

жественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ установлена в 41 (29,9%) случае в группе ТБ и у 53 больных группы ТБ/ВИЧ-и (37,6%) ($\chi^2 = 1,8$; $p = 0,18$). Показатели эффективности лечения через 12 мес. достоверно различались в группах сравнения. Среди больных группы ТБ достигнуто прекращение бактериовыделения в 74,4% случаев (у 96 из 137 выявленных бактериовыделителей), а в группе ТБ/ВИЧ-и прекратили выделять МБТ 48 (35,3%) человек ($\chi^2 = 36,1$; $p < 0,001$). Закрытие полостей распада к 12 мес. наблюдения зафиксировано у 58,4% пациентов группы ТБ (59 из 104 пациентов с деструкцией легочной ткани) и у 22,6% пациентов группы ТБ/ВИЧ-и (12 чел. из 53, имеющих полость распада на момент выявления туберкулеза) ($\chi^2 = 16,4$; $p < 0,001$). В группе ТБ/ВИЧ-и число прервавших курс химиотерапии на 2 мес. и более – 24 (11,2%) человека, а среди группы ТБ таковых оказалось 18 (7,3%) человек ($\chi^2 = 2,0$; $p = 0,16$). Умерли в течение 12 мес. 87 пациентов в группе ТБ/ВИЧ-и, 83 (40,5%) из них от ВИЧ-инфекции, тогда как в группе ТБ умерли 23 (9,4%) человека, в том числе 9 человек не от туберкулеза. Среди умерших лиц в группе ТБ/ВИЧ-и преобладали мужчины – 63 (72%) человека, средний возраст составил 37,3 года. В общесоматических стационарах выявлены 30 (35,7%) человек. Данные об уровне CD4-лимфоцитов имелись у 57 (67,9%) человек. Медиана CD4-лимфоцитов составила 69 клеток в мк/л. Только 1 пациент получал высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) до заболевания ту-

беркулезом. Остальные 82 (98,8%) человека на момент выявления туберкулеза не получали ВААРТ, 25 (29,8%) пациентам ВААРТ была назначена в противотуберкулезном стационаре после начала лечения туберкулеза. Средний срок наблюдения с момента первого обращения к фтизиатру составил 132,4 дня, в том числе 42 (50%) пациента умерли в первые 3 мес. наблюдения: до 30 дней – 26 (30,9%) человек, 31-60 дней – 12 (14,3%) и 61-90 дней – 4 (4,8%).

Выводы. 1. Эффективность химиотерапии среди лиц с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ-и значительно ниже, чем среди пациентов без ВИЧ-инфекции: прекращение бактериовыделения к 12 мес. у 35,3 и 74,4% соответственно, закрытие полостей распада у 22,6 и 58,4% соответственно.

2. Увеличение в структуре впервые выявленных больных туберкулезом доли лиц с ВИЧ-инфекцией оказывает негативное влияние на общую эффективность лечения больных преимущественно за счет высокой летальности во время основного курса лечения.

3. Высокий показатель летальности (40,5%) среди лиц с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции обусловлен глубоким иммунодефицитом на момент выявления туберкулеза (медиана CD4-лимфоцитов – 69 кл. в мк/л), тяжелым состоянием пациентов: 30% умерли в течение месяца с момента выявления туберкулеза.

*Елькина Ирина Александровна,
e-mail: elkina-ia@mail.ru*

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-5-53-55

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ АКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Кулабухова Е. И.¹, Миронов К. О.¹, Дунаева Е. А.¹, Кравченко А. В.¹, Зимина В. Н.², Киреев Д. Е.¹

¹ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

USING GENETIC MARKERS FOR PREDICTION OF ACTIVE TUBERCULOSIS IN HIV PATIENTS

Kulabukhova E. I.¹, Mironov K. O.¹, Dunaeva E. A.¹, Kravchenko A. V.¹, Zimina V. N.², Kireev D. E.¹

¹Central Epidemiology Research Institute by Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Развивающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции отрицательно влияет на эпидемическую ситуацию по туберкулезу (ТБ) в России, замедляя снижение показателя заболеваемости и увеличивая летальность пациентов с ТБ. В этих условиях важным направлением работы является проведение эффективной химиопрофилактики ТБ у ВИЧ-позитивных лиц. При этом известно, что пациенты с ВИЧ-инфекцией имеют низкую приверженность химиопро-

филактике. Один из возможных путей повышения приверженности лечению – использование принципов персонализированной медицины с учетом генетических особенностей пациента, что в последние годы становится доступнее благодаря быстрому развитию медицинских технологий в этой области. Одним из подходов в исследовании генетических факторов предрасположенности к ТБ является поиск генов-кандидатов, предположительно влияю-

щих на риск развития заболевания. Как правило, в иммуногенетических исследованиях изучаются гены, продукты которых принимают участие в патогенетическом процессе. Объектом исследования служат аллельные варианты однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single nucleotide polymorphism). SNP в геноме человека могут быть использованы в качестве генетических маркеров, определяющих риск развития заболевания. В последние годы накоплено большое количество информации о значении различных генетических полиморфизмов, ассоциированных с ТБ легких, однако их роль у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и ТБ в российской популяции изучена мало, кроме того, часто роль генетических факторов изучается изолированно, без учета эпидемического анамнеза и степени иммуносупрессии.

Цель исследования: проанализировать генетические факторы, ассоциированные с риском развития ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, и выявить наиболее перспективные генетические маркеры, влияющие на риск развития ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией с учетом эпидемических и иммунных факторов риска.

Материалы и методы. Проведен анализ международных баз данных и исследований по полному скринингу ассоциаций для отбора и последующего включения в исследование генетических маркеров. Параметрами отбора являлись: доказанная достоверная ассоциация с развитием активного ТБ (оценивались объемы исследованных выборок, показатели отношения шансов, p – уровень значимости, наличие исследований среди представителей европеоидной расы), достаточная частота встречаемости аллелей в российской популяции.

Для генетического анализа у пациентов проводился однократный забор крови. Выявление генетических маркеров выполнялось методом пиросеквенирования. Методики для выявления генетических полиморфизмов предложены научной группой разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии».

В исследовании принял участие 171 человек: 86 человек с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции – группа ВИЧ/ТБ, 85 человек с ВИЧ-инфекцией – группа ВИЧ. В исследование включены пациенты, не получавшие химиопрофилактику ТБ. Группы были сопоставимы по полу и возрасту пациентов.

У всех пациентов, включенных в исследование, при ретроспективном анализе медицинской документации изучен уровень иммунного статуса: количество CD4-лимфоцитов для пациентов группы ВИЧ/ТБ учитывалось на момент постановки диагноза активного ТБ, для пациентов с моноинфекцией ВИЧ учитывался минимальный уровень CD4-лимфоцитов за весь период наблюдения. Для выявления эпидемических факторов риска (контакт с бактериовыделителем, пребывание в местах лишения свободы) применялось структурированное интервью.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistics v. 19. Для исследуемых показателей проводили расчет отношения шансов, множественную логистическую регрессию использовали для определения независимых факторов, ассоциирующихся с развитием активного ТБ.

Результаты. Для генетического анализа отобраны однонуклеотидные полиморфизмы rs4986790 гена TLR4, rs5743708 гена TLR2, а также однонуклеотидные полиморфизмы rs5030737, rs1800450, rs1800451 гена MBL2. Гены TLR и MBL2 кодируют толл-подобные рецепторы и маннозосвязывающий лектин – белки иммунной системы, которые принимают непосредственное участие в патогенезе микобактериальной инфекции.

При расчете отношения шансов по результатам однофакторного анализа статистически значимые различия между частотой исследуемых аллелей в группе ВИЧ и в группе ВИЧ/ТБ были получены только для аллеля G гена TLR4 (rs4986790), для которого отношение шансов (ОШ) составило 5,2, 95%-ный ДИ 1,84-14,6 (табл.).

При многофакторном анализе, проведенном с помощью уравнения множественной логистической регрессии, показатель ОШ для аллеля G гена

Таблица. Результаты расчета отношения шансов для исследуемых генотипов

Полиморфизм (rs) и генотип	Группа ВИЧ (N = 84)	Группа ВИЧ/ТБ (N = 81)	p	ОШ, (95%-ный ДИ)
rs5030737MBL2 154C>T (CT)	10,7% (9)	11,1% (9)	0,94	1,0 (0,39; 2,77)
rs5030737 154C>T (TT)	1,2% (1)	0	-	-
rs1800450 MBL2 161G>A (GA)	22,6% (19)	25,9% (21)	0,62	1,2 (0,59; 2,44)
rs1800450 MBL2 161G>A (AA)	2,3% (2)	0	-	-
rs1800451 MBL2 170G>A (GA)	12% (1)	2,5%(2)	0,55	2,1 (0,19; 23,6)
rs1800451 MBL2 170G>A (AA)	0	0	-	-
rs4986790 TLR4 299 A>G (AG)	6% (5)	24,7% (20)	0,002	5,2 (1,84; 14,6)
rs4986790 TLR4 299 A>G (GG)	1,2% (1)	0	-	-
rs5743708 TLR2 2258 G>A (GA)	6% (5)	7% (6)	0,71	1,3 (0,37; 4,32)
rs5743708 TLR2 2258 G>A (GA)	0	0	-	-

TLR4 (rs4986790) несколько снизился (ОШ = 3,7, 95%-ный ДИ 1,0-13,1, $p = 0,046$). Однако наличие указанного аллеля оказывало статистически достоверное независимое влияние на риск развития активного ТБ наряду с эпидемическими и иммунологическими факторами: пребывание в местах лишения свободы: ОШ = 5,2, 95%-ный ДИ 1,5-17,7, $p = 0,009$, контакт с бактериовыделителем: ОШ = 5,2, 95%-ный ДИ 1,4-18,5, $p = 0,012$. Уровень CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл значимо уменьшал

риск развития активного ТБ: ОШ = 5,1, 95%-ный ДИ 2,0-12,7, $p = 0,001$.

Вывод. Аллель G гена TLR4 (rs4986790) в исследованной когорте пациентов оказывал независимое влияние на риск развития активного ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, увеличивая вероятность развития ТБ в 3,7 раза.

*Кулабухова Екатерина Игоревна,
e-mail:ekulabukhova@mail.ru*

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-5-55-56

ХАРАКТЕР И ЧАСТОТА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Кобелева Г. В., Копылова И. Ф., Конев П. Г., Брюхачева Е. О.

Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, Россия

CHARACTER AND FREQUENCY OF PATHOLOGIC CHANGES IN HIV PATIENTS SUFFERING FROM TUBERCULOSIS

Kobeleva G. V., Kopylova I. F., Konev P. G., Bryukhacheva E. O.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Кемеровская область занимает первое место в РФ по уровню заболеваемости сочетанной инфекцией – туберкулез и ВИЧ-инфекция (ТБ/ВИЧ-и).

Цель исследования: анализ клинико-лабораторно-рентгенологических показателей у больных ТБ/ВИЧ-и.

Материалы и методы. Изучены результаты обследования 100 больных ТБ/ВИЧ-и, одновременно находившихся на стационарном лечении в Кемеровском областном клиническом противотуберкулезном диспансере. Методы обследования и лечения соответствовали рекомендуемым федеральными нормативными документами. Противотуберкулезное лечение во всех случаях сочеталось с антиретровирусной терапией (АРВТ).

Результаты. Среди пациентов с ТБ/ВИЧ-и преобладали лица мужского пола – 68 человек и в возрасте от 31 до 40 лет – 61 человек. Продолжительность периода от диагностики ВИЧ-инфекции до выявления туберкулеза составила: у 40 пациентов – менее 1 года, у 17 – от 1 до 2 лет, у 43 – 3 года и более. При поступлении в стационар определена у 60 больных 46 у 30 – 4в стадия ВИЧ-инфекции. Менее 100 клеток/мкл CD4 оказалось у 20 пациентов, от 100 до 200 – у 36, 200-500 – у 29, более 500 – у 15 пациентов. АРВТ получали до диагностики туберкулеза лишь 8 (8%) пациентов. Туберкулез был выявлен впервые в 83 (83%) случаях, рецидив туберкулеза установлен у 8, хронический туберкулезный процесс имели 9 пациентов. В большинстве случаев

(81) туберкулез был выявлен при обращении с жалобами к врачам первичной медико-санитарной помощи. Среди клинических форм туберкулеза органов дыхания преобладала диссеминированная – 74 (74%) пациента, инфильтративная – у 17, экссудативный плеврит – у 5. По 1 случаю составили туберкулема, фиброзно-кавернозный туберкулез, цирротический, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. У всех больных ТБ/ВИЧ-и наблюдалось повышение температуры тела как первое клиническое проявление туберкулеза, в том числе до 39°C и выше в 60 случаях. Нередко лихорадка сопровождалась ознобами. Ночная потливость отмечена у 54 (54%) больных. Снижение массы тела на 5-10 кг и более наблюдалось в 64 (64%) случаях. Выраженная слабость отмечена 94 (94%) больными, кашель – 34, умеренно выраженный, с небольшим количеством мокроты, преимущественно гнойной. Одышка имела место у 28 человек, боли в грудной клетке – у 5. Общее состояние 50 пациентов оставалось удовлетворительным, у 40 было средней степени тяжести, у 10 – тяжелым. Увеличение периферических лимфоузлов при пальпации выявлено в 49 случаях.

Рентгенологические изменения в легких нередко оказывались нетипичными для туберкулеза. Так, диссеминированный туберкулез в классическом проявлении с множественными очаговыми тенями в верхних и средних отделах наблюдался лишь у 42 человек, у остальных 32 – выявлено лишь усиление легочного рисунка в нижнесредних отделах лег-