срок

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение факторов риска развития активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией продолжается в научно-исследовательской работе «Комплексный анализ медико-биологических и социально-демографических факторов риска развития туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией» в рамках распоряжения Правительства Российской Федерации от 01 декабря 2018 г. №2656-р. В исследовании примут участие 1000 пациентов из России и 6 стран СНГ. Помимо группы больных с коинфекцией ВИЧ/ТБ и группы с моноинфекцией ВИЧ, в исследование будет включена группа больных с моноинфекцией туберкулез. Увеличение объема исследуемой выборки позволит повысить его статистическую мощность, проанализировать и сравнить факторы риска в нескольких популяциях, а также изучить ряд дополнительных факторов, влияющих на риск развития туберкулеза, таких как хронические заболевания (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, хронические вирусные гепатиты), прием иммуносупрессантов, условия жизни в миграции, роль других генетических маркеров предрасположенности туберкулезу. Будут проанализированы данные иммунологических проб (проба Манту, диаскинтест, IGRA (interferon-gamma release assays, тест высвобождения гамма-интерферона)), анамнез приема антиретровирусной терапии и химиопрофилактики туберкулеза у пациентов, включенных в исследование.

Проведение данного исследования позволит усовершенствовать систему оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ РАБОТ

1. Кулабухова Е.И. Генетические маркеры прогрессирования ВИЧ-инфекции и развития вторичных заболеваний / Е.И. Кулабухова, А.В. Кравченко, В.Н. Зими́на, А.В. Покровская // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2016. - № 3. - С. 41-48.*
2. Кулабухова Е.И. Влияние генетических полиморфизмов в генах MBL2, TLR-2 и TLR-4 на риск развития активного туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Е.И. Кулабухова, Е.А. Дунаева, К.О. Миронов, В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко // Инфекционные болезни. - 2017. - Т. 15, № S1. - С. 149.
3. Кулабухова Е.И. Совместное влияние факторов риска на развитие активного туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Е.И. Кулабухова, А.В. Кравченко, В.Н. Зими́на, Е.А. Дунаева, К.О. Миронов, Д.Е. Киреев // Шестая международная конференция по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии. – 2018. - С. 86-87.
4. Кулабухова Е.И. Применение генетических маркеров для прогнозирования развития активного туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Е.И. Кулабухова, К.О. Миронов, Е.А. Дунаева, А.В. Кравченко, В.Н. Зими́на, Д.Е. Киреев // Туберкулез и болезни легких. -2018. – Т. 96, №5. - 53-55.*
5. Кулабухова Е.И. Химиопрофилактика туберкулеза у людей, живущих с ВИЧ, с точки зрения пациента / Е.И. Кулабухова, В.Н. Зими́на, Н.Ю. Сидоренко, А.В. Кравченко // Материалы XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2019. – С. 105
6. Кулабухова Е.И. Влияние употребления психоактивных веществ на развитие активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от количества CD4-лимфоцитов / Е.И. Кулабухова, В.Н. Зими́на, И.П. Чернова, Т.А. Мурзакова, В.В. Беляева, А.В. Кравченко // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 19-24*
7. Кулабухова Е.И. Влияние социально-экономических факторов на риск развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от количества CD4+

- лимфоцитов / Е.И. Кулабухова, А.В. Кравченко, В.Н. Зимина, Е.Н. Белобородова, А.В. Соловьева // Журнал Инфектологии. 2019. - S1. – Т. 11, № 3. - С.63-65*
8. E.I. Kulabukhova. Tobacco smoking as a risk factor of active tuberculosis in HIV-infected patients / E.I. Kulabukhova, V.N. Zimina, A.V. Kravchenko, S.Y. Degtyareva, E.N. Beloborodova, A.B. Peregodova. // European Respiratory Journal. 2019 – Vol. 54 (suppl 63). – 2019. - OA2139
9. Кулабухова Е.И. Ассоциация полиморфизмов в генах Toll-подобных рецепторов и маннозосвязывающего лектина с риском развития туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Е.И. Кулабухова, К.О. Миронов, Е.А. Дунаева, Д.Е. Киреев, А.Н. Наркевич, В.Н. Зимина, А.В. Кравченко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2019. - № 4. - С. 61–69.*

*в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ для публикации основных положений диссертации на соискание учёной степени кандидата наук