

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и
инфекционных заболеваний»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии -
филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России

На правах рукописи

Миногоина Татьяна Вячеславовна

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ФАКТОРЫ
ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ТУБЕРКУЛЁЗНЫХ СПОНДИЛИТОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ
В СОЧЕТАНИИ С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

3.1.26. Фтизиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Скорняков Сергей Николаевич

Екатеринбург – 2026 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ КОМОРБИДНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ	17
1.1. Актуальные вопросы эпидемиологии и клиники туберкулёзных спондилитов	17
1.2. Особенности диагностики, клинического течения и результаты комплексного лечения туберкулёзных спондилитов, сочетанных с ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами	23
1.3. Роль системного воспаления в патогенетических особенностях течения туберкулёзных спондилитов	26
Резюме к главе 1	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Характеристика материала и дизайн исследования	37
2.2. Характеристика пациентов ретроспективного и проспективного этапов исследования	41
2.3. Характеристика методов исследования	43
2.3.1 Методы общеклинического лабораторного и лучевого обследования	44
2.3.2 Методы морфологического исследования	45
2.3.3 Методы микробиологического исследования возбудителя	46
2.4. Статистические методы обработки материалов исследования	50
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗНЫХ СПОНДИЛИТОВ, СОЧЕТАННЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С	52
3.1. Особенности клинических проявлений туберкулёзного спондилита у пациентов исследуемых групп	52
3.2. Особенности этиологической диагностики ТС и структура лекарственной устойчивости возбудителя	60
3.3. Динамика обращаемости за хирургической помощью	67
3.4 Основные характеристики хирургического этапа лечения больных в зависимости от наличия вирусных инфекций	68

3.5. Факторы риска неблагоприятного результата хирургического этапа комплексного лечения туберкулёзных спондилитов у больных с коморбидными вирусными инфекциями.....	71
3.6. Алгоритм предоперационной стратификации риска неблагоприятного отдаленного результата реконструктивно-восстановительного вмешательства у больных туберкулёзным спондилитом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С	77
Резюме к главе 3	80
ГЛАВА 4. ПАРАМЕТРЫ ОЦЕНКИ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗНЫМ СПОНДИЛИТОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ГЕПАТИТОМ С	82
4.1. Показатели выраженности системного воспаления у больных туберкулёзным спондилитом сочетанным с вирусными инфекциями	84
4.2. Прогностическая значимость параметров системного воспаления больных туберкулёзными спондилитами	95
4.3. Возможности клинического применения показателей системного воспаления..	102
4.3.1 Анализ независимых предикторов и клиническое применение метода оценки операбельности при планировании радикального хирургического лечения	106
Резюме к главе 4	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	123
СПИСОК ОПРЕДЕЛЕНИЙ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126
ПРИЛОЖЕНИЕ А	145
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	147
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Современный туберкулёз характеризуется двумя глобальными проблемами: распространением туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией (ВОЗ, 2024). В последнее десятилетие в России достигнуто беспрецедентное снижение заболеваемости туберкулёзом и смертности от этой инфекции [62], однако обе эти проблемы для здравоохранения нашей страны по-прежнему остаются актуальными.

Быстрое снижение заболеваемости и распространённости туберкулёза в России сопровождается увеличением доли пациентов с тяжелой коморбидной патологией, в первую очередь ВИЧ-инфекцией [44, 45, 62]. Проблема туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией ассоциирована главным образом с изменением характера течения заболевания и преобладанием генерализованных, распространённых и мультифокусных поражений [89, 108, 133]. В первую очередь это касается внелегочных форм туберкулёза, среди которых первое место занимает туберкулёз костей и суставов [62, 92, 112].

Решением вопросов выявления, диагностики и лечения туберкулёзных спондилитов в Российской Федерации давно и успешно занимались ведущие отечественные фтизиатры и фтизиохирурги (П.Г. Корнев, 1951, 1959; А.Е. Рабухин, 1960), и в настоящее время патоморфология этих поражений, клиника, принципы диагностики и тактика комплексного лечения туберкулёзных спондилитов, включающего этиотропную химиотерапию и хирургические вмешательства, у пациентов без коморбидной вирусной патологии разработана достаточно подробно (Ю.Н. Левашов, 2000-2010). Однако вышеуказанные особенности эпидемической ситуации приводят к распространению туберкулёза в контингентах больных ВИЧ-инфекцией, что сопровождается патоморфозом туберкулёзного процесса, в первую очередь изменением его типовых клиникo-морфологических характеристик, затрудняет диагностику и утяжеляет течение туберкулёза [26, 44].

Туберкулёзные спондилиты (ТС), в особенности развившиеся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, остаются серьезной медико-социальной проблемой, обусловленной малоудовлетворительными результатами лечения и высокой частотой тяжелой инвалидизации пациентов [8, 64, 137].

Эффективность лечения ТС остаётся низкой: восстановления опорной функции позвоночника в 16-40 % случаев достигнуть не удастся [24, 34, 59, 91], а суммарная частота ревизионных и иных повторных операций после хирургического лечения в двухлетний период составляет 12,5 %, а в 4-х летний период достигает почти 20 % [137].

Сопутствующие ВИЧ-инфекции вирусные гепатиты являются значимым фактором, отягощающим течение, терапию и исходы лечения туберкулёза [58, 77]. Причины этого явления в настоящее время окончательно не изучены; предполагается, что в возможных механизмах синдрома коморбидности, проявляющегося взаимным отягощением течения двух инфекций и усилением негативного влияния на пациента лежит феномен системного воспаления [38], развивающегося вследствие активного повреждающего воздействия на организм как самих возбудителей, так и ряда факторов патогенеза. Есть основания полагать, что именно это явление лежит в основе синдрома взаимного отягощения и более тяжелого течения туберкулёза, худших исходах его лечения у пациентов с коморбидными вирусными инфекциями. В настоящее время трудно уточнить, какой механизм преобладает, однако известно, что ВИЧ-инфекция меняет клинико-рентгенологические и морфологические проявления туберкулёзного воспаления [10, 53, 70, 73, 79, 133, 147, 151].

В настоящее время установлено, что распространённые туберкулёзные поражения у больных ВИЧ-инфекцией характеризуются признаками системного воспаления (СВ), выраженность которого ассоциирована с тяжестью течения, прогнозом и исходами комплексного лечения [22, 65, 85], при этом проявления СВ расцениваются как патофизиологические маркеры функционально-метаболических, иммунных и неспецифических защитных реакций организма [7, 12, 38, 85].

Высокая распространенность ВИЧ-инфекции в части регионов России формирует новые вызовы, связанные с высоким удельным весом этой патологии, в том числе в сочетании с другими заболеваниями, что определяет приоритеты развития противотуберкулёзной помощи населению на основе необходимости учета этих факторов. В частности, особенностью эпидемиологии туберкулёза в Уральском федеральном округе является высокая, в сравнении с другими федеральными округами РФ, доля - 43,1%, от состоящих в I и II ГДН (ЦНИИОиЗ, 2023) впервые выявленных больных коинфекцией ВИЧ/туберкулёз и значительная (2-ая по величине) доля заболевших туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Очевидно, что эпидемические, клинические и патофизиологические особенности ТБ у больных ВИЧ-инфекцией и сочетанной с ней патологией наиболее ярко будут проявляться в регионах с высокой распространённостью ВИЧ, что и определило выбор Уральского НИИ в качестве базы проведения исследования.

Степень разработанности темы исследования

Известно негативное влияние ВИЧ-инфекции и сопутствующих ей вирусных гепатитов на течение и результаты комплексного лечения туберкулёзных спондилитов так, в работе Е. В. Решетневой, А. Ю. Мушкина, В. Н. Зиминной (2015) на материале пациентов с ТС и ВИЧ-инфекцией проведён анализ рисков послеоперационных осложнений; установлена статистически значимая роль иммуносупрессии, однако влияние сопутствующих вирусных гепатитов на хирургические исходы авторами не оценивалось [64]. Работы Ш. Н. Рахматиллаева и соавт. (2022) посвящены эпидемиологическим особенностям костно-суставного туберкулёза и клиническому течению ТС на фоне ВИЧ-инфекции в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, однако оценка роли вирусного гепатита в этих исследованиях была ограниченной [59].

Проблемы коморбидности туберкулёза и ВИЧ-инфекции применительно к лёгочным формам достаточно полно представлены в ряде отечественных источников: в монографии В. Н. Зиминной и соавт. (2020) систематизированы

подходы к диагностике и лечению ВИЧ-ассоциированного туберкулёза у взрослых, в работе И. Б. Викторовой и соавт. (2020) охарактеризован контингент больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией в условиях высокой поражённости; при этом костно-суставные и, в частности, спинальные формы туберкулёза у данных авторов не рассматривались [33, 64, 73, 75]. А. В. Мордык и соавт. (2016) убедительно показано, что уровень CD4⁺ лимфоцитов и стадия ВИЧ-инфекции существенно влияют на исход стационарного лечения у пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ, однако внелёгочные формы из анализа были исключены [40].

Значимость сочетания туберкулёза с вирусными гепатитами В и С освещена в работах Д. Н. Оськина и Е. В. Филиппова (2022), установивших неблагоприятное прогностическое значение гепатитов в отношении исходов лечения туберкулёза [54], а также в исследовании А. В. Кукурики (2024), посвящённом предикторам неблагоприятных исходов ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ у пациентов с гепатитом С [29]; тем не менее в обеих работах хирургический аспект лечения и туберкулёзный спондилит не рассматривались. А. А. Асратяном и соавт. (2014), а также Д. В. Соловьёвым и соавт. (2019) изучена эпидемиология сочетанных форм туберкулёза и парентеральных вирусных гепатитов, однако клинические и хирургические аспекты коморбидного течения не представлены [5, 67].

В публикации Е. В. Шуваловой и А. А. Вишневого (2020) изучена коморбидность ТС с ВИЧ-инфекцией и описано влияние преморбидного фона на частоту инфекционных послеоперационных осложнений, параметры системного воспаления в данной работе не анализировались [81].

Параметры системного воспаления при туберкулёзе изучены прежде всего применительно к лёгочным формам: Г. О. Каминской, Р. Ю. Абдуллаевым и О. Г. Комиссаровой в ряде работ (2009, 2012, 2015, 2024) детально исследованы метаболическая активность сосудистого эндотелия и синдром системного воспалительного ответа у больных туберкулёзом лёгких [1, 22, 37, 58, 60, 65]; Е. Ю. Гусевым и В. А. Черешневым (2008, 2012) разработана методология изучения

системного воспаления как общепатологического процесса [17, 38]. Применительно к спинальному туберкулёзу единичные зарубежные публикации, в частности, работа L. Wang и соавт. (2020) по клинической значимости M1/M2-макрофагов при туберкулёзном спондилите и исследование X. Ма и соавт. (2024), посвящённое молекулярным механизмам воспалительного ответа при спинальном туберкулёзе затрагивают лишь отдельные звенья патогенеза, не формируя целостной клинически применимой концепции оценки системного воспаления при данной нозологии [91, 144].

Таким образом интегральный анализ параметров системного воспаления как предиктора неэффективности хирургического лечения ТС в условиях комплексной коморбидности в современной литературе отсутствует, что обусловило актуальность и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования

На основе анализа особенностей клинических проявлений, характеристик хирургического этапа комплексного лечения туберкулёзного спондилита и оценки прогностической значимости биомаркеров системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с вирусным гепатитом С разработать методику оценки возможности выполнения радикального хирургического вмешательства и создать алгоритм предоперационной стратификации риска неблагоприятного отдаленного результата хирургического лечения пациентов.

Задачи исследования

1. Определить особенности клинических проявлений туберкулёзного спондилита у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с вирусным гепатитом С, основные характеристики хирургического этапа их лечения и факторы риска неблагоприятных результатов радикального оперативного вмешательства в отдаленном периоде наблюдения.

2. Оценить результативность микробиологических исследований в подтверждении туберкулезной этиологии спондилитов и оценить особенности

генетического профиля и лекарственной устойчивости МБТ, выделенных из костной ткани больных туберкулёзным спондилитом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С.

3. Изучить основные проявления низкоинтенсивного системного воспаления у больных туберкулёзным спондилитом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С и определить информативность биомаркеров системного воспаления в оценке тяжести состояния пациента и возможности выполнения планового оперативного вмешательства.

4. Создать многофакторную прогностическую модель и разработать методику оценки возможности выполнения радикального хирургического вмешательства на основе параметров системного воспаления у больных туберкулёзным спондилитом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С.

Научная новизна исследования

Установлено, что наличие ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С у больных туберкулезным спондилитом сопровождается более тяжёлыми клинικο-рентгенологическими проявлениями заболевания с преобладанием мультифокальных поражений, более частым вовлечением трёх и более органов и систем, худшими отдалёнными результатами лечения и увеличением объёма специализированной стационарной помощи этим пациентам.

Определено, что генетический профиль *Mycobacterium tuberculosis* у больных спондилитами характеризуется абсолютным доминированием генотипа Beijing, включая эпидемически значимую линию B0/W148, и доказано, что наличие ВИЧ-инфекции и ВГС у больных туберкулезным спондилитом повышает вероятность наличия лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду, рифампицину, аминогликозидам и фторхинолонам.

Определена комплексная количественная характеристика процессов низкоинтенсивного системного воспаления, включающая оценку цитокинового дисбаланса, эндотелиальной дисфункции, тканевой альтерации и нарушений

системы гемостаза, и установлена связь биомаркеров системного воспаления с тяжестью состояния пациента и наличием противопоказаний к выполнению радикального планового хирургического вмешательства у больных туберкулёзным спондилитом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С.

Доказано, что применение многофакторной компьютерной модели с использованием показателей ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , D-димера и тропонина существенно повышает диагностическую ценность каждого из входящих в неё биомаркеров при изолированной оценке и позволяет осуществить расчет вероятности выполнения пациенту планового реконструктивно-восстановительного вмешательства с точностью, достаточной для клинического применения (AUC=0,896, $p<0,001$, чувствительность 93,7%, специфичность 89,8%; патент на изобретение № 2838307 от 14.04.2025).

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в расширении представлений о клинико-патогенетическом варианте течения туберкулёзного спондилита в условиях сочетанных сочетанной ВИЧ/ВГС-инфекции, показывающих, что наличие коморбидных вирусных инфекций связано не только с утяжелением клинической картины, но и с формированием системных патофизиологических сдвигов, значимых для хирургической тактики. Полученные данные обосновывают роль системного воспаления как одного из ключевых механизмов, определяющих тяжесть состояния пациентов, и демонстрируют возможности применения биомаркеров системного воспаления для оценки возможности выполнения планового реконструктивно-восстановительного вмешательства.

Практическая значимость работы состоит в создании алгоритма стратификации риска неблагоприятных отдаленных результатов по традиционным клинико-лабораторным данным, и методики оценки вероятности выполнения планового реконструктивно-восстановительного вмешательства по результатам определения биомаркеров системного воспаления у больных

туберкулёзным спондилитом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С. Разработанные алгоритм и методика позволяют обосновать целесообразность и сроки хирургического лечения, уменьшить число необоснованных госпитализаций и оптимизировать использование ресурсов специализированного стационара.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационного исследования послужили: диалектический метод познания, общенаучные и специальные методы исследования, применение которых позволило исследовать изучаемые объекты во взаимосвязи и взаимозависимости.

Объектом исследования являлись пациенты с туберкулёзом позвоночника, госпитализированные для выполнения хирургического этапа лечения в клинику УНИИФ - филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в 2015–2022 гг.

Предметом исследования являлись клинико-патогенетические особенности туберкулёзных спондилитов у больных ВИЧ в сочетании с вирусным гепатитом С.

Дизайн исследования: двухэтапное клиническое наблюдательное когортное исследование, включавшее ретроспективный и проспективный этапы. В исследование включены 382 пациента с деструктивным поражением позвоночника туберкулёзной этиологии, в том числе 264 больных с туберкулёзным спондилитом на фоне ВИЧ-инфекции в сочетании с вирусным гепатитом С.

В качестве основного клинического исхода, используемого при анализе прогностической значимости клинико-anamнестических и лабораторных показателей, рассматривался неблагоприятный результат планового реконструктивно-восстановительного хирургического вмешательства у больных туберкулёзным спондилитом. Термин «операбельность» применялся для обозначения решения врачебной комиссии о возможности выполнения планового хирургического лечения.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием методов описательной статистики, непараметрических критериев сравнения, расчёта относительного риска с 95% доверительными интервалами, корреляционного и многофакторного регрессионного анализа; для расчётов использовались программы MedCalc Statistical Software 23.0.9 и STATISTICA 10. Статистическая значимость различий p оценивалась как минимум с 95% вероятностью безошибочного прогноза ($p < 0,05$).

Положения, выносимые на защиту

1. Туберкулёзный спондилит у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с вирусным гепатитом С характеризуется более тяжелым течением с преобладанием многофокусных поражений позвоночника, более частым вовлечением трёх и более органов и систем, высокой активностью специфического воспаления в поражённой костной ткани, и худшими отдалёнными результатами лечения; факторами риска неблагоприятных отдалённых результатов радикального хирургического вмешательства являются выраженность клинико-лабораторных проявлений ВИЧ-инфекции и ВГС, а также наличие сахарного диабета 2 типа.

2. Для больных туберкулёзным спондилитом характерно доминирование штаммов *Mycobacterium tuberculosis* генотипа Beijing, включая линию B0/W148, при этом при этом наличие ВИЧ-инфекции в сочетании с вирусным гепатитом С ассоциировано более высокой вероятностью выявления лекарственной устойчивости к изониазиду, рифампицину, аминогликозидам и фторхинолонам.

3. Течение туберкулёзного спондилита на фоне ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С характеризуется признаками низкоинтенсивного системного воспаления, проявляющихся цитокиновым дисбалансом, эндотелиальной дисфункцией, признаками системной альтерации тканей и нарушений гемокоагуляции; выраженность этих изменений ассоциирована с

тяжестью состояния пациента и наличием противопоказаний к плановому радикальному оперативному вмешательству.

4. Использование многофакторной прогностической модели на основе наиболее информативных биомаркеров - предикторов (ИЛ-10, ИЛ-6, ФНО- α , Д-димер и тропонин) и реализованная на ее основе методика в виде программы для ЭВМ позволяют с достаточной точностью рассчитать вероятность выполнения планового реконструктивно-восстановительного вмешательства у больных туберкулёзным спондилитом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом выборки (382 больных ТС), корректным дизайном исследования, применением современных лучевых и микробиологических методов исследования, соответствующих российским стандартам ведения больных, использованием концептуальной модели системного воспаления, корректным применением статистических методов анализа данных (параметрических и непараметрических методов оценки значимости различий, корреляционного и регрессионного анализа).

Тема диссертационной работы утверждена решением Учёного совета ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России (протокол №10 от 01.12.2021 г.).

Апробация результатов исследования

Основные материалы диссертации представлены в 15 докладах и обсуждены на профильных научных форумах общероссийского уровня: научно-практической конференции с международным участием «Исследования и инновации в современной фтизиатрии» (16-17.09.2021), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в развитии фтизиатрии и инфекционных заболеваний», посвященной памяти академика М. И. Перельмана (8-10.12.2021), X юбилейной всероссийской

научно-практической конференции молодых ученых «Развитие науки и перспективы фтизиатрии: прикладные и фундаментальные аспекты» (11.02.2022, г. Новосибирск), VII международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», (17-18.05.2022, г. Екатеринбург), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Актуальные вопросы туберкулёза и инфекционных заболеваний. Уроки пандемии" (09-10.06.2022, г. Москва), XI Конгрессе Национальной Ассоциации Фтизиатров (25.11.2022, г. Санкт-Петербург), Всероссийской конференции с международным участием «Исследования и инновации во фтизиатрии: комплексное лечение, место хирургии» (10 февраля 2023 г., г. Новосибирск), «Туберкулёз и современные инфекции: новые вызовы и перспективы» (20.12.2023, г. Москва), XIII Конгрессе Национальной Ассоциации Фтизиатров (28.11.2024, г. Санкт-Петербург), XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные тренды фтизиатрии: лечение и профилактика» (28.02.2025, г. Новосибирск), а также на международных конференциях: BSAC Winter Conference (28.10.2025, Бирмингем, Англия), международном российско-китайском симпозиуме THE 7TH CHINA RUSSIA INFECTIOUS DISEASE SYMPOSIUM (22.11.2024, Пекин, Китай), 33-м международном конгрессе по антимикробной химиотерапии (33rd International Congress of Antimicrobial Chemotherapy, 6.11.2024, Стамбул, Турция), The Union World Conference on Lung Health 2024 (15.11.2024, Бали, Индонезия).

Диссертация представлена и обсуждена на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России от 14.10.2025 г.

Публикации

По теме работы опубликовано 15 печатных работ, в т.ч. 4 статьи в изданиях, рекомендуемых в перечне ВАК, из них 2 по профилю научной специальности. Получены свидетельства о государственной регистрации баз данных (№ 2022621927, 14.07.2022, № 2025621164, 13.03.2025), свидетельство о регистрации

программы для ЭВМ (№ 2024683430, 14.10.2024), патент на промышленный образец (№ 142446, 17.06.2024), патент на изобретение (№ 2838307, 14.04.2025).

Внедрение результатов исследования

Разработанные алгоритмы внедрены в практическую работу отделения для больных костно-суставным туберкулёзом УНИИФ – филиала НМИЦ ФПИ Минздрава России.

Основные положения по профилю диссертационного исследования включены в образовательные программы высшего образования и постдипломной подготовки врачей на кафедре инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «УГМУ» и учебного центра УНИИФ - филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

Связь темы диссертации с планом научных работ организации

Тема диссертационного исследования «Клинико-патогенетические особенности и факторы прогноза эффективности комплексного лечения туберкулёзных спондилитов у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с вирусным гепатитом С» выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ УНИИФ НМИЦ ФПИ и явилась фрагментом государственного задания «Разработка технологии персонализированного биосовместимого эндопротезирования позвоночно-двигательного сегмента при спондилитах туберкулезной этиологии с использованием аддитивных технологий» 2018 – 2020 гг., номер госрегистрации АААА-А18-118072390019-7.

Соответствие работы паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.26. Фтизиатрия, а именно пункту 5. «Внелегочные формы туберкулёза: диагностика, выявление, тактика ведения, профилактика, лечение» и пункту 6.

«Персонификация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниями».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 150 странице, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов – заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и определений, списка литературы, приложений. Диссертационная работа иллюстрирована 11 рисунками и 28 таблицами. Список литературы содержит 156 источников, из которых 72 – зарубежных.

Личный вклад автора

Личное участие автора в получении изложенных в диссертации научных результатов заключалось в определении направления исследования, постановке цели и задач, проведении научно-информационного поиска, анализе и обобщении данных специальной литературы, в разработке дизайна исследования, сборе, математической обработке и систематизации материалов диссертации. Соискатель лично собрал и проанализировал ретро- и проспективные данные о диагностике и течении, клинико-лабораторных и эпидемиологических особенностях туберкулёза позвоночника. Автором лично сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы, а также практические рекомендации. Микробиологические исследования и анализ генетического профиля изолятов МБТ проведены совместно с м.н.с. Лавренчуком Л.С. и отражены в совместных публикациях.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ КОМОРБИДНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

По теме исследования проведён поиск публикаций в базах данных PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, Embase и в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU за 2014–2023 гг. Выбор данного временного интервала был обусловлен редкостью изучаемой патологии и ограниченным числом профильных публикаций.

Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам и словосочетаниям: «туберкулёзный спондилит», «туберкулёз позвоночника», «инфекционные спондилиты», «системное воспаление», «ВИЧ-инфекция», «гепатит С», «вирусные гепатиты», «коморбидные инфекции», а также «systemic inflammation», «autoimmunity», «cellular stress», «endotheliosis», «evolution of inflammation».

Первично было проанализировано 573 источника; после предварительного отбора оставлено 248 публикаций; в литературный обзор включено 156 источников, соответствующих теме исследования и критериям отбора. Критериями включения являлись чётко сформулированные цель и задачи исследования, наличие рабочей гипотезы, корректный дизайн исследования, репрезентативность и сопоставимость материала, а также логически непротиворечивые выводы. Дополнительным критерием отбора являлась публикация статьи в ведущих отечественных и зарубежных рецензируемых научных журналах.

1.1. Актуальные вопросы эпидемиологии и клиники туберкулёзных спондилитов

По данным Всемирной организации здравоохранения, туберкулёз остаётся одной из ведущих глобальных инфекционных проблем современности [14, 123, 127]. Спустя девять лет после начала реализации стратегии Всемирной

организации здравоохранения (ВОЗ) «END-TB» показатели заболеваемости относительно заданной цели остаются на достаточно высоких уровнях [96]. Нет ни одной страны мира, полностью избавившейся от бремени туберкулёза [99, 140, 149], которое в настоящее время усугубляется распространением лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя и высокой частотой туберкулёза среди лиц, живущих с ВИЧ [139, 147]. Согласно материалам ВОЗ, сочетание распространения лекарственно-устойчивого туберкулёза и ВИЧ-ассоциированного туберкулёза рассматривается как один из ключевых вызовов глобальному здравоохранению [109, 123, 118].

Начиная с первого десятилетия XXI века, Россия добилась значительных успехов в профилактике и борьбе с туберкулёзом, выполнив целевые показатели ВОЗ на 2020 год [156]. Этот прогресс был связан с внедрением новых диагностических средств, эффективных протоколов лечения, расширением охвата населения скринингом на туберкулёз и созданием комплексных программ здравоохранения, обеспечивающих адресную поддержку больных туберкулёзом, особенно при сочетании с ВИЧ-инфекцией [155]. Однако, несмотря на очевидные успехи в снижении бремени туберкулёза, проблема туберкулёза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, а также туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией, остаётся актуальной [20, 37]. Сохранение бремени двух указанных факторов: коинфекции ВИЧ/туберкулёз и лекарственной устойчивости возбудителя не только поддерживает эпидемическую напряжённость, но и создаёт патогенетически обусловленные предпосылки для трансформации нозологической структуры туберкулёзного процесса с возрастанием удельного веса тяжёлых внелёгочных форм.

Снижение заболеваемости и распространённости лекарственно чувствительного туберкулёза лёгких [81, 112] на фоне увеличения доли пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулёз [145, 149, 154] приводит к изменению клинико-эпидемиологических характеристик инфекционного процесса, что проявляется прежде всего ростом внелёгочных мультиорганных генерализованных форм туберкулёза [85, 95, 101, 137, 146]. На фоне снижения

общего числа впервые выявленных больных всё чаще регистрируются коморбидные состояния, отягощающие течение заболевания, ухудшающие прогноз и снижающие эффективность лечения туберкулёза [19, 46, 57, 79].

Наличие коморбидной патологии ассоциировано с более тяжёлым течением туберкулёза, более высокой частотой осложнений и худшими исходами лечения [26, 115, 117]. Вместе с тем анализ современных литературных источников показывает, что особенности оказания медицинской помощи этим пациентам, в первую очередь при внелёгочных поражениях, изучены недостаточно.

Эпидемиологическая ситуация по внелёгочному туберкулёзу остаётся сложной, а её количественная оценка недостаточно точной [30, 31, 32, 33, 41, 49]. Часть авторов сообщает о высокой частоте этих случаев и относительном увеличении доли больных внелёгочными формами в структуре впервые выявленных пациентов [53, 82]. Предполагается, что при улучшении общей эпидемической ситуации доля внелёгочных форм возрастает [30].

Объективная оценка частоты встречаемости внелёгочного туберкулёза существенно затруднена в связи с тем, что ряд нозологических форм, занимающих ведущее место в его структуре, в частности туберкулёз костей и суставов, не выделяется в качестве самостоятельной учётной единицы в действующих формах государственной статистической отчётности. Так, в форме № 33 ГСН «Сведения о больных туберкулёзом» эти поражения отражаются в общей графе внелёгочных поражений, поэтому судить об истинной распространённости туберкулёзного спондилита по данным форм статистического наблюдения не представляется возможным [13, 30, 31, 78]. Это объясняется, в частности, тем обстоятельством, что внелёгочные формы туберкулёза регистрируются как самостоятельное заболевание только в том случае, если они являются изолированными поражениями; при сочетании внелёгочного поражения, в том числе туберкулёза позвоночника, с туберкулёзом органов дыхания заболевание кодируется по рубрике последнего. Поэтому оценить динамику и особенности клинических проявлений этих поражений по

существующим статистическим формам не представляется возможным [6, 31, 41]. В связи с этим большая часть исследований посвящена анализу обращаемости на разных уровнях оказания помощи, что при отсутствии более достоверных данных позволяет косвенно судить об эпидемиологической ситуации по спондилитам [62, 60, 66, 70].

Из данных эпидемиологических исследований известно, что развитие туберкулёза на фоне ВИЧ-инфекции чаще сопровождается развитием мультиорганных и генерализованных форм болезни [108], в том числе с внелёгочными поражениями, что определяет рост значимости этой патологии в современных условиях. В то же время большинство суждений о распространённости, тяжести и прочих клинико-эпидемиологических характеристиках внелёгочных поражений по вышеуказанным причинам основано на отдельных выборках различных клиник. Поскольку хирургический этап лечения туберкулёза позвоночника является обязательным, значительная часть таких пациентов в конечном итоге поступает в специализированные хирургические отделения [21]. Хирургическое лечение больных туберкулёзным спондилитом осуществляется в небольшом числе крупных клинических центров, оказывающих помощь пациентам преимущественно по территориальному принципу; статистика этих центров лучше, чем статистика региональных медицинских организаций, отражает динамику эпидемических характеристик туберкулёза позвоночника. Таким образом, ограниченность представлений об истинной распространённости туберкулёзных спондилитов вследствие особенностей их регистрации в государственных формах статистического наблюдения определяет необходимость использования выборочных данных, преимущественно крупных специализированных центров, аккумулирующих сведения о случаях обращения пациентов за специализированной медицинской помощью.

Туберкулёзный спондилит следует рассматривать не только как частный вариант костно-суставного туберкулёза, но и как самостоятельную клиническую модель инфекционной коморбидности, поскольку именно при этой локализации

одновременно реализуются процессы костной деструкции, эпидуральной компрессии, иммунодефицита и других патогенетических механизмов. Это усиливает значимость клинических наблюдений специализированных центров и подводит к рассмотрению сочетанных инфекций как фактора, модифицирующего течение и исходы спондилита.

Проблеме туберкулёза у лиц с ВИЧ-инфекцией посвящено значительное число публикаций [92, 123, 127, 128, 134, 143]. По данным ряда исследований, ВИЧ-инфекция изменяет клинико-рентгенологические и морфологические проявления туберкулёзного воспаления [10, 53, 70, 73, 79, 133, 147, 151], что утяжеляет течение туберкулёза в целом [27, 33, 41, 82, 95]. В частности, это проявляется повышением риска развития остропрогрессирующих и генерализованных форм туберкулёза [13], множественных мультиорганных поражений, а также преобладанием лимфогенно- и гематогенно-диссеминированных форм, что обуславливает более высокую частоту внелёгочных поражений [56].

Среди хронических инфекций, коморбидных туберкулёзу, особого внимания заслуживают вирусные гепатиты, имеющие с ВИЧ-инфекцией общие пути передачи, прежде всего парентеральный. Глобальное бремя гепатита С велико, и распространённость инфекции вируса гепатита С (ВГС) в мире оценивается в 2,8% населения, то есть около 185 миллионов человек, при этом 3–4 миллиона человек ежегодно инфицируются впервые [101]. Каждый год в мире регистрируется более 54 000 смертей, непосредственно связанных с инфекцией ВГС [101, 148].

На современном этапе активно обсуждаются вопросы роли и влияния вирусных гепатитов на течение туберкулёзной инфекции [5, 18, 29, 43, 67, 72, 103, 105, 108, 110]. Следует также отметить, что ВИЧ-инфекция достаточно часто ассоциирована с вирусными гепатитами; так, в ходе клинико-эпидемиологических исследований на базе крупной клинической инфекционной больницы было показано, что большинство умерших от ВИЧ были

инфицированы вирусными гепатитами: хроническим вирусным гепатитом В+С 40,5%, хроническим вирусным гепатитом С 39% [78].

Ассоциация туберкулёза и вирусных гепатитов приводит к утяжелению инфекционного процесса, ограничению возможностей химиотерапии туберкулёза в связи с более частым развитием нежелательных реакций на лекарственную терапию в условиях скомпрометированной печёночной функции. Это обуславливает более частую коррекцию режимов химиотерапии и замену отдельных препаратов, снижает эффективность лечения и увеличивает его стоимость [68, 83, 92, 95, 99, 101, 111]. При этом имеющиеся данные по ряду ключевых показателей взаимовлияния этих инфекций противоречивы: согласно некоторым исследованиям, наличие хронических гепатитов В и/или С у пациентов с туберкулёзом не влияло на летальность от туберкулёза [54]. Несмотря на ограниченность имеющихся данных, опубликованные исследования указывают на утяжеление состояния пациентов и ухудшение результатов лечения. Наиболее очевидным фактором негативного влияния является гепатотоксичность большинства противотуберкулёзных препаратов, что в условиях поражения печени приводит к быстрому развитию гепатотоксических осложнений и необходимости отмены или уменьшения дозы противотуберкулёзных препаратов [93, 96, 104, 107].

Таким образом, можно предполагать, что сочетание ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита С и туберкулёза сопровождается взаимным отягощением течения заболеваний, что проявляется более тяжёлой клинической картиной, ограничением терапевтических возможностей и ухудшением прогноза исхода лечения. Именно эта логика обуславливает необходимость перехода от общей патогенетической характеристики течения туберкулеза к углублённому анализу клинических особенностей диагностики и лечения туберкулёзного спондилита в данной когорте пациентов.

1.2. Особенности диагностики, клинического течения и результаты комплексного лечения туберкулёзных спондилитов, сочетанных с ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами

По общему мнению исследователей, трудности диагностики, стёртость клинической картины, длительность и неспецифичность клинических проявлений спондилитов приводят к тому, что диагноз туберкулёзного поражения позвоночника устанавливается достаточно поздно, преимущественно при развитии осложнений процесса [21, 141].

Поскольку верификация процесса, требующая использования инвазивных методов получения биоматериала из очага поражения, в общей лечебной сети затруднительна, больные в течение многих месяцев и даже лет наблюдаются с различными диагнозами, как правило, неинфекционных дегенеративно-дистрофических и иных неспецифических поражений позвоночника. Поэтому значительная часть пациентов поступает в специализированное учреждение уже с развёрнутой клинической картиной, при этом диагноз туберкулёзного спондилита устанавливается фтизиатрами преимущественно на основе косвенных клинико-рентгенологических признаков [11, 36, 51, 91].

Специфические клинико-лучевые проявления, достаточно надёжно указывающие на туберкулёзную этиологию процесса, встречаются нечасто — до 20% случаев [34, 63]. Следует отметить, что необходимость верификации этиологии воспаления, в первую очередь путём выявления возбудителя, повышает значимость хирургических биопсий и исследований резекционного материала не только в диагностическом плане, но и при определении тактики химиотерапии в послеоперационном периоде, учитывая общепринятые рекомендации о необходимости хирургического лечения данной категории пациентов [21].

Спондилиты относятся к числу тяжело протекающих заболеваний, характеризующихся обширностью поражения, высокой частотой тяжёлых осложнений и значительным риском инвалидизации; именно они формируют

существенную долю неблагоприятных исходов при внелёгочном туберкулёзе [45, 72].

На современном этапе в связи с распространением ВИЧ-инфекции среди больных туберкулёзом возрастает значение методов микробиологической диагностики, тогда как значимость морфологических методов диагностики туберкулёза снижается [3, 128]. Описанные в литературе патогенетические особенности туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией, включая склонность к генерализованным формам, преимущественно гематогенный путь распространения, многофокусность поражения, угнетение формирования и созревания гранулём, а также отсутствие или недостаточность характерных морфологических проявлений, затрудняют морфологическую идентификацию этиологии процесса и, соответственно, верификацию диагноза [21, 23, 36, 80].

Вышеуказанные особенности туберкулёза на фоне сочетанных вирусных инфекций определяют научную и практическую значимость совершенствования тактики ведения этих пациентов на хирургическом этапе лечения, а также актуальность оценки особенностей оказания специализированной медицинской помощи этим пациентам с учётом клинических особенностей течения заболевания.

Основу лечения туберкулёзного спондилита составляет противотуберкулёзная химиотерапия как обязательный базовый компонент, дополняемая хирургическим вмешательством, направленным на санацию очага и восстановление опорной функции позвоночника: некрэктомией, спондилодезом, протезированием с использованием различных материалов [21]. Подробный анализ результатов хирургического вмешательства не является самостоятельной задачей настоящего обзора, однако, учитывая ключевое значение хирургического этапа в формировании итоговой результативности лечения больных ТС, следует кратко остановиться на основных проблемах, возникающих на этом этапе.

В настоящее время в хирургии спондилитов, в том числе туберкулёзных, применяется двухэтапное декомпрессивно-стабилизирующее оперативное

лечение [21, 70]. Первый этап (внеочаговая погружная стабилизация позвоночника) является неотъемлемым, так как направлен на восстановление опороспособности позвоночного столба. Второй этап оперативного лечения (радикальный) — это санация инфекционного очага, декомпрессия позвоночного канала и невралжных структур, а также, по возможности, стабилизация передней опорной колонны [70].

При стихании активности воспалительного процесса и отсутствии компрессии невралжных структур и неврологического дефицита хирургическое лечение может быть ограничено стабилизирующим этапом [52, 116]. По общему мнению, лечение таких пациентов является сложным, ресурсоёмким и высокочитратным; при этом основной проблемой является нарушение формирования костного блока и фиксации металлоконструкции или эндопротеза с развитием их нестабильности, наблюдаемое достаточно часто [48]. Полноценный костный блок является условием эффективности хирургического лечения, его отсутствие не позволяет достичь стабилизации позвоночника и, как правило, требует повторного вмешательства. В связи с этим актуальным остаётся вопрос систематизации критериев контроля данного процесса. И.А. Баулин (2015) разработал систему оценки стадий формирования костного блока, основанную на анализе относительной площади контакта имплантата или трансплантата с телом позвонка, динамике вершинного угла кифоза и правильности положения, то есть соосности, имплантата или трансплантата [33], а также установил зависимость результатов лечения от применяемой хирургической методики. Среди факторов, определяющих недостаточную эффективность комплексного лечения, ряд авторов указывает на роль коморбидной вирусной патологии [76], однако клинические особенности течения и тактика ведения больных туберкулёзным спондилитом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом остаются недостаточно изученными и слабо представленными в современной литературе.

Распространённость и тяжесть специфического поражения позвоночника при туберкулёзном спондилите обуславливают высокую частоту недостижения

желаемого эффекта даже при применении современных этапных хирургических технологий, о чём свидетельствует развитие нестабильности оперированного сегмента в 20–60% случаев [24, 34, 59]. Частота нарушений формирования костного блока после стабилизирующих операций может достигать 40% [91]. По данным Irmola T. et al. (2018), суммарная частота повторных операций после спондилодеза в двухлетний период составляет 12,5%, а в четырёхлетний период достигает почти 20% [137]. В работе Thaler M. et al. (2013) полное формирование блока через год не достигало 30%, при этом недостижение результатов выявлено практически в 40% случаев [152]. Вместе с тем значительная часть пациентов нуждается в хирургическом вмешательстве по неотложным показаниям: при нестабильности позвоночно-двигательного сегмента, вертебродуральном конфликте, выраженных парезах и параличах нижних конечностей, а также дисфункции тазовых органов [42, 114, 153].

Таким образом, можно заключить, что причиной неудовлетворительных исходов хирургического лечения больных спондилитами является не только и не столько сложность хирургической техники, сколько недооценка тяжести состояния больного и отсутствие адекватных персонализированных мер профилактики осложнений. В существующей литературе содержится мало информации о прогностической ценности клинико-лабораторных данных, что также определяет актуальность задачи выявления и оценки прогностически значимых биомаркеров тяжести и течения спондилитов, это непосредственно подводит к рассмотрению системного воспаления как одного из возможных интегральных маркеров неблагоприятного течения заболевания.

1.3. Роль системного воспаления в патогенетических особенностях течения туберкулёзных спондилитов

Системное воспаление как универсальный патофизиологический синдром лежит в основе прогрессирования нарушений функций жизненно важных органов и систем. Как отмечено в многолетних исследованиях учёных Института

иммунологии и физиологии УрО РАН В.А. Черешнева, Е.Ю. Гусева, Л.Н. Юрченко и соавт. (2008, 2023), универсальный характер нарушений, лежащих в основе системного воспаления, позволяет рассматривать его компоненты в качестве биомаркеров метаболического неблагополучия, а проявления самого синдрома — как клинически значимый фактор оценки тяжести патологического процесса [38, 85].

В некоторых работах использован комплекс показателей, дающих интегральную характеристику основным компонентам системного воспаления [1, 2, 85]. К составляющим системного воспаления большинство исследователей относят маркеры системной альтерации, эндотелиальной дисфункции, основных процессов паракоагуляции, дисбаланс противо- и провоспалительных цитокинов, а также дистресс нейроэндокринной системы [12, 119, 124, 132].

Наиболее изученными маркерами системного воспаления являются уровни цитокинов, в первую очередь интерлейкинов. Некоторые исследования показывают отсутствие статистически значимых различий между контрольной и исследуемой группами в отношении IL-10, цитокина с преимущественно противовоспалительным действием, который ингибирует синтез провоспалительных белков, в частности IL-6, IL-8 и ФНО α , моноцитами и макрофагами [120]. Как показали многолетние исследования [85], повышение содержания IL-10 в сыворотке крови наблюдается при значительной активации провоспалительных механизмов; это может расцениваться как неблагоприятный прогностический маркер, что также подтверждается данными других исследователей [132].

В некоторых работах показано, что о развитии системного воспаления могут свидетельствовать признаки эндотелиальной дисфункции. ФНО α является одним из основных стимуляторов продукции эндотелина-1 эндотелиоцитами [130, 134], а эндотелин-1, в свою очередь, участвует в экспрессии провоспалительных цитокинов, включая IL-1, IL-6 и ФНО α [100]. Одновременное воздействие цитокинов, в частности ФНО α , на различные клетки-мишени обеспечивает их различный, нередко противоположный, ответ и,

как следствие, нелинейную взаимосвязь между эндотелиальным повреждением и продукцией провоспалительных реактантов, что может расцениваться как неблагоприятный прогностический маркер.

Воздействие факторов повреждения и провоспалительных триггеров, прежде всего цитокинов, приводит к частичному разрушению эндотелиального гликокаликса, обнажению клеточных мембран эндотелиоцитов, экспрессирующих рецепторы к провоспалительным и тромбоцитарным факторам, а также к синтезу тканевого фактора в эндотелиоцитах и сосудах макрофагах, что усиливает прокоагулянтный потенциал сосудов [28, 138]. В свою очередь, активация факторов сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза способствует поддержанию воспалительного процесса, образуя самоподдерживающийся порочный патогенетический круг, который на определённом этапе развития становится независимым от исходных факторов повреждения. Данный процесс, называемый в разных источниках «тромбовоспалением» или «иммунотромбозом», рассматривается в качестве универсального патогенетического механизма многих острых и хронических заболеваний [28, 104, 138].

Многолетними исследованиями лаборатории системного воспаления Института иммунологии УрО РАН показано, что синдром системного воспаления крайне полиэтиологичен, а проявления типовых патофизиологических расстройств наблюдаются у самых разных контингентов больных, поэтому устоявшейся терминологии, характеризующей эти процессы, в настоящее время не существует [40].

Специфические маркеры, отражающие характеристики конкретного заболевания, в условиях коморбидной патологии малоинформативны, а попытки оценивать тяжесть каждого состояния по отдельности приводят к недостоверным результатам; например, по данным некоторых исследований, уровень CD4⁺ у больных ВИЧ также не является абсолютным критерием тяжести состояния [58]. В ряде работ указывается на сохранение ДНК ВИЧ в печени и других органах и тканях у лиц, живущих с ВИЧ и получающих АРВТ, что представляет собой

дополнительный резервуар вируса, оказывающий влияние на течение и прогноз ВИЧ-инфекции [144]. Влияние факторов системного воспаления на течение туберкулёзной инфекции изучено недостаточно. Большая часть работ констатирует факт взаимосвязи активации системного воспаления с клиническим неблагополучием, однако критерии оценки тяжести системного воспаления у больных туберкулёзом в доступной литературе разработаны недостаточно. Поэтому изучение процессов активации механизмов формирования системного воспаления и клинической значимости этого явления у больных туберкулёзом, особенно в условиях коморбидной патологии, представляется актуальным и требует отдельного рассмотрения.

Несмотря на высказанное мнение о необходимости комплексной оценки, в большинстве работ в той или иной степени изучались отдельные компоненты системного воспаления, в первую очередь цитокиновый каскад: интерлейкин-6, интерлейкин-10 и фактор некроза опухоли α [94, 113, 126, 129]. Однако комплексный подход к оценке факторов системного воспаления, по мнению ряда специалистов [40, 85], является более перспективным в плане выявления признаков универсального патофизиологического процесса.

В работах, посвящённых больным туберкулёзом лёгких, описаны разнообразные морфофункциональные изменения сосудистого эндотелия, выраженность и патофизиологическое значение которых зависят от особенностей течения процесса. Так, для развития туберкулёза лёгких характерна ранняя реакция эндотелия, проявляющаяся синтезом эндотелина-1 [22]. Инфильтративная форма туберкулёза лёгких ассоциирована с достоверно более высокими уровнями провоспалительного ангиогенного фактора VEGF-A по сравнению с другими клиническими формами туберкулёза и контрольной группой здоровых пациентов [25].

Применительно к теме настоящего исследования эти данные важны постольку, поскольку они подтверждают принципиальную возможность использования маркёров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции для оценки тяжести специфического процесса. Хотя значительная часть таких

сведений получена у больных туберкулёзом лёгких, они создают патогенетическую основу для анализа аналогичных механизмов при туберкулёзном спондилите у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ВГС.

При поиске универсальных биомаркеров состояния пациентов обращает на себя внимание феномен системной воспалительной реакции, активно изучаемый в настоящее время. Не обсуждая детально вопрос о роли системного воспалительного ответа в патогенезе тяжёлых расстройств основных систем жизнеобеспечения, находящихся в компетенции анестезиологов-реаниматологов, следует отметить, что при многих хронических состояниях и заболеваниях выявляются маркеры активации системных воспалительных реакций. Так, в работах специалистов ведущих российских научных центров указывается на наличие клинически значимых проявлений системных воспалительных реакций, рассматриваемых в качестве критерия тяжести коинфекции ВИЧ/туберкулёз [60].

При исследовании состояния гомеостаза установлено, что туберкулёз ассоциирован с частыми нарушениями процессов паракоагуляции за счёт синергичного действия нескольких факторов, что прежде всего проявляется повышением прокоагулянтной активности системы гемостаза, а также снижением антитромбина [4, 47]. Согласно данным ряда исследований, туберкулёз как хроническая инфекция характеризуется прокоагулянтным патологическим состоянием за счёт синергичного действия нескольких факторов, действующих на механизмы коагуляционного равновесия [65, 91]. По мнению Turken O. et al. (2002), это проявляется повышением уровня фибриногена и фактора VIII в плазме крови, а также снижением синтеза антитромбина III и ингибированием протеина С [119].

В другом исследовании оценивали состояние сосудистого эндотелия по содержанию в сыворотке крови оксида азота, эндотелина-1 и антигена фактора Виллебранда [37]. У пациентов с сочетанной патологией изменения метаболического статуса сосудистого эндотелия, то есть дисфункция эндотелия, оказались более значительными, чем в группе сравнения: отмечались достоверно более выраженное снижение уровня оксида азота, отрицательная взаимосвязь

этого показателя с ростом гликированного гемоглобина и утрата способности клеток эндотелия к саморегуляции; последнее документировалось возникновением отрицательной зависимости между показателями оксида азота и эндотелина-1, тогда как в группе сравнения корреляция была положительной [37].

В некоторых исследованиях выявлено, что при активном туберкулёзе в крови пациентов часто обнаруживают антифосфолипидные антитела, которые ингибируют активацию протеинов S и C, угнетают функции антитромбина III и систему фибринолиза, увеличивают экспрессию тканевого фактора на иммунных клетках и повышают агрегацию тромбоцитов за счёт активного синтеза тромбоксанов [119, 120, 135, 138]. По всей вероятности, данные процессы связаны с высокой цитокиновой активностью при туберкулёзе, которая приводит к эндотелиальной дисфункции [12].

В 1991 году в исследовании японских учёных была выявлена высокая продукция интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа моноцитами пациентов с активным туберкулёзом разных локализаций [94]. Результаты последующих исследований подтверждают наличие латентных и выраженных гиперкоагуляционных расстройств у пациентов с туберкулёзной инфекцией [136, 145].

Многочисленные исследования показали важную роль пластичности макрофагов в развитии туберкулёзной инфекции [97, 102, 129, 137] в целом и туберкулёзного спондилита в частности [113]. Так, Wang L. et al. (2020) наблюдали значительное увеличение количества CD163-позитивных макрофагов в тканях спинального туберкулёзного поражения, а также повышенный уровень экспрессии в них IL-10.

Следует также отметить, что в литературе подчёркивается клиническая значимость характера изменений кардиального тропонина в зависимости от хирургического статуса пациента. У больных туберкулёзным спондилитом, имеющих противопоказания к оперативному вмешательству, концентрация тропонина была достоверно ниже по сравнению с оперированными пациентами, тогда как уровни провоспалительных цитокинов в этой же группе оставались

повышенными, что свидетельствует о разобщении процессов системного воспаления и миокардиального стресса и может рассматриваться как самостоятельный лабораторный феномен, отражающий особенности патофизиологического ответа при данном варианте коморбидной патологии [90, 139]. Необходимо подчеркнуть, что низкие значения тропонина отражают физиологическую норму и обозначают отсутствие острых некротических повреждений кардиомиоцитов, а не свидетельствуют об отсутствии патологического процесса в миокарде [86, 125, 129]. Это обстоятельство требует принципиально иного подхода к интерпретации биохимических маркеров в контексте хронического системного воспаления при туберкулёзе. Обнаруженный феномен может быть объяснён развитием цитокин-индуцированной дисфункции миокарда без острого некроза как патофизиологического состояния, при котором сократительная функция сердечной мышцы нарушается вследствие избыточной продукции провоспалительных цитокинов, главным образом ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β , однако без выраженного морфологического некротического повреждения кардиомиоцитов [86, 106, 126]. При этом состоянии уровни сывороточного тропонина остаются в пределах нормальных значений, поскольку они отражают массивное разрушение миофибрилл, а не функциональные нарушения, обусловленные цитокиновой сигнализацией [125, 139]. Особенность туберкулёзной инфекции состоит в том, что системная воспалительная реакция при активном туберкулёзе сопровождается хронически повышенными уровнями провоспалительных цитокинов даже в отсутствие прямого поражения миокарда [129]. Таким образом, функциональные нарушения сердца возникают как следствие косвенного цитокинового воздействия, не сопровождаемого острым некротическим повреждением кардиомиоцитов.

Сложившаяся ситуация во многом связана с трудностью интегральной оценки разнонаправленных патофизиологических сдвигов, когда изолированный анализ отдельных маркёров, включая цитокины, показатели гемостаза и эндотелиальной функции, не позволяет в полной мере отразить совокупный риск неблагоприятного течения заболевания. Поэтому в условиях коморбидности всё

большее значение приобретают интегральные характеристики, основанные на общих патофизиологических механизмах системного воспаления, что подчёркивает необходимость перехода от фрагментарной оценки отдельных лабораторных параметров к использованию комплексных интегральных индексов системного воспаления при стратификации риска у пациентов с коморбидной инфекционной патологией.

Известно, что присоединение сочетанных инфекций утяжеляет течение и усугубляет прогноз, что рассматривается как проявление синдрома взаимного усиления [136]. По мнению ряда авторов, это принципиально новое явление взаимного отягощения приобретает всё большее значение в связи с изменением структуры здоровья населения. Для нашей страны и особенно для Уральского федерального округа в связи с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции и ассоциированного с ней гепатита С данный фактор имеет особое значение, поскольку показано, что ВИЧ-инфекция отягощает течение туберкулёза, а поздние стадии ВИЧ-инфекции, сопровождающиеся клинически выраженным иммунодефицитом, в условиях множественных инфекций протекают существенно более тяжело [61, 84, 116, 118]. Предполагается, что наличие сочетанных инфекций формирует новые патогенетические механизмы, определяющие клинические особенности течения болезни [56]. Однако механизмы этого явления изучены не до конца, а биомаркеры, позволяющие оценить влияние сочетанных коморбидных инфекций на организм человека, прежде всего в контексте клинического неблагополучия, не определены. В ряде работ подчёркивается наличие этого явления у отдельных контингентов больных, но при этом сообщается об отсутствии зависимости между исходом коинфекции туберкулёз/ВИЧ и уровнем CD4⁺; в качестве основных причин неудач лечения называются тяжёлое течение туберкулёзного процесса и традиционные отягощающие факторы: низкая приверженность, отсутствие или позднее начало лечения [38].

Следовательно, коинфекция туберкулёз/ВИЧ может рассматриваться как клиническая модель, при которой системное воспаление может отражать степень

взаимного отягощения инфекционных процессов. Это создаёт теоретическую основу для более узкого анализа роли системного воспаления при туберкулёзном спондилите.

Публикации последних лет ведущих мировых научных центров отражают перспективность изучения проблемы системного воспаления при туберкулёзных спондилитах. Вместе с тем этой важной проблеме посвящено крайне ограниченное число работ, рассматривающих составляющие системного воспаления с позиций их клинической значимости.

Установлено, что у пациентов с туберкулёзным спондилитом сывороточные концентрации провоспалительных белков повышены незначительно, а иногда даже снижены, поэтому включение «жёстких» механизмов противовоспалительной резистентности в виде гиперпродукции IL-10 у них, вероятно, нецелесообразно с точки зрения сохранения энергетических и пластических ресурсов организма. Однако некоторые исследователи регистрировали у пациентов с туберкулёзным спондилитом одновременное возрастание сывороточных уровней IL-10, ФНО α и IFN- γ [113], примерно в 2 раза по сравнению со здоровыми лицами, а также повышенную экспрессию этих цитокинов в тканях, прилегающих к очагу спинального туберкулёзного процесса; указанные изменения связывают с одновременной активацией двух пулов макрофагов: M1 и M2 [113]. Существующие данные свидетельствуют, что высокая экспрессия IL-10 и TGF- β 1 у пожилых пациентов может ослаблять противотуберкулёзный иммунитет и снижать эффективность лечения [113]. Некоторые исследования указывают и на вклад генетического профиля в интенсивность этих процессов. Так, сверхэкспрессия miR-29a-3p подавляла уровень факторов воспаления, включая фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 β и интерлейкин-6, а подавление экспрессии miR-29a-3p, напротив, способствовало повышению уровня этих медиаторов воспаления [135].

Длинная некодирующая РНК lncRNA NEAT1 высоко экспрессировалась в мононуклеарных клетках периферической крови и гранулематозной ткани пациентов с туберкулёзным спондилитом. Экспрессия lncRNA NEAT1 была

значимо связана с клиническими характеристиками, включая наличие параспинальных абсцессов, число сегментов поражения, проводимое противотуберкулёзное лечение, а также уровни IL-6, CRP и СОЭ у пациентов со спинальным туберкулёзным процессом. Предполагается, что повышенная экспрессия lncRNA NEAT1_1, ассоциированная с благоприятным прогнозом при туберкулёзном спондилите, может стать клинически значимым прогностическим биомаркером интенсивности системных реакций организма пациента [100].

Таким образом, даже ограниченные литературные данные позволяют рассматривать системное воспаление как потенциально значимый механизм, влияющий на течение, структурные осложнения и результаты лечения туберкулёзного спондилита, что непосредственно подводит к итоговому обобщению литературного обзора и обоснованию необходимости собственного исследования.

Резюме к главе 1

Существующие эпидемиологические данные противоречивы, однако в целом свидетельствуют о росте клинической значимости туберкулёзных спондилитов, сочетанных с ВИЧ-инфекцией и ассоциированными с ней инфекциями.

Необходимо отметить следующие тенденции: утяжеление контингентов больных туберкулёзом, в частности увеличение доли пациентов с туберкулёзным спондилитом и ассоциированными с ним вирусными гепатитами; трудности клинической интерпретации состояния и оценки проводимой терапии; недостаточную разработанность объективных критериев комплексной оценки состояния пациента, индикаторов тяжести и прогноза течения сочетанных с туберкулёзом инфекционных заболеваний.

Следует отметить, что одним из механизмов синдрома коморбидности, проявляющегося взаимоусилением патологических проявлений нескольких заболеваний, может являться системное воспаление. Несмотря на то, что

маркеры системного воспаления изучались лишь в единичных исследованиях, имеющиеся данные позволяют предполагать значимость факторов системного воспаления для течения и исходов туберкулёзного спондилита; оценка их клинической значимости представляет интерес для практического здравоохранения.

Таким образом, данные анализа литературы показали нарастающую актуальность проблемы сочетанных с туберкулёзным спондилитом инфекций, проявляющихся предполагаемым синдромом взаимного утяжеления и характеризующимися трудностями оценки состояния пациента, прогноза дальнейшей динамики процесса, худшими исходами лечения. Наличие клинических особенностей, в основе которых могут лежать специфические механизмы синдрома коморбидности, вероятно тесно взаимосвязаны с активацией системного воспаления, что определяет необходимость учета этих факторов и формирования индивидуализированной тактики лечения этих пациентов. Однако эти вопросы до настоящего времени комплексно не изучались, что определило цель и задачи диссертационного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Глава 2 описывает основные аспекты дизайна исследования, включающие распределение когорты больных по исследуемым группам, методы научного исследования, формулирует традиционные клинико-лабораторные характеристики пациентов и методы, критерии оценки системного воспалительного ответа.

2.1 Характеристика материала и дизайн исследования

В основу работы положены результаты ретроспективного и проспективного клинического нерандомизированного когортного наблюдательного исследования 382 пациентов с воспалительным деструктивным поражением позвоночника туберкулёзной этиологии, в том числе у больных с ВИЧ-инфекцией в сочетании с вирусным гепатитом С.

Гендерные характеристики пациентов в общей структуре госпитализации распределились следующим образом: 105 женщин (28%) и 277 мужчин (72%); средний возраст пациентов составил $40,2 \pm 3,4$ года. Статистически значимых различий половозрастного состава пациентов ретроспективного и проспективного этапов исследования не выявлено.

ВИЧ-инфекция была зарегистрирована у 76% ($n=289$) пациентов, во всех случаях в стадии вторичных заболеваний (4Б — 48%, $n=139$; 4В — 52%, $n=150$). Уровень CD4⁺ составил $208,0 \pm 64,5$ кл/мкл; у всех пациентов он был ниже 350 кл/мкл, при этом у 92 пациентов (37%) уровень CD4⁺ был ниже 250 кл/мкл. Антиретровирусную терапию получали 78% ($n=195$) пациентов.

Вирусный гепатит С был зарегистрирован у 73% ($n=280$) пациентов; сочетание гепатита В и С наблюдалось у 13% ($n=35$), изолированный вирусный гепатит В в нашей выборке не встречался.

Исследование рассмотрено и одобрено этическим комитетом «НМИЦ ФПИ», протокол № 58/1 от 21.10.2021 г.

Дизайн исследования и структура решаемых задач представлены на рисунке 2.1.

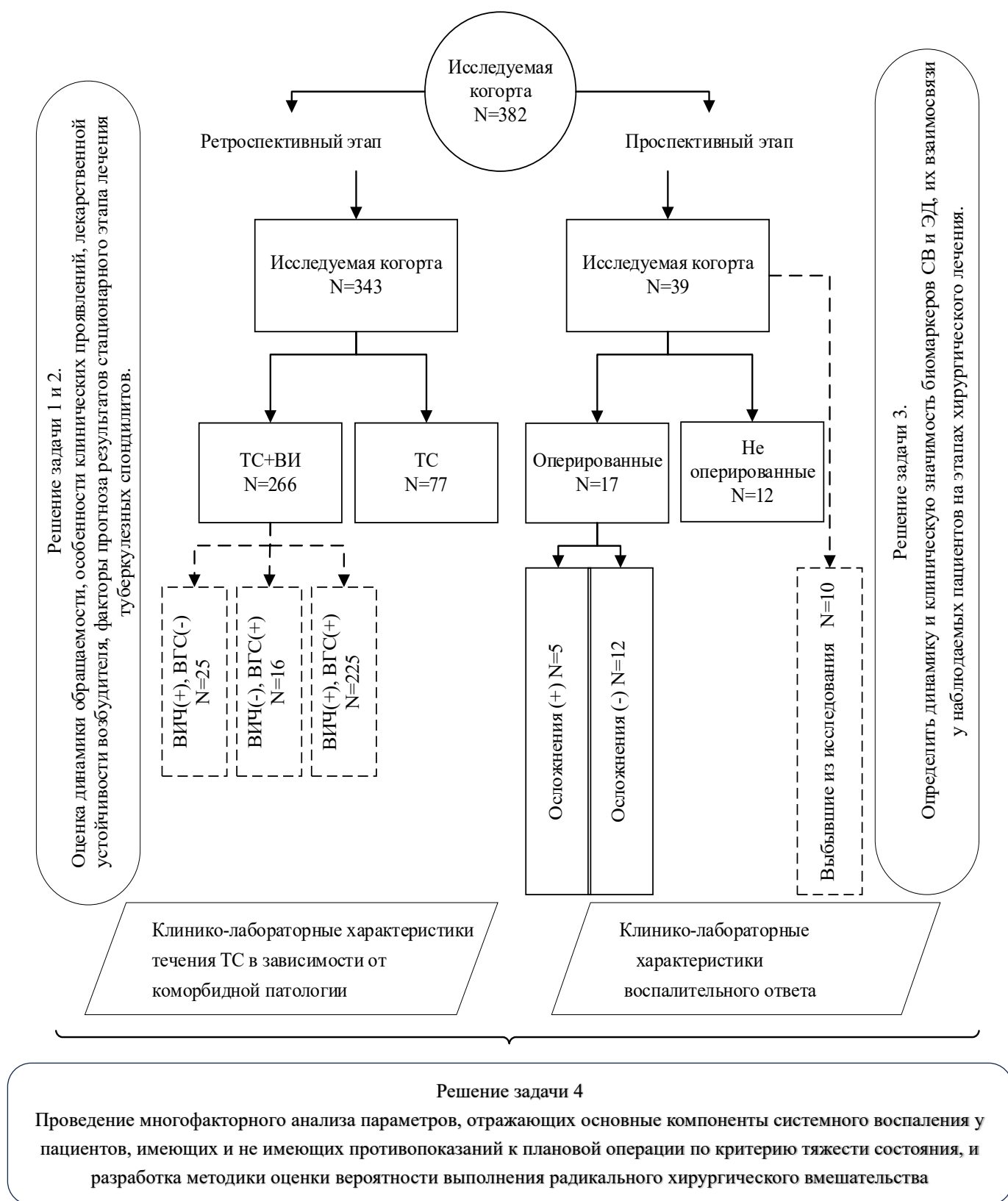


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 70 лет с подтверждённым клинико-лучевыми методами и верифицированным микробиологическими методами туберкулёзным деструктивным процессом в позвоночнике; наличие добровольного информированного согласия.

Критерии невключения: недостаток или отсутствие полной документации, а также клинико-лабораторных показателей, не позволяющие дать объективную оценку этиологии и особенностям течения заболевания; наличие острых декомпенсированных соматических или неврологических осложнений.

Критерии исключения: отказ от дальнейшего участия в исследовании; несоблюдение протокола исследования (отказ от обследования, досрочная выписка вследствие неоднократных грубых нарушений режима, что делало невозможным дальнейшее пребывание пациента в стационаре).

Ретроспективный этап основан на данных первичной медицинской документации 343 больных с деструктивным поражением позвоночника туберкулёзной этиологии, находившихся на лечении, госпитализированных повторно для контроля состояния или проведения этапных хирургических вмешательств в клинику УНИИФ — филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в 2015–2020 гг. Этот этап был предназначен для решения задач 1–2: изучения динамики обращаемости за хирургической помощью, особенностей клинических проявлений и лекарственной устойчивости возбудителя, а также оценки результатов комплексного лечения и основных интегральных показателей клинического течения туберкулёзных спондилитов по данным медицинской документации.

В общий массив наблюдения первоначально были включены материалы госпитализаций за 2015–2022 гг. Однако при решении задачи 1 материалы 2021–2022 гг. не использовали, поскольку в этот период госпитализация в клинику УНИИФ осуществлялась в редуцированном варианте в связи с ограничительными мерами по предупреждению распространения инфекции

COVID-19 и не отражала в полной мере потребности пациентов в данном виде специализированной помощи.

Для решения задач 1 и 2 были выделены две группы пациентов: с туберкулёзным спондилитом (ТС, n=77) и с туберкулёзным спондилитом, сочетанным с вирусными инфекциями (ТС+ВИ, n=225). Анализ последней группы показал, что численность больных туберкулёзным спондилитом в сочетании с ВИЧ-инфекцией без сопутствующей инфекции ВГС (n=25) и туберкулёзным спондилитом в сочетании с гепатитом С (n=16) относительно основных групп наблюдения была мала; после первичного анализа было решено отказаться от включения этих подгрупп в исследование в силу малой сопоставимости выборок.

Проспективный этап предназначался для решения задачи 3 по оценке динамики биомаркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции и их клинической значимости на этапе хирургического лечения. В этот этап включили анализ результатов наблюдения когорты пациентов с туберкулёзным спондилитом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С численностью 39 человек, госпитализированных для стационарного обследования и лечения в отделение костно-суставного туберкулёза клиники УНИИФ - филиала НМИЦ ФПИ Минздрава России в 2022 г.

Первично в проспективный этап было включено 39 пациентов, однако иммунологическое обследование в полном объёме было выполнено только у 29 больных. Остальные пациенты были исключены из исследования по причинам, не связанным с характером основного патологического процесса, включая нарушение протокола исследования и невозможность завершения предусмотренного объёма обследования.

2.2. Характеристика пациентов ретроспективного и проспективного этапов исследования

В общей структуре пациентов ретроспективного этапа (343 пациента, 750 госпитализаций) преобладали мужчины — 255 (74%) пациентов; больные были преимущественно трудоспособного возраста, средний возраст составил $39,2 \pm 8,4$ года. Статистически значимой разницы гендерных характеристик между группами ТС и ТС+ВИ не выявлено.

Анализ стадий ВИЧ-инфекции, зарегистрированной у 250 (71%) пациентов в соответствии с действующими клиническими рекомендациями (Приложение А, [6]), показал, что исследуемая группа характеризуется достаточно однородными показателями стадий: во всех случаях ВИЧ-инфекция находилась в стадии вторичных заболеваний (4Б — 59%, $n=118$; 4В — 41%, $n=132$). ВИЧ-инфекция характеризовалась достаточно узким диапазоном уровня CD4+-лимфоцитов: у всех наблюдаемых больных этот показатель был менее 350 кл/мкл и в среднем составлял $208,1 \pm 64,5$ кл/мкл; у 82 пациентов (33%) зарегистрирован уровень CD4+ ниже 250 кл/мкл.

Полученные данные соответствуют положениям действующих клинических рекомендаций «ВИЧ-инфекция у взрослых» (Приложение А, [6]), согласно которым наличие внелёгочных форм туберкулёза, в частности туберкулёзного спондилита, соответствует стадии вторичных заболеваний. Несмотря на то, что в исследовании не зарегистрированы больные с нормальным уровнем CD4+-лимфоцитов, неопределяемая вирусная нагрузка у большинства пациентов ($n=224$, 90%) может свидетельствовать об эффективности проводимой АРВТ; вместе с тем тяжесть и длительность основного заболевания ограничивали возможность полной регрессии клинических проявлений ВИЧ-инфекции.

Вирусный гепатит был зарегистрирован у 241 (70%) пациента; в этой группе изолированное поражение ВГС имело место у 214 пациентов (89%), сочетание гепатита В и С наблюдалось у 27 пациентов (11%).

В проспективной группе больных ТС ВИЧ-инфекция была зарегистрирована у всех пациентов в стадии вторичных заболеваний (4Б - 55%, n=16; 4В - 45%, n=13); у 10 пациентов (35%) зарегистрирован уровень CD4+ ниже 250 кл/мкл.

В структуре вирусных поражений печени, имеющих у всех больных этой группы, преобладала моноинфекция ВГС; сочетание гепатита В и С наблюдалось у 8 пациентов (28%), изолированный вирусный гепатит В в нашей выборке не встречался.

Для оценки влияния гепатита на отдалённые результаты лечения использовали клинические критерии активности гепатита, показатели дисфункции гепатоцитов с расчётом соотношения печёночных трансаминаз АЛТ/АСТ (коэффициент де Ритиса); наличие активной фазы процесса также подтверждалось заключением врача-инфекциониста.

Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила $157 \pm 17,3$ дня. Из взятых под наблюдение больных плановое оперативное вмешательство на позвоночнике было выполнено у 17 человек; остальным пациентам в хирургическом лечении было временно отказано по причине общей тяжести состояния и активности воспалительного процесса, в связи с чем им была продолжена консервативная терапия с учётом рекомендаций по её коррекции.

Оценка состояния пациентов включала 2 контрольные точки: первое измерение изучаемых параметров проводили за 1–3 дня до оперативного лечения, второе — через 14 дней (± 3 дня) после оперативного вмешательства.

Для сопоставления пациентов по тактике их ведения на стационарном этапе лечения и оценке эффективности отбора больных на хирургический этап лечения полученные данные в подгруппе больных ТС в сочетании с коморбидными вирусными инфекциями (n=29) были сопоставлены с данными подгруппы пациентов, имевших туберкулёзный спондилит без вирусной коморбидной патологии (n=40), отобранных с использованием принципа парно-

сопряжённого отбора. Анализ показал отсутствие межгрупповых различий по распространённости процесса и характеру поражения.

На основе полученных данных на завершающем этапе исследования была решена задача 4 по разработке критериев оценки выраженности проявлений системного воспаления и алгоритмов прогноза эффективности хирургического лечения больных туберкулёзными спондилитами у пациентов с ВИЧ-инфекцией в сочетании с вирусным гепатитом С.

Данные обследования пациентов по клиническим и лабораторным характеристикам регистрировались в электронной базе данных, созданной на основе программы Microsoft Excel 2007; сведения о характере процесса и тяжести состояния пациента включали также количество и локализацию поражённых позвоночных сегментов, наличие и особенности иных локализаций туберкулёзного процесса, количество госпитализаций и операций, характер выполненных оперативных вмешательств, а также продолжительность пребывания пациента в стационаре (койко-дни).

2.3. Характеристика методов исследования

Методологической основой исследования явился клинический когортный подход, предусматривающий ретроспективный анализ медицинской документации и проспективное наблюдение пациентов с последующей оценкой клинико-лабораторных, лучевых, морфологических, микробиологических и статистических показателей. Такой дизайн позволил сопоставить клинические характеристики пациентов, особенности инфекционной коморбидности и параметры системного воспаления в зависимости от этапа лечения и клинического исхода.

Обследование пациентов в клинике УНИИФ проводилось по единой методике, включающей стандартное клинико-лабораторное и лучевое обследование с последующей оценкой всех диагностических параметров.

Базовое клиническое исследование больных осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулёз у взрослых» (М., 2020) с учетом положений клинических рекомендаций «Диагностика и лечение туберкулёзных спондилитов» (СпБ, 2016). В связи с тем, что пациенты находились на обследовании до принятия в 2022 году решения об изменении критериев МЛУ туберкулёза, в работе представлены данные в соответствии с предшествующими дефинициями, представленными в клинических рекомендациях «Туберкулёз у взрослых», 2020.

Всем больным проведено стандартное клиничко-лучевое, морфологическое и микробиологическое исследование. В случае необходимости проводили оценку мягкотканного компонента зоны поражения по данным МРТ (выполнена у 32% пациентов, n=111).

Данные об основных биологических свойствах возбудителя туберкулёза, определяемых методами стандартного микробиологического исследования биообразцов (мокрота, биоптат/резектат), включали в себя результаты посева полученного из очага поражения биоматериала на плотные и жидкие питательные среды, и его молекулярно-генетическое исследование на предмет выявления ДНК МБТ с определением генотипа возбудителя и спектра мутаций, определяющих лекарственную устойчивость МБТ, по установленному в клинике протоколу.

2.3.1 Методы общеклинического лабораторного и лучевого обследования

Общеклиническое обследование включало изучение анамнеза и физикальный осмотр пациента, в том числе оценку неврологического статуса в динамике, лабораторное обследование — общий анализ крови, мочи, определение белковых фракций сыворотки крови и функциональных показателей печени в соответствии с действующими на момент обследования пациента клиническими рекомендациями. Всем пациентам были проведены

кожные туберкулиновые тесты (реакция Манту) и/или кожный тест с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (Диаскинтест).

Рентгенологическое исследование позвоночника у всех пациентов включало мультиспиральную компьютерную томографию позвоночника, выполняемую на аппарате Aquilion 32 (Toshiba, Япония), дополненную по показаниям данными магнитно-резонансной томографии, выполненной на МР-томографе Panorama NFO (Philips, Нидерланды).

Диагностика и клиническая оценка сочетанных со спондилитом туберкулёзных поражений лёгких осуществлялись в соответствии с действующими на момент обследования пациента клиническими рекомендациями (Приложение А, [7]).

Диагноз вирусного гепатита В устанавливался на основании выявления HBsAg-антигена и/или положительного ПЦР-теста на ДНК HBV без учета документально подтвержденной длительности периода положительных тестов; диагноз вирусного гепатита С устанавливался на основании выявления anti-HCV (в отдельных случаях HCVcAg) и/или положительного ПЦР-теста на HCV RNA без учета документально подтвержденной длительности периода положительных тестов (в связи с отсутствием или недостоверностью этих данных), и подтверждался заключением врача-инфекциониста.

2.3.2 Методы морфологического исследования

Полученная во время оперативного вмешательства костная ткань (биоптат/резектат) подвергалась морфологическому и микробиологическому исследованиям. Гистологические препараты готовили с использованием окраски гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизону (Приложение А, [16]) с использованием микроскопа Olympus CX4 (Япония) в соответствии с регламентирующими документами (Приказ Минздрава России № 179н, Приложение А, [14]).

Окрашивание мазка по Цилю—Нильсену осуществляли с помощью набора красителей для окрашивания кислотоустойчивых микроорганизмов (HiMedia, Индия).

Диагностический материал для лабораторного исследования забирали из одной и той же пробы.

2.3.3 Методы микробиологического исследования возбудителя

Микробиологический метод исследования включал микроскопию, посевы на плотные и жидкие питательные среды для выявления МБТ и определения лекарственной чувствительности возбудителя из различных биологических материалов. Исследованию подлежали содержимое натёчных абсцессов, костная ткань (биоптаты и резектаты тел позвонков), отделяемое из свищей, а также другие биологические материалы пациентов с генерализованными туберкулёзными процессами (мокрота, плевральный экссудат, моча).

Молекулярно-генетический метод применяли для исследования всех биологических материалов (костная ткань, содержимое натёчного абсцесса, мокрота, плевральный экссудат, моча) с целью обнаружения ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), выявления мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к противотуберкулёзным препаратам основного и резервного ряда, а также идентификации вида микобактерий и генетического типирования возбудителя туберкулёза с использованием DNA Strip technology (Hain Lifescience, Германия), real-time PCR-наборов (Molbio Diagnostics, Индия; Genes2Me, Индия) и тест-систем «ТБ-Биочип» (Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Россия). Операционный биоматериал для выявления МБТ доставляли в отделение микробиологии и ПЦР-диагностики УНИИФ в день операции, затем материал гомогенизировали и деконтаминировали по стандартной процедуре (Приложение А, [7]).

Посев осуществляли на две плотные питательные среды: Левенштейна—Йенсена и Финна П. Учёт роста проводили в соответствии с инструкцией к Приказу Минздрава России № 109 (Приложение А, [13, 17]).

Молекулярно-генетическая идентификация ДНК и мутаций к основным лекарственным препаратам осуществлялась в зависимости от количества ДНК в образце. Спектр мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам и аминогликозидам, а также генотип возбудителя определяли с использованием набора реагентов ТБ-ТЕСТ (ООО «Биочип-ИМБ», Россия) или, если ДНК для этой методики в образце было недостаточно, методами «Амплитуб-МЛУ-РВ» и «Амплитуб-Fq-РВ» (Синтол, Россия) в соответствии с инструкциями производителей. Амплификацию ДНК проводили в амплификаторах CFX96 (Bio-Rad, США). Анализ результатов осуществляли с помощью программного обеспечения Bio-Rad CFX Manager. Детекцию результатов биочипов проводили с помощью чип-детектора и программного обеспечения ImageWare.

2.3.4 Методы оценки системного воспалительного ответа

Поскольку системное воспаление является самостоятельным типовым общепатологическим процессом и для его верификации необходима комплексная оценка его основных феноменов (системной альтерации, коагулопатии, органной дисфункции, дистресс-реакции нейроэндокринной системы, изменений микроциркуляторного русла) [85], для верификации СВ мы опирались на комплекс методов, отражающих функциональное состояние основных звеньев патогенеза системного воспаления. Выраженность проявлений системного воспаления и эндотелиальной дисфункции оценивали по совокупности показателей, характеризующих состояние основных компонентов СВ.

В выборе критериев системного воспаления мы ориентировались на методологию, разработанную Институтом иммунологии и физиологии Уральского

отделения Российской академии наук (руководитель лаборатории иммунологии воспаления — д.м.н., профессор Е.Ю. Гусев) [85].

Основываясь на системных представлениях о системном воспалении, мы разработали концептуальную схему оценки, представленную на Рисунке 2.2.



Рисунок 2.2 – Патофизиологические компоненты системного воспаления

Концентрацию IL-6, IL-10, ФНО- α , неоптерина, кортизола, D-димера, эндотелина, VEGF и тропонина определяли методом «сэндвич»-варианта твёрдофазного ИФА на микропланшетном фотометре Multiskan Ascent Plus (ThermoLabsystems, Finland) при длине волны 450 нм в соответствии с инструкциями производителей тест-систем (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Лабораторные показатели, характеризующие основные компоненты системного воспаления

Показатели, характеризующие основных компонентов системного воспаления	Единицы измерения	Коммерческое название, кат.номер	Производитель	Показатели, характеризующие факторы патогенеза
VEGF	пг/мл	Human VEGF-D, DVED00	RandD, USA	эндотелиальная дисфункция
ФНО	пг/мл	альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ, А-8756	Вектор-Бест, РФ	каскад медиаторов цитокинового воспаления
Д-димер	нг/мл	Д-димер-ИФА-БЕСТ	Вектор-Бест, РФ	наличие расстройств гемостаза и ДВС-синдрома
Кортизол	нмоль/л	Кортизол-ИФА-БЕСТ, Х-3964	Вектор-Бест, РФ	дистресса нейроэндокринной системы
Тропонин	нг/мл	Тропонин I-ИФА-БЕСТ, А-9106	Вектор-Бест, РФ	системная альтерация
Интерлейкин-6	пг/мл	Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ, А-8768	Вектор-Бест, РФ	каскад медиаторов цитокинового воспаления
Интерлейкин-10	пг/мл	Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ, А-8774	Вектор-Бест, РФ	каскад медиаторов цитокинового воспаления
Неоптерин	нмоль/л	Neopterin ELISA, RE59321	Tecan, Germany	белки острой фазы, наличие островоспалительных реакций
Эндотелин	пг/мл	Endotelin 1 (EDN1), CEA482Hu	Cloud-Clone Corp, USA	эндотелиальная дисфункция

Концентрацию IL-6, IL-10, ФНО- α , неоптерина, кортизола, D-димера, эндотелина, VEGF и тропонина определяли методом «сэндвич»-варианта твёрдофазного ИФА на микропланшетном фотометре Multiskan Ascent Plus (ThermoLabsystems, Finland) при длине волны 450 нм в соответствии с инструкциями производителей тест-систем.

Оценку этих параметров у больных туберкулёзным спондилитом проводили в сравнении с лабораторными референсными значениями, указанными в инструкциях заводов-изготовителей соответствующих тест-систем; при отсутствии заводских референсов использовали показатели практически здоровых лиц, принятые в клинико-лабораторной практике УНИИФ — филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

Все включённые в исследование пациенты получали необходимую им этиотропную противотуберкулёзную химиотерапию с учётом лекарственной чувствительности МБТ, а также антиретровирусную терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Оперативное вмешательство на позвоночнике выполняли по показаниям в соответствии с современными принципами и принятой в клинике УНИИФ тактикой хирургического лечения туберкулёзных поражений позвоночника.

2.4. Статистические методы обработки материалов исследования

Числовые данные представляли в виде абсолютных величин, частот и долей (для категориальных переменных), а также как среднее со стандартным отклонением при нормальном распределении ($M \pm \sigma$) или как медиану с межквартильным диапазоном при ненормальном распределении ($Me [Q1; Q3]$). Статистический анализ межгрупповых различий проводили непараметрическими методами: рассчитывали 95% доверительные интервалы для долей (в том числе по методу Уилсона), при числе наблюдений в ячейке ≥ 5 использовали критерий χ^2 , при меньших частотах — точный критерий Фишера. Факторы, влияющие на исход, оценивали по отношениям шансов (ОШ) и относительным рискам (ОР); при множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони, устанавливая откорректированный уровень значимости $p < 0,005$ (в соответствии с терминологией ГОСТ Р ИСО 3534-1-2019 и ГОСТ Р ИСО 3534-2-2019, Приложение А, [3, 4]). Объём выборки планировали по методике К.А. Отдельновой (Приложение А, [12]); при уровне значимости 0,05 и

средней требуемой точности минимальный объём выборки составил не менее 200 наблюдений, что обусловило формирование двух основных групп: больные туберкулёзным спондилитом (ТС, n=77) и больные туберкулёзным спондилитом, сочетанным с вирусными инфекциями (ТС+ВИ, n=225).

Взаимосвязи изучаемых показателей анализировали методами корреляционного и регрессионного анализа, диагностическую информативность — с помощью ROC-анализа. Для оценки прогностической значимости показателей системного воспаления выполняли ROC-анализ в программе MedCalc v.23.0.9, определяя AUC с доверительным интервалом и уровнем значимости, а также оптимальный порог отсечения по индексу Юдена с расчётом чувствительности и специфичности. В качестве исследуемой переменной (Variable) последовательно задавали количественные показатели (например, уровень VEGF), а в качестве классификационной переменной (Classification variable) — бинарный признак наличия или отсутствия неблагоприятного исхода (осложнений хирургического вмешательства). Для каждой переменной программа учитывала размер выборки (Sample size) и распределение пациентов по положительной (Positive group — случаи с осложнённым исходом) и отрицательной (Negative group — случаи без осложнений) группам. После завершения анализа проводили ретроспективный расчёт мощности (post-hoc power) в программе G*Power 3.1.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗНЫХ СПОНДИЛИТОВ, СОЧЕТАННЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

В главе 3 представлены материалы ретроспективного этапа исследования, сформированные по данным первичной медицинской документации больных с деструктивным поражением позвоночника для решения задач 1 и 2. В данной главе проведён анализ особенностей клинических проявлений туберкулёзных спондилитов у пациентов исследуемых групп, структуры лекарственной устойчивости возбудителя, динамики госпитализаций, характеристик хирургического этапа лечения, а также результатов анализа факторов прогноза эффективности комплексного лечения.

3.1. Особенности клинических проявлений туберкулёзного спондилита у пациентов исследуемых групп

Анализ структуры локализаций туберкулёзного процесса у больных анализируемых групп показал наличие различий. Так, множественные поражения были характерны только для группы ТС в сочетании с вирусными инфекциями и зарегистрированы у 13,6% пациентов (Рисунок 3.1).

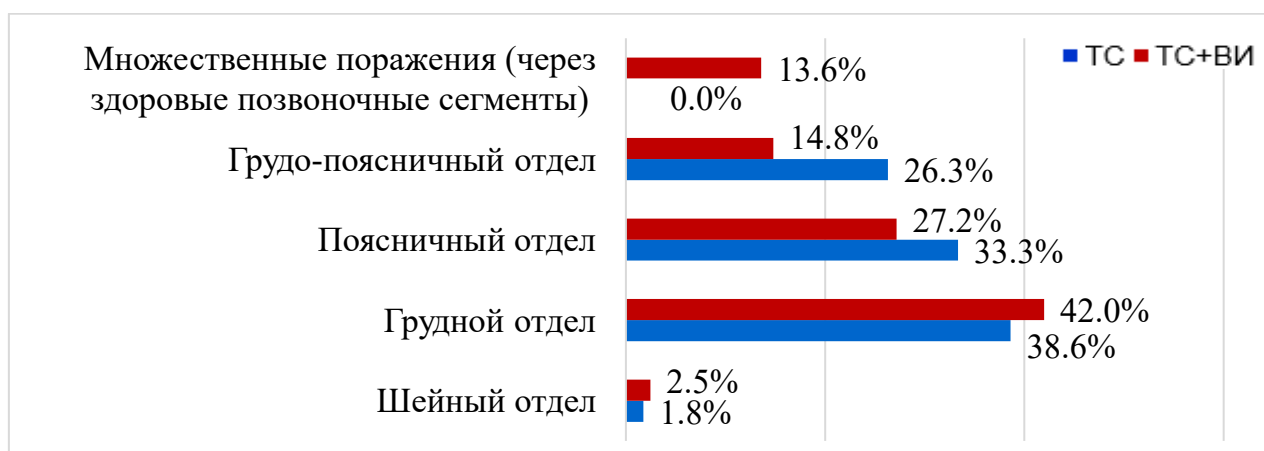


Рисунок 3.1 – Локализация туберкулёзного процесса в позвоночнике у пациентов анализируемых групп

Поражение грудного отдела в группе туберкулёзного спондилита встретилось у 38,6% пациентов (n=30), поясничного — у 33,3% (n=26), грудно-поясничного — у 26,3% больных (n=21). Поражение грудного отдела в группе туберкулёзного спондилита, сочетанного с вирусными инфекциями, встречалось у 42,0% (n=90), поясничного — у 27,2% (n=61), грудно-поясничного — у 14,8% больных (n=33). Анализ структуры поражений показал, что для пациентов с туберкулёзным спондилитом более характерны поражения грудно-поясничного и поясничного отделов позвоночника, тогда как для пациентов с ТС, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С, более характерны многофокусные поражения ($p<0,05$).

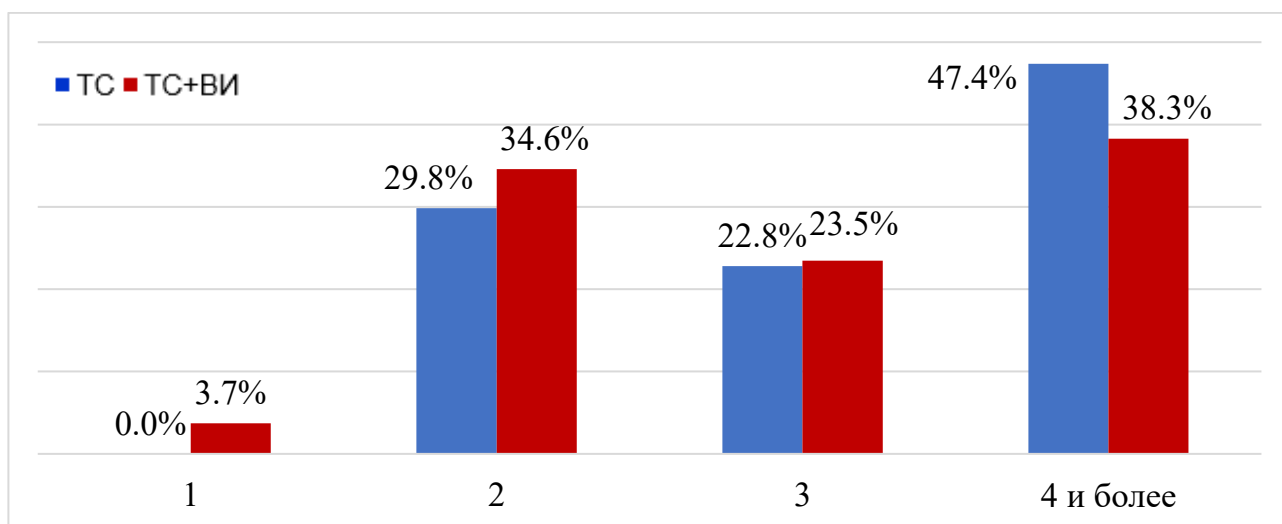


Рисунок 3.2 – Объем поражения позвоночных сегментов у больных наблюдаемых групп

При анализе структуры больных в зависимости от объёма поражения (Рисунок 3.2) выявлено, что в группе ТС поражение одного позвоночного сегмента не зарегистрировано, два поражённых сегмента обнаружены у 29,8% (n=22) пациентов, три поражённых сегмента — у 22,8% (n=18), четыре и более поражённых сегмента — у 47,4% (n=37). У больных ТС+ВИ поражение одного позвоночного сегмента зарегистрировано у 3,7% (n=9) пациентов, два поражённых сегмента — у 34,6% (n=78), три — у 23,5% (n=54), четыре и более поражённых сегмента — у 38,3% (n=84). Большинство больных обеих групп

имели распространённые поражения позвоночника; при этом значимых различий в объёме поражения у пациентов с сочетанными вирусными инфекциями и без них не зарегистрировано.

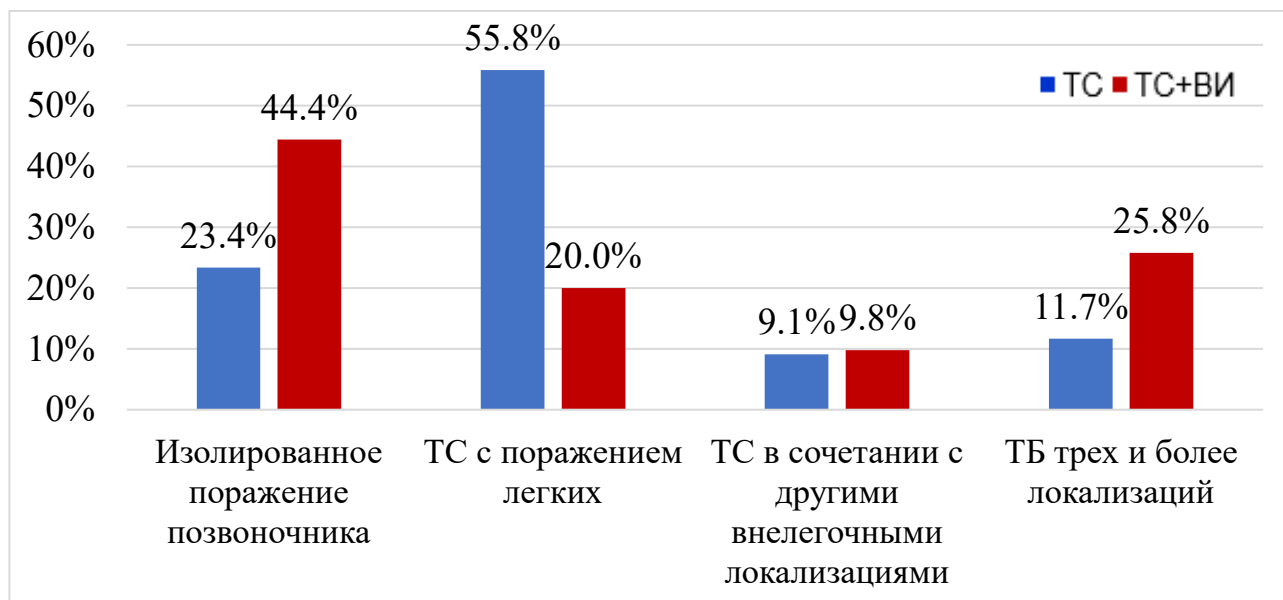


Рисунок 3.3 – Частота локализаций туберкулёзного процесса у больных наблюдаемых групп

При анализе структуры иных, кроме спондилита, локализаций туберкулёзного процесса выявлено, что в группе туберкулёзного спондилита как моноинфекции изолированное поражение позвоночника встречалось у 23,4% (n=18) пациентов, туберкулёзный спондилит с поражением лёгких — у 55,8% (n=43) пациентов, туберкулёзный спондилит в сочетании с другими внелёгочными локализациями — у 9,1% (n=7) пациентов, туберкулёз трёх и более локализаций — у 11,7% (n=9) больных. В группе туберкулёзного спондилита в сочетании с вирусными инфекциями изолированное поражение позвоночника встречалось у 44,4% (n=100) пациентов, ТС с поражением лёгких — у 20,0% (n=45), в сочетании с другими внелёгочными локализациями — у 9,8% (n=22), туберкулёз трёх и более локализаций — у 25,8% (n=58) больных.

Анализ структуры иных, кроме позвоночника, локализаций туберкулеза (Рисунок 3.3) показал наличие различий у больных анализируемых групп. Так, ТС в сочетании с поражением лёгких был характерен для группы без

сопутствующей ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов (55,8%, n=43), изолированные поражения позвоночника (ТС 23,4% (n=18), ТС+ВИ 44,4%, (n=100), $p<0,05$) и ТБ трех и более локализаций (ТС 11,7% (n=9), ТС+ВИ 25,8%, (n=58), $p<0,05$) статистически значимо чаще наблюдался в группе больных ТС, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами. Эти различия обусловлены, по-видимому, тем, что первые проявления туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией чаще формируются в виде внелегочных поражений и имеют склонность к гематогенной генерализации процесса.

Таблица 3.1 – Сравнение частот изолированных и полиорганных локализаций туберкулёзного процесса у пациентов наблюдаемых групп

Группы	Изолированное поражение позвоночника		ТБ двух и более локализаций		Всего	
	n	%	n	%	n	%
ТС	18	23,6	59*	76,4	77	100
ТС+ВИ	100	44,6	125*	55,4	225	100
P	0,07	—	0,043	—	—	—

Примечание. Сравнение показателей проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Сравнение частот изолированных поражений и туберкулёза двух и более локализаций в наблюдаемых группах больных показало, что в группе пациентов без коморбидных вирусных инфекций статистически значимо преобладали полиорганные туберкулёзные процессы с поражением двух и более органов и систем (76,6% против 55,6%, $p=0,04$).

Анализ относительного риска наличия туберкулёза множественных локализаций в зависимости от наличия вирусных инфекций представлен в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Относительный риск наличия туберкулёза множественных локализаций у пациентов наблюдаемых групп

Изучаемая характеристика	Группы	Исследуемый фактор		ОР	95% ДИ	Р
		Наличие	Отсутствие			
ТБ двух и более локализаций	ТС+ВИ	100	125	1,90	1,24-2,92	p<0,01
	ТС	18	59	-	-	-

При анализе относительного риска наличия туберкулёза множественных локализаций, отмечалось, что риск развития изолированного туберкулёза позвоночника выше у пациентов с коморбидной вирусной патологией (ОР=1,9; 95% ДИ 1,24-2,92). Этот факт, на первый взгляд, противоречит современным представлениям об особенностях течения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией, в соответствии с которыми от пациентов с коинфекцией ВИЧ-туберкулёз следует ожидать более распространённых поражений, чем у ВИЧ-негативных пациентов [27, 73, 75]. Однако можно полагать, что получение таких данных определяется, вероятно, влиянием дополнительных критериев отбора пациентов на хирургическое вмешательство. Так анализ обращаемости за консультативной помощью пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции показал, что для этой группы характерны преимущественно распространённые туберкулёзные поражения, более тяжёлое общее состояние, а также наличие множественных вторичных вирусных и грибковых инфекций, что во многих случаях ограничивает возможность плановых хирургических вмешательств и, как следствие, обуславливает относительно невысокую долю распространённых поражений среди больных с коморбидными вирусными инфекциями. Вместе с тем, по данным Л.А. Мамаевой [35], у пациентов с сопутствующими вирусными инфекциями патологический процесс в позвоночнике прогрессирует более быстро, и такие больные раньше поступают в специализированный стационар по сравнению с пациентами без коморбидной патологии, в связи с чем выраженная костная деструкция часто не успевает сформироваться.

Данные о частоте основных осложнений туберкулёзного спондилита у пациентов, поступающих на стационарный этап лечения для плановых хирургических вмешательств, представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Частота основных осложнений туберкулёзного спондилита у пациентов наблюдаемых групп

Группы	Всего	Боль		Парез, параличи, дисфункция тазовых органов		Натечные абсцессы		Деформация позвоночника	
		N	%	N	%	N	%	N	%
ТС	77	63	81,8	24*	31,2	23	29,9	37	48,1
ТС+ВИ	225	212	94,2	170*	75,6	59	26,2	75	33,5
P		0,79	–	0,045	–	0,92	–	0,06	–

Примечание. Сравнение показателей проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Анализируя основные клинические проявления у больных туберкулёзными спондилитами, следует отметить, что в обеих группах больных основным клиническим симптомом являлась боль, которая наблюдалась с частотой 82% в группе ТС и 94% в группе ТС+ВИ. Можно также отметить, что у больных сочетанными вирусными инфекциями парезы, параличи и дисфункция тазовых органов встречалась в два раза чаще (31,2% в группе ТС и 75,6% в группе ТС+ВИ), что свидетельствует о более тяжелом течении туберкулёза у пациентов из группы ТС+ВИ относительно пациентов без сочетанной вирусной патологии.

Натечные абсцессы и выраженная деформация позвоночника встречались в группе ТС относительно чаще (30% и 48% соответственно), тогда как в группе ТС+ВИ эти показатели составили 26% и 33,3% соответственно, что, по данным Л.А. Мамаевой (2017) [35], может быть связано с меньшей продолжительностью воспалительного процесса до момента госпитализации у пациентов с коморбидной вирусной патологией.

Анализ относительного риска развития основных осложнений туберкулёзного спондилита у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия вирусных инфекций представлен в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Относительный риск развития основных осложнений туберкулёзного спондилита у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия вирусных инфекций

Изучаемая характеристика	Группы	Исследуемый фактор		ОР	95% ДИ	Р
		Наличие	Отсутствие			
Парез, параличи, дисфункция тазовых органов	ТС+ВИ	170	55	2,42	1,73-3,41	p<0,001
	ТС	24	53	-	-	-
Болевого синдрома	ТС+ВИ	212	13	1,15	1,03-1,29	p<0,001
	ТС	63	14	-	-	-
Натечные абсцессы	ТС+ВИ	59	166	0,88	0,59-1,32	p>0,05
	ТС	23	54	-	-	-
Деформация позвоночника	ТС+ВИ	75	150	0,69	0,52-0,93	p<0,05
	ТС	37	40	-	-	-

Анализ частоты риска развития основных осложнений туберкулёзного спондилита у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия вирусных инфекций показал, что относительный риск развития парезов, параличей, дисфункции тазовых органов у пациентов с коморбидной вирусной патологией оказался существенно выше (ОР=2,42; 95% ДИ 1,73-3,41). Болевой синдром (ОР=1,15; 95% ДИ 1,03-1,29) чаще встречался у пациентов с коморбидной вирусной патологией. Частота развития натечных абсцессов у пациентов исследуемых групп значимо не отличалась. Анализ частоты развития деформации позвоночника в зависимости от наличия вирусных инфекций показал парадоксальный характер зависимости (ОР=0,69; 95% ДИ 0,52-0,93). Из

таблицы следует, что риск наличия деформации позвоночника в группе туберкулёза с вирусными инфекциями был ниже, чем в группе больных с туберкулёзным спондилитом. Однако это может быть объяснено описанным (Л.А. Мамаева, 2017) фактом: у больных с сопутствующими вирусными инфекциями патологический процесс развивается быстрее, они (относительно пациентов без коморбидной патологии) быстрее попадают в специализированный стационар, и тяжёлая деструкция не успевает развиваться [35].

Представляло интерес оценить активность туберкулезного спондилита у больных наблюдаемых групп (Таблица 3.5)

Таблица 3.5 – Активность туберкулезного спондилита по данным клинικο-морфологического исследования

Группы	Всего	Неактивный процесс («фаза стихания»)		Активный процесс («фаза разгара»)	
		N	% от общего числа в группе	N	% от общего числа в группе
ТС	77	32	41,6	45*	58,4
ТС+ВИ	225	56	24,9	169*	74,9
Р		0,05	-	0,04	-

Примечание. Сравнение показателей проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Характеризуя активность туберкулёзного воспаления, следует отметить, что в обеих исследуемых группах преобладали активные процессы. При этом группа ТС+ВИ статистически значимо отличалась большей долей пациентов в активной фазе по данным клинικο-морфологического исследования (ТС 58,4% (n=45), ТС+ВИ 74,9%, (n=169), $p < 0,05$).

Анализ оценки активности туберкулёза в очаге у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия вирусных инфекций представлен в Таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Относительный риск наличия активного процесса в очаге костного туберкулеза у пациентов наблюдаемых групп

Изучаемая характеристика	Группы	Исследуемый фактор		ОР	95% ДИ	Р
		Наличие	Отсутствие			
Активный процесс («фаза разгара»)	ТС+ВИ	169	56	1,29	1,05-1,57	p<0,01
	ТС	45	32	-	-	-

Большинство туберкулёзных спондилитов находились в фазе разгара, однако в группе ТС+ВИ риск выявления активного туберкулезного процесса был статистически значимо выше (ОР=1,29; 95% ДИ 1,05-1,57).

Таким образом, установлено, что у больных с сочетанными вирусными инфекциями риски развития осложнений и высокой активности процесса в туберкулёзном очаге выше, чем в группе без сопутствующих вирусных инфекций; то есть больные с сопутствующими вирусными инфекциями характеризуются значимо более тяжелым течением туберкулёзного спондилита, в первую очередь за счет более высокой частоты осложнений ТС и более высокой активностью туберкулёзного воспаления.

3.2. Особенности этиологической диагностики ТС и структура лекарственной устойчивости возбудителя

Сводные данные о частоте применяемых микробиологических методов и их результатах при исследовании различного биоматериала в общей когорте пациентов представлены в Таблице 3.7.

Возможности этиологической диагностики спондилита до операции ограничены. Основным методом подтверждения диагноза является исследование резектата или биоптата костной ткани. Частота положительных результатов микроскопии (25,0%) и посевов (33,3%) при предоперационном исследовании была низкой.

Таблица 3.7 – Частота и результаты микробиологической верификации туберкулёзной этиологии спондилита в различном биоматериале

Материал	Количество исследований биоматериала			в том числе методами								
				Микроскопия мазка			Посев			МГМ		
	Все го	Положительно		Все го	Положительно		Все го	Положительно		Все го	Положительно	
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Отделяемое свища/ран	12	11	91,7	12	3	25,0	12	3	25,0	12	11	91,7
Содержимое натечного абсцесса	24	24	100	24	5	20,8	24	8	33,3	24	24	100
Пунктат регионарного лимфоузла	5	5	100	5	1	20,0	5	1	20,0	5	4	80,0
Операционный материал	225	225	100	225	124	55,1	225	98	43,5	225	225	100

На основании исследования отделяемого свищей, содержимого натечных абсцессов и полученного под УЗИ-контролем пункционного материала диагноз туберкулёза до операции был подтверждён только у 11 пациентов (3% случаев). Основным материалом для верификации туберкулёзной этиологии процесса явились резектаты костной ткани, полученные у всех пациентов и подвергнутые комплексному микробиологическому и гистологическому исследованию.

В Таблице 3.8 представлена частота положительных результатов различных микробиологических исследований, проведённых за всё время наблюдения.

Таблица 3.8 – Частота и результаты применения микробиологических методов верификации туберкулёзного спондилита у пациентов наблюдаемых групп

Группы	Результаты микроскопических исследований			Результаты культуральных исследований						Результаты молекулярно-генетических исследований		
				Плотные питательные среды			Жидкие питательные среды					
	Все го	Положительно		Все го	Положительно		Все го	Положительно		Все го	Положительно	
		N	%		N	%		N	%		N	%
ТС	113	27	23,9	113	22	19,5	106	23	21,7	112	97	86,6
ТС+ВИ	316	97	30,7	309	77	24,9	291	75	25,8	315	282	89,5
P		0,62	–	–	0,73	–	–	0,18	–	–	0,35	–

Видно, что основную клинически значимую информацию о возбудителе в исследуемых группах с частотой 86,6% (n=97) в группе ТС и 89,5% (n=282) в группе ТС+ВИ дают молекулярно-генетические методы. Микроскопические исследования давали информацию в 23,9% (n=27) в группе ТС и 30,7% (n=97) в группе ТС+ВИ. Положительные культуральные исследования на плотных питательных средах выявлены в 20–25% случаев (ТС — 20% (n=22), ТС+ВИ — 25% (n=77)), на жидких питательных средах — в 22–26% (ТС — 22% (n=23), ТС+ВИ — 26% (n=75)). Существенных различий в частоте микробиологического подтверждения диагноза в зависимости от наличия сопутствующей вирусной патологии не обнаружено.

Таблица 3.9 – Генетические профили МБТ, выявленных из очага костного туберкулеза у пациентов наблюдаемых групп

Группы	Beijing		LAM		URAL		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ТС	25	89,3	0	0,0	3	10,7	28	100
ТС+ВИ	125	95,4	4	3,1	2	1,5	131	100
P	0,04	–	0,9	–	0,05	–	–	–

Доля изолятов генотипа Beijing, выделенных из костной ткани больных спондилитами составила 94,3% (n=150). Следует отметить, что доля изолятов Beijing, выделенных из мокроты проживающих в тех же регионах больных туберкулёзом лёгких, была существенно ниже и составила 63%, что также соответствует общероссийским данным (доля изолятов генотипа Beijing выделенных из мокроты больных туберкулёзом лёгких в УрФО – 62,9% [16]).

Генетический анализ изолятов показал что по всей совокупности пациентов в генотипическом профиле МБТ абсолютно преобладает генотип Beijing (ТС 89,3%, n=25, ТС+ВИ 95,4%, n=125), в том числе особо опасная эпидемическая линия Beijing B0\W148(ТС 25%, n=7, ТС+ВИ 38,2%, n=50).

Анализ генетических свойств микобактерии у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия вирусных инфекций представлен в Таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Относительный риск обнаружения различных генетических линий возбудителя у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия вирусных инфекций

Изучаемая характеристика	Группы	Исследуемый фактор		ОР	95% ДИ	Р
		Наличие	Отсутствие			
Beijing	ТС+ВИ	75	56	0,89	0,65-1,22	p>0,05
	ТС	18	10	-	-	-
Beijing B0\W148	ТС+ВИ	50	81	1,53	0,78-3,01	p>0,05
	ТС	7	21	-	-	-
Другие генетические линии	ТС+ВИ	6	125	0,43	0,11-1,60	p>0,05
	ТС	3	25	-	-	-

Анализ различий генетических особенностей МБТ в зависимости от наличия вирусных инфекций не показал значимых различий, однако отмечается

тенденция к более частоте выявлению генетической линии Beijing B0\W148 (OR=1,53; 95% ДИ 0,78-3,01) в группе больных ТС+ВИ.

Представляло интерес оценить структуру лекарственной чувствительности возбудителя в исследуемых группах (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Структура лекарственной чувствительности МБТ в наблюдаемых группах пациентов

Группы	Лекарственная чувствительность		Лекарственная устойчивость	
	n	%	n	%
ТС	16	37,1	27	62,8
ТС+ВИ	30	16,7	150	83,3
P	0,03	-	0,05	-

Примечание. Лекарственная устойчивость рассматривалась как устойчивость МБТ хотя бы к одному противотуберкулёзному препарату, зарегистрированная по результатам культурального или молекулярно-генетического исследования.

Анализ структуры лекарственной чувствительности возбудителя по данным микробиологической лаборатории УНИИФ представлен в Таблице 3.11. Из данных таблицы следует, что лекарственная чувствительность МБТ в группе ТС зарегистрирована у 37% пациентов, в то время как в группе ТС+ВИ только у 17% больных ($p < 0,05$).

Доля МБТ, классифицированных в дефинициях клинических рекомендаций «Туберкулёз у взрослых» 2020 года как имеющих признаки множественной и широкой ЛУ, составила 54% для группы ТС и 77% для группы ТС+ВИ (Рисунок 3.4). Таким образом, возбудитель туберкулёза у больных с сочетанными вирусными инфекциями характеризуется более высокой частотой сочетания мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам и аминогликозидам (26,1% против 11,6%).

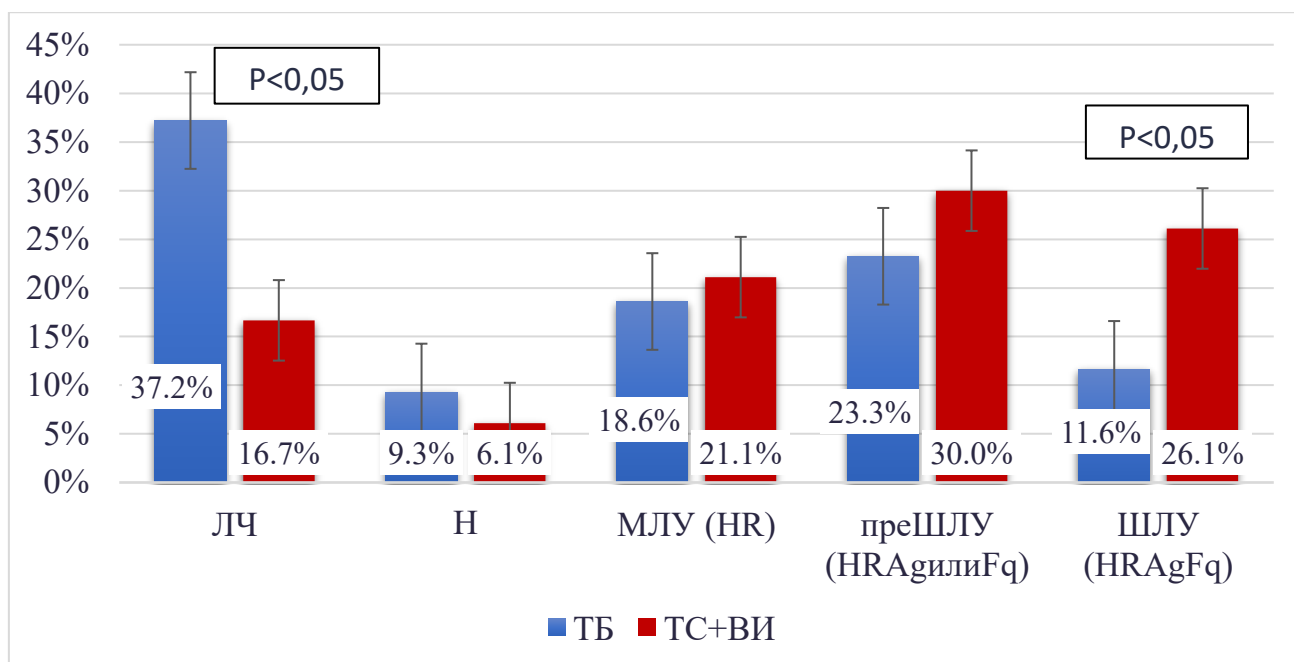


Рисунок 3.4 – Структура лекарственной устойчивости (посев).

Как видно из Рисунка 3.4, структура лекарственной устойчивости характеризовалась статистически значимым преобладанием как лекарственно чувствительных МБТ в группе ТС, так и обратной закономерностью - преобладанием МБТ с маркерами устойчивости к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам и аминогликозидам в группе ТС+ВИ (ШЛУ согласно определению клинических рекомендаций Туберкулёз у взрослых 2020).

Лекарственно чувствительные изоляты встречались в группе ТС в 37% (n=16), в группе ТС+ВИ 17% (n=30), штаммы, устойчивые к изониазиду в группе ТС в 9% (n=4), в группе ТС+ВИ 6% (n=11), изоляты с устойчивостью к HR, в группе ТС в 19% (n=8), в группе ТС+ВИ 21% (n=38), изоляты с ЛУ к HRAg или Fq в группе ТС в 23% (n=10), в группе ТС+ВИ в 30% (n=54), изоляты с ЛУ к к HRAgFq в группе ТС в 12% (n=5), в группе ТС+ВИ у 26% больных (n=47).

Изоляты, устойчивые к рифампицину были выявлены у 41,3% пациентов в группе ТС (n=19) и 18,5% в группе ТС+ВИ (n=34); в современных дефинициях (клинические рекомендации Туберкулёз у взрослых, 2024), пре-ШЛУ МБТ встречалась в группе ТС в 23% наблюдений (n=10), в группе ТС+ВИ в 30% (n=54). Оценить частоту ШЛУ МБТ в современных дефинициях не представляется

возможным, поскольку в указанный период времени устойчивость МБТ к бедаквиллину и линезолиду у данных пациентов не определялась.

Анализ относительного риска выявления лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия вирусных инфекций представлен в Таблице 3.12

Таблица 3.12 – Лекарственная устойчивость микобактерии туберкулёза у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия вирусных инфекций

Изучаемая характеристика	Группы	Исследуемый фактор		ОР	95% ДИ	Р
		Наличие	Отсутствие			
ЛУ	ТС+ВИ	150	75	1,90	1,38-2,61	p<0,001
	ТС	27	50	-	-	-
В т.ч. ЛУ к HR	ТС+ВИ	48	177	1,17	0,69-2,01	p>0,05
	ТС	14	63	-	-	-
В т.ч. ЛУ к HRAgFq	ТС+ВИ	59	166	2,24	1,17-4,31	p<0,01
	ТС	9	68	-	-	-
ЛЧ	ТС	16	61	1,56	0,90-2,69	p>0,05
	ТС+ВИ	30	195	-	-	-

При анализе биологических свойств микобактерии у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия вирусных инфекций выявлено, что относительный риск лекарственной устойчивости у пациентов с коморбидной вирусной патологией оказался существенно выше (ОР=1,9; 95% ДИ 1,38-2,61), при этом ЛУ к HRAgFq МБТ встречалась у пациентов ТС+ВИ более чем в два раза чаще (ОР=2,42; 95% ДИ 1,17-4,31). Риск лекарственной чувствительности у пациентов без коморбидной вирусной патологии имел меньшую выраженность (ОР=1,56; 95% ДИ 0,90-2,69).

Частота обнаружения молекулярно-генетических маркеров лекарственной устойчивости к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам МБТ, выделенных из очага поражения представлена в Таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Частота обнаружения молекулярно-генетических маркеров лекарственной устойчивости к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам МБТ, выделенных из очага поражения

Группы	Рифампицин			Изониазид			Фторхинолоны		
	Всего	Резистентные		Всего	Резистентные		Всего	Резистентные	
		N	%		N	%		N	%
ТС	44	24	54,6	48	31	64,6	41	9	21,9
ТС+ВИ	158	124	78,5	167	147	88,0	143	53	37,1
P	—	0,04	—	—	0,04	—	—	0,07	—

Доля МБТ, резистентных к рифампицину, достоверно отличалась в группах ТС и ТС+ВИ, в группе ТС+ВИ она преобладала и составила 78,5% против 54,6%, ($p < 0,05$). Отмечено также преобладание изониазид-устойчивых форм МБТ в группе ТС+ВИ; статистически значимых различий частоты выявления устойчивости к фторхинолонам не зарегистрировано.

3.3. Динамика обращаемости за хирургической помощью

С целью оценки динамики обращаемости за хирургической помощью проведен анализ структуры больных туберкулёзными спондилитами, первично госпитализированных в специализированное отделение, результаты представлены на Рисунке 3.5

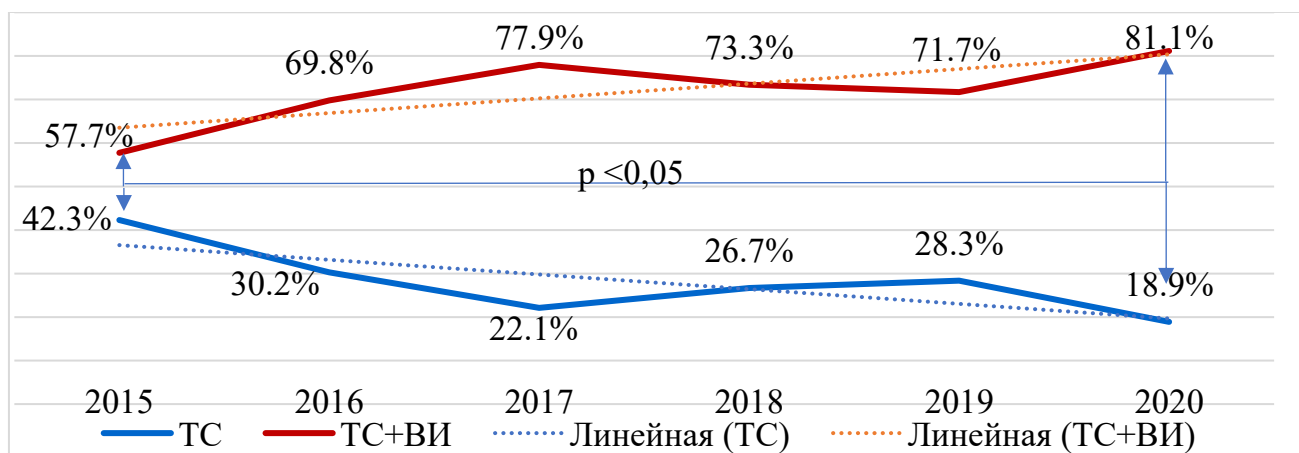


Рисунок 3.5 – Структура больных туберкулёзными спондилитами, первично госпитализированных в специализированное отделение УНИИФ

На диаграмме представлена динамика структуры больных туберкулёзными спондилитами, госпитализированных в специализированное отделение УНИИФ в 2015-2020 годах. Из представленных данных видно, что в 2015 году доли больных туберкулёзным спондилитом и ТС, сочетанных с ВИ, составили 42% и 58% соответственно. К 2020 году доля больных сочетанными инфекциями возросла до 81%, доля ТС без вирусных поражений снизилась более чем в 2 раза, до 19% ($p<0,05$).

3.4 Основные характеристики хирургического этапа лечения больных в зависимости от наличия вирусных инфекций

Особенности хирургического этапа лечения больных оценивали по количеству госпитализаций, количеству дней, проведенных в стационаре, количеству, срокам и частоте операций.

Таблица 3.14 – Количество и доля случаев госпитализаций в специализированное отделение УНИИФ больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия вирусных инфекций в 2015-2020 годах

Группы	2015		2016		2017		2018		2019		2020	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ТС (n=213, 100%)	52	24,4	39	18,3	21	9,9	32	15,0	36	16,9	33	15,5
ТС+ВИ (n=537, 100%)	71	13,2	90	16,8	74	13,8	88	16,4	91	16,9	123	22,9
P	0,05	-	0,08	-	0,07	-	0,09	-	0,2	-	0,05	-

343 пациента в сумме дали 750 госпитализаций. Наименьшее число госпитализаций наблюдалось в 2015 (n=123) и в 2018 годах (n=120), наибольшее в 2020 году (n=156). Из представленных данных видно, что число случаев госпитализации больных ТС+ВИ в 2015 году преобладало и в динамике

продолжало нарастать: число госпитализаций этих пациентов в 2015 году составило 71 случай (57,7% в структуре госпитализаций больных ТС), а в 2020 году 123 случая (78,8% в структуре госпитализаций больных ТС), в то время как число госпитализаций по поводу туберкулёзных спондилитов без сопутствующих ВИ составила в 2015 году 52, а в 2020 году только 33 случая (42,3% и 21,2% в структуре госпитализаций соответственно, $p<0,05$).

Таблица 3.15 – Среднее количество дней, проведенных в стационаре, госпитализаций и операций у больных туберкулезным спондилитом в зависимости от наличия сочетанных вирусных инфекций

Группы	Всего	Койко-дни	Количество госпитализаций	Количество операций
ТС	77	$131 \pm 17,25$	$1,796 \pm 0,2$	$1,432 \pm 0,21$
ТС+ВИ	225	$164 \pm 11,3$	$2,163 \pm 0,13$	$1,81 \pm 0,12$
Р	-	0,03	0,04	0,04

Больные туберкулёзными спондилитами, сочетанными с ВИЧ-инфекцией и гепатитом С, относительно пациентов без коморбидной вирусной патологии характеризуются большей длительностью стационарного лечения ($164 \pm 11,3$ и $131 \pm 17,25$ соответственно, $p<0,05$), более высокой частотой повторных госпитализаций ($2,16 \pm 0,13$ и $1,8 \pm 0,2$, $p<0,05$) и хирургических вмешательств на позвоночнике ($1,8 \pm 0,12$ и $1,4 \pm 0,21$, $p<0,05$).

Ведущей причиной этих различий является более высокая частота случаев развития отдаленных осложнений вмешательства, приведших к развитию нестабильности фиксирующей конструкции и потребовавших выполнения повторных (ревизионных) вмешательств на позвоночнике (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Частота повторных (ревизионных) оперативных вмешательств у больных туберкулезным спондилитом в зависимости от наличия сочетанных вирусных инфекций

Группы	Выполнено первичных оперативных вмешательств	Выполнено повторно		В т.ч. выполненных повторно более 2 раз	
		n	%	n	%
ТС	77	6	7,8	2	2,6
ТС+ВИ	225	47	18,2	15	6,6
P	-	0,05	-	0,7	-

В целом в наблюдаемой когорте пациентов частота повторных оперативных вмешательств составила 17,5% (n=53), в том числе 2 и более раз вмешательство выполнялось у 5,6% (n=17). Установлено, что частота повторных вмешательств в группе ТС+ВИ (20,8%, n=47) более чем в 2 раза превышала аналогичный показатель в группе ТС (7,8%, n=6), $p=0,05$; при этом различия по частоте вмешательств, выполненных более 2 раз, между группами статистической значимости не достигали (ТС+ВИ — 6,6%, n=15; ТС — 2,6%, n=2; $p=0,7$).

Таблица 3.17 – Сроки выполнения повторных хирургических вмешательств у больных туберкулезным спондилитом в зависимости от наличия вирусных инфекций на этапах наблюдения

Группы	Оперировано повторно, всего		Сроки выполнения ревизионных вмешательств в отдалённом периоде наблюдения					
			До 1 года		1-2 года		2 и более лет	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ТС	6	100	0	0	1	16,7	5	83,7
ТС+ВИ	47	100	18	38,3	21	44,7	8	17,0
P	-		0,08	-	0,16	-	0,04	

Из Таблицы 3.17 видно, что у больных группы ТС в течении первого года после операции необходимости выполнения повторных операций по поводу развития нестабильности фиксации с целью перемонтажа/демонтажа

фиксирующей конструкции не зарегистрировано, в то время у больных группы ТС+ВИ в первый год наблюдения было выполнено 18 операций (38,3%); наиболее заметные различия наблюдаются в период двух и более лет с момента операции: у больных ТС в этот период была выполнена основная часть повторных вмешательств (83,7%), а у больных группы ТС+ВИ было выполнено только 17,0% повторных вмешательств, поскольку основная их часть была выполнена ранее.

Таким образом, у пациентов группы ТС+ВИ необходимость выполнения повторных вмешательств в связи с неэффективностью основного этапа операции возникала статистически значимо чаще и в более ранние сроки относительно больных ТС без коморбидной патологии.

3.5. Факторы риска неблагоприятного результата хирургического этапа комплексного лечения туберкулёзных спондилитов у больных с коморбидными вирусными инфекциями

Факторы риска неэффективности комплексного лечения туберкулёзных спондилитов у больных с коморбидными вирусными инфекциями оценены на основе сопоставления параметров, характеризующих состояние пациентов, и достижению цели их лечения по показателю наличия осложнений хирургического вмешательства в отдаленном (3-5 лет) периоде наблюдения.

Под недостижением цели оперативного лечения мы понимали развитие осложнений отдаленного периода наблюдения (возникновение нестабильности фиксирующей конструкции вследствие неполного формирования костного блока, развития локального воспалительного процесса в зоне импланта или нарушения его целостности), что в целом привело к необходимости выполнения повторных (ревизионных) вмешательств. Используемые далее формулировки «неэффективность комплексного лечения» и «неэффективность хирургического вмешательства» рассматриваются как клинически взаимосвязанные характеристики единого клинико-прогностического подхода. Такое уточнение

введено для унификации интерпретации выявленных клинико-анамнестических и лабораторных предикторов в рамках одной модели прогноза.

При оценке тяжести течения ВИЧ-инфекции использовали клинические рекомендации (ВИЧ-инфекция у взрослых, 2020); отдельно выделили 4В стадию ВИЧ, что соответствовало уровню CD4-лимфоцитов меньше 200 в 1 мкл.

Таблица 3.18 – Относительный риск развития осложнений хирургического вмешательства в отдаленном периоде наблюдения у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции

Изучаемая характеристика	Группы	Исследуемый фактор		ОР	95% ДИ	Р
		Наличие	Отсутствие			
Наличие ВИЧ-инфекции	ВИЧ+	250	93	-	-	p>0,05
Уровень CD4+	CD4+ ниже 200 кл/мкл	21	111	6,26	1,92-20,45	p<0,001
	CD4+ выше 200 кл/мкл	3	115	-	-	-

Как видно из данных Таблицы 3.18, при анализе относительного риска неэффективности хирургического вмешательства у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от факта наличия ВИЧ-инфекции без учета уровня CD4+ значимых различий не выявлено, однако уровень CD4+ ниже 200 кл/мкл оказался высокосignимым фактором риска неэффективности хирургического вмешательства в отдаленном периоде наблюдения (ОР=6,26; 95% ДИ 1,92-20,45, p<0,001).

Для оценки влияния гепатита на отдалённые результаты лечения использовали критерии активности хронического вирусного гепатита по клиническим данным, показатели дисфункции гепатоцитов с расчетом соотношения печеночных трансаминаз АЛТ/АСТ (коэффициент де Ритиса), а также заключение врача – инфекциониста об активности инфекционного процесса.

Таблица 3.19 – Относительный риск развития осложнений хирургического вмешательства в отдаленном периоде наблюдения у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия и фазы активности вирусного гепатита С

Изучаемая характеристика	Группы	Исследуемый фактор		ОР	95% ДИ	Р
		Наличие	Отсутствие			
Наличие ВГС	ВГС+	241	102	-	-	p>0,05
Наличие активной фазы гепатита С	Активная фаза (по клинико-биохимическим данным)	93	148	0,90	0,39-2,03	p>0,05
Коэффициент де Ритиса	коэффициент де Ритиса меньше 0,7	24	173	5,03	1,02-13,17	p<0,05
	коэффициент де Ритиса выше 0,7	1	45	-	-	-

При анализе относительного риска развития осложнений отдаленного периода хирургического вмешательства у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия вирусного гепатита С статистически значимых различий не выявлено, однако величина коэффициента де Ритиса меньше 0,7 была взаимосвязана с более высоким риском неэффективности хирургического этапа лечения (ОР=5,03; 95% ДИ 1,02-13,17).

Сахарный диабет 1 типа в анализируемой когорте больных не зарегистрирован; сахарный диабет 2 типа в стадии компенсации имел место у 4,6% общего числа больных ТС (n=14), однако следует отметить, что все случаи сахарного диабета наблюдались в группе больных ТС без сочетанных ВИ, где его частота составила 18,1%. Среди пациентов – больных сахарным диабетом осложнения хирургического вмешательства, развившиеся в отдаленном периоде наблюдения и потребовавшие перемонтажа/демонтажа фиксирующей конструкции, имели место у 6 человек из 14 (42,9%). Данные о частоте наличия

сахарного диабета в зависимости от наличия отдаленных осложнений хирургического вмешательства у больных группы ТС представлен в Таблице 3.20.

Таблица 3.20 – Относительный риск развития осложнений хирургического вмешательства в отдаленном периоде наблюдения у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от уровня гликированного гемоглобина

Изучаемая характеристика	Группы	Исследуемый фактор		ОР	95% ДИ	Р
		Наличие	Отсутствие			
HbA1c	HbA1c больше 7,0 ммоль/л	4	3	2,00	0,53-7,61	p>0,05
	HbA1c меньше 7,0 ммоль/л	2	5	-	-	-

Установлено, что наличие сахарного диабета 2 типа у больных туберкулёзным спондилитом было взаимосвязано с частотой развития осложнений хирургического вмешательства в отдаленном периоде наблюдения, в то же время у пациентов с отсутствием сахарного диабета осложнений не наблюдалось (χ^2 Пирсона 29,28, p<0,001). Анализ влияния степени компенсации сахарного диабета (Таблица 3.20) , оцениваемой по уровню гликированного гемоглобина HbA1c показал, что у пациентов с уровнем HbA1c больше 7,0 ммоль/л осложнения отдалённого периода развились более чем у половины пациентов (4 из 7), в то время как у пациентов с уровнем HbA1c меньше 7,0 ммоль/л только у 2 больных, однако вследствие малого числа влияние уровня HbA1 на риск развития осложнений наблюдений статистически значимо не подтверждено (ОР=2,0; 95% ДИ 0,53-7,61).

Анализ влияния фактора наличия вирусных инфекций на частоту выполнения ревизионных вмешательств в отдалённом периоде наблюдения представлен в Таблице 3.21.

Таблица 3.21 – Относительный риск выполнения ревизионных хирургических вмешательств у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия вирусных инфекций

Изучаемая характеристика	Группы	Исследуемый фактор		ОР	95% ДИ	Р
		Наличие	Отсутствие			
Выполнение ревизионного вмешательства	ТС+ ВИ	47	178	2,68	1,19-6,02	p<0,01
	ТС	6	71	-	-	-
В том числе однократно	ТС+ ВИ	30	195	5,13	1,26-20,98	p<0,01
	ТС	2	75	-	-	-
В том числе 2 и более раз	ТС+ ВИ	17	208	1,45	0,50-4,19	p>0,05
	ТС	4	73	-	-	-

Анализ зависимости частоты выполнения ревизионных вмешательств в связи с нестабильностью фиксирующей металлоконструкции в зависимости от наличия вирусных инфекций показал, что относительный риск развития осложнения у пациентов с коморбидной вирусной патологией оказался существенно выше (ОР=2,68; 95% ДИ 1,19-6,02). Следует отметить также, что у этих пациентов ревизионные вмешательства выполнялись преимущественно однократно (ОР=5,13; 95% ДИ 1,26-20,98).

Анализ взаимосвязей осложнений, определивших необходимость выполнения ревизионных вмешательств, на этапах наблюдения показал, что более чем у половины больных группы ТС+ВИ (37 из 72, 51,4%) эти осложнения развивались в интервале 1-2 года после операции, а относительный риск их развития более чем в 12 раз превышал таковой в группе больных ТС (ОР=12,66; 95% ДИ 1,77-90,74).

Таблица 3.21 – Сроки перемонтажа хирургической конструкции у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия вирусных инфекций

Изучаемая характеристика	Группы	Исследуемый фактор (число наблюдений)		ОР	95% ДИ	Р
		Наличие	Отсутствие			
Сроки перемонтажа конструкции на этапах наблюдения до 1 года	ТС+ВИ	18	207	-	-	p<0,05
	ТС	0	77	-	-	-
Сроки перемонтажа конструкции на этапах наблюдения 1- 2 года	ТС+ВИ	37	188	12,66	1,77-90,74	p<0,001
	ТС	1	76	-	-	-
Сроки перемонтажа конструкции на этапах наблюдения более 2 лет	ТС+ВИ	17	208	0,58	0,28-1,22	p>0,05
	ТС	10	67	-	-	-

Таким образом, анализ факторов прогноза неэффективности комплексного лечения туберкулёзных спондилитов позволил установить, что ключевым предиктором развития осложнений хирургического вмешательства в отдалённом периоде является не само по себе наличие коморбидных вирусных инфекций, а степень выраженности их клинико-лабораторных проявлений. Так, уровень CD4+ лимфоцитов ниже 200 кл/мкл у ВИЧ-инфицированных пациентов ассоциирован с существенно более высоким риском неэффективности хирургического вмешательства (ОР=6,26; 95% ДИ 1,92–20,45), а значение коэффициента де Ритиса менее 0,7 у больных с вирусным гепатитом С отражало более высокий риск осложнений в отдалённом периоде (ОР=5,03; 95% ДИ 1,02–13,17). Наличие сахарного диабета 2 типа в группе ТС без сопутствующих вирусных инфекций также было взаимосвязано с частотой осложнений (χ^2 Пирсона 29,28; p<0,001). Полученные данные позволяют рассматривать

перечисленные показатели как клинически значимые маркёры стратификации риска при планировании хирургической тактики и последующего наблюдения.

3.6. Алгоритм предоперационной стратификации риска неблагоприятного отдаленного результата реконструктивно-восстановительного вмешательства у больных туберкулёзным спондилитом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С

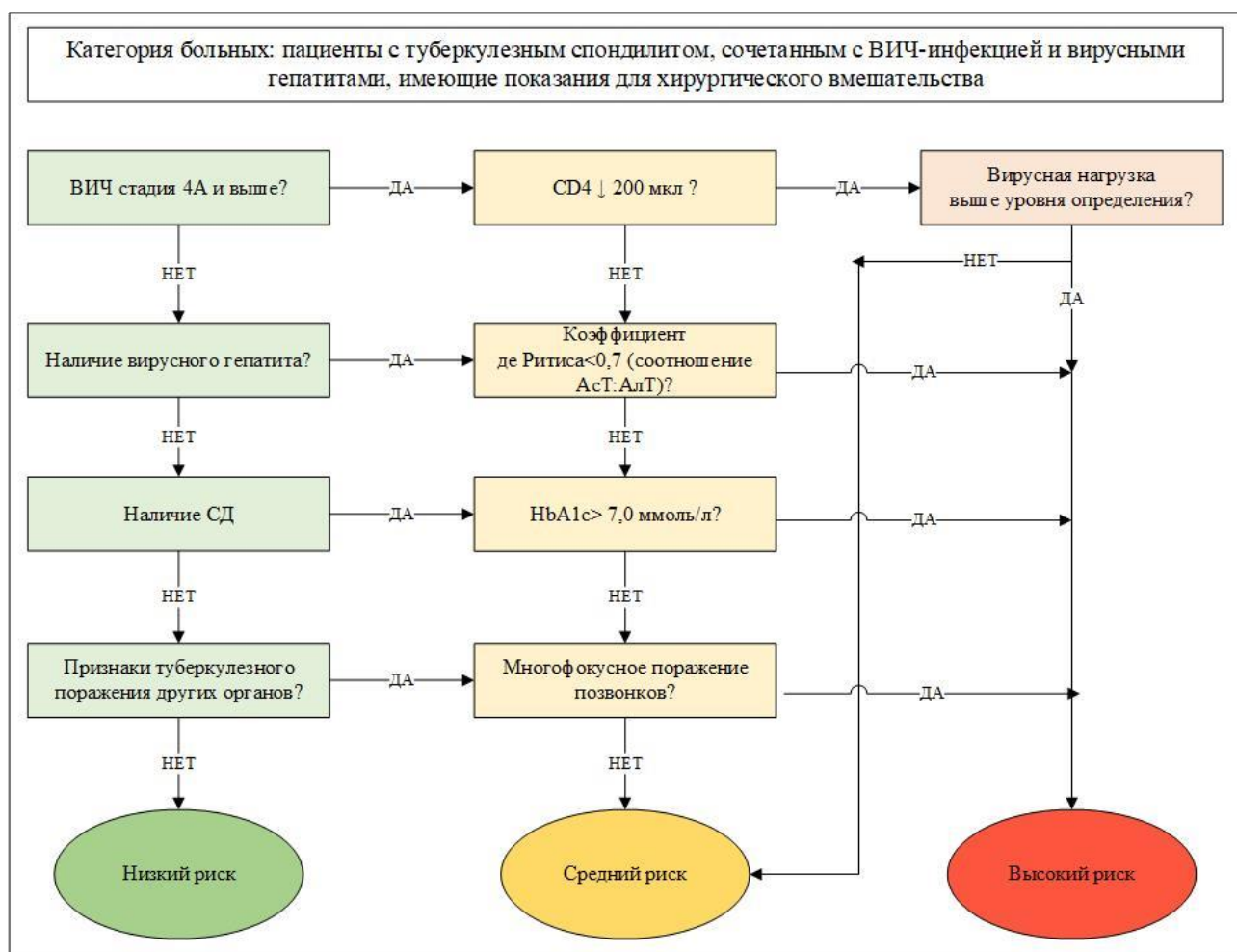
Описанные в данной главе данные позволили нам сформировать алгоритм оценки риска развития осложнений радикального хирургического вмешательства в отдаленном периоде наблюдения у больных туберкулёзным спондилитом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С (в том числе в сочетании с хроническим гепатитом В).

Разработанный алгоритм предназначен для предоперационной стратификации риска недостижения цели (неблагоприятного отдаленного результата) планового реконструктивно-восстановительного хирургического вмешательства у больных туберкулёзным спондилитом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С как дополнительный объективизирующий критерий при клиническом выборе сроков и целесообразности хирургического вмешательства. Получаемая с его помощью оценка должна интерпретироваться в совокупности с клинической картиной заболевания, распространённостью специфического процесса и общим состоянием пациента.

На основании представленных в разделе 3.5 данных выделены критерии, использовавшиеся при составлении алгоритма: наличие ВИЧ-инфекции 4А стадии и выше, наличие вирусного гепатита и многофокусное поражение позвонков. Дополнительно в группе ТС без сопутствующей вирусной инфекции (29 пациентов) мы проанализировали частоту сопутствующей неинфекционной патологии и ее взаимосвязи с особенностями течения ТС. Установлено, что тяжелое и осложненное течение ТС ассоциировано с сопутствующим сахарным

диабетом 2 типа ($n=14$), что совпадает с данными, приведенными в литературе. У 2 пациентов в структуре сопутствующей патологии имели место гастрит и язвенная болезнь, у 1 гидронефроз, у 1 шизоаффективное расстройство. Так как у половины исследуемой группы (48,3%, $n=14$) в качестве коморбидного заболевания выявлен сахарный диабет, он был выделен дополнительным критерием.

В основе алгоритма лежит оценка степени взаимосвязи исследуемых параметров с отдаленными результатами хирургических вмешательств у



больных туберкулёзным спондилитом на основании расчетов корреляционных коэффициентов (Спирмена) и показателей относительного риска (OR) .

Рисунок 3.6 – Алгоритм оценки риска осложнения отдаленного периода у больных туберкулёзным спондилитом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и гепатитами В, С (Патент РФ, №142446, 17.06.2024)

В соответствии с предложенным алгоритмом при низкой степени риска (отсутствие ВИЧ-инфекции стадии 4А и выше, отсутствие активного вирусного гепатита, отсутствие сахарного диабета 2 типа и многофокусного поражения позвонков) целесообразно проводить хирургическое лечение в условиях специализированного стационара. При умеренной степени риска (наличие одного из неблагоприятных факторов при сохранённом иммунном статусе и отсутствии выраженной печёночной дисфункции) рекомендовано решение о направлении в федеральный клинический центр принимать индивидуально. При высокой степени риска (наличие ВИЧ-инфекции стадии 4А и выше с уровнем $CD4^+$ <200 кл/мкл, активного вирусного гепатита с коэффициентом де Ритиса <0,7, сахарного диабета 2 типа и/или многофокусного поражения позвонков) показана консервативная тактика лечения, направленная на стабилизацию состояния.

Таким образом, выделенные в алгоритме факторы позволяют не только стратифицировать пациентов по степени риска неэффективности хирургического лечения, но и регламентировать маршрутизацию. Алгоритм может быть использован в практическом здравоохранении на амбулаторном этапе для стратификации пациентов по степени риска осложнений и обоснования целесообразности направления больного в специализированное хирургическое отделение или федеральный клинический центр для проведения радикального реконструктивно-пластического вмешательства. Данное решение повышает вероятность верного отбора для госпитализации в специализированный центр.

Следует отметить, что ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит С в отдельности не оказывали значимого влияния на течение туберкулёзного спондилита; наиболее тяжёлое течение заболевания и статистически значимые отличия по частоте осложнений отмечались у пациентов с сочетанием этих инфекций.

Резюме к главе 3

Глава обобщает результаты ретроспективного этапа исследования и решает задачи по изучению клинических проявлений туберкулёзного спондилита у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с вирусным гепатитом С, определению основных характеристик хирургического этапа комплексного лечения этих пациентов и анализу динамики их обращаемости за специализированной медицинской помощью, а также определению значимости исследования операционного материала в этиологической диагностике туберкулёзного спондилита и оценке особенностей генетических характеристик *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из костной ткани больных туберкулёзным спондилитом в сочетании с ВИЧ- и ВГС-инфекциями. Показано, что туберкулёзный спондилит у этих пациентов характеризуется более тяжёлым клиническим течением по сравнению с ТС без коморбидных вирусных инфекций. Для группы ТС+ВИ были характерны многофокусные поражения позвоночника, зарегистрированные у 13,6% больных, тогда как в группе ТС они не отмечались; у пациентов с ТС+ВИ чаще встречались изолированное поражение позвоночника — 44,4% против 23,4% — и туберкулёз трёх и более локализаций — 25,8% против 11,7%, тогда как сочетание спондилита с туберкулёзом лёгких преобладало в группе ТС — 55,8% против 20,0%. Наиболее значимыми клиническими отличиями группы ТС+ВИ были более высокая частота парезов, параличей и дисфункции тазовых органов — 75,6% против 31,2% — и большая активность воспаления в очаге: активный процесс установлен у 74,9% против 58,4%, а относительный риск выявления активного процесса составил 1,29.

Возможности этиологической диагностики ТС до операции оказались ограниченными: диагноз ТС был верифицирован только у 11 пациентов, то есть в 3% случаев, в то время основная клинически значимая информация о возбудителе была получена после операции на основании молекулярно-генетического исследования резектатов костной ткани, оказавшемся положительным в 86,6% случаев в группе ТС и в 89,5% в группе ТС+ВИ. Было

установлено, что генотипической структуре МБТ абсолютно преобладал генотип Beijing — 94,3% всех изолятов, включая линию Beijing B0/W148. У больных ТС+ВИ лекарственная устойчивость возбудителя выявлялась чаще, чем в группе ТС, — 83,3% против 62,8%, а риск любой лекарственной устойчивости составлял 1,90; риск устойчивости к HRAgFq — 2,24 ($p < 0,05$).

В главе также показано, что с 2015 по 2020 год доля больных ТС+ВИ среди первично госпитализированных в специализированное отделение возросла с 58% до 81%. Эти пациенты характеризовались большей длительностью стационарного лечения, большей частотой госпитализаций и большим числом операций в процессе хирургического лечения. Частота повторных (ревизионных) вмешательств у них была выше более чем в два раза — 18,2% против 7,8%, причём у больных с коморбидными вирусными инфекциями ревизионные операции чаще выполнялись в ранние сроки наблюдения. Среди прогностически значимых факторов неблагоприятного отдалённого прогноза доминировали критерии выраженности клинико-лабораторных проявлений ВИЧ- и ВГС-инфекций: CD4+ менее 200 кл/мкл, коэффициент де Ритиса менее 0,7; статистически значимое влияние на прогноз оказывало также наличие сахарного диабета 2 типа. На основании этих данных был разработан алгоритм предоперационной стратификации риска неблагоприятного отдаленного результата хирургического лечения, который может быть использован в практическом здравоохранении при решении вопроса о степени готовности пациента к проведению радикального реконструктивно-пластического вмешательства.

Материалы проведённого исследования позволяют также предположить, что сочетание трех инфекций является фактором, меняющим патогенез туберкулёзного воспаления, что, в частности, может проявляться активизацией системных воспалительных реакций. Оценке этой гипотезы посвящены материалы главы 4.

ГЛАВА 4. ПАРАМЕТРЫ ОЦЕНКИ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗНЫМ СПОНДИЛИТОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ- ИНФЕКЦИЕЙ И ГЕПАТИТОМ С

В главе 4 представлены результаты исследования 69 пациентов с деструктивным поражением позвоночника туберкулёзной этиологии. Ретроспективную группу составили 40 пациентов с туберкулёзным спондилитом как моноинфекцией; для сопоставления тактики ведения на стационарном этапе применялся метод «копия-пара». Проспективную группу составили 29 пациентов, проходивших лечение в клинике УНИИФ — филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в период с июня по ноябрь 2022 года. Проспективный этап был направлен на решение третьей задачи исследования: оценку динамики и клинической значимости биомаркеров системного воспаления (СВ) и эндотелиальной дисфункции (ЭД), а также характера их взаимосвязи у наблюдаемых пациентов в ходе хирургического лечения.

Результаты главы отражают данные наблюдения деструктивного поражения позвоночника проспективного этапа исследования, которые по половозрастным характеристикам и применяемым методам лечения аналогичны пациентам ретроспективного этапа (глава 3).

Как показали исследования Журавлевой с соавт. (2022; 2023), у больных туберкулёзным спондилитом, имеющих признаки низкоинтенсивного воспаления в широком диапазоне, наблюдается дисбаланс системных провоспалительных процессов (системной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции, паракоагуляции, дистресса нейроэндокринной системы, системной альтерации), незначительная выраженность которых в большинстве случаев не позволяет рассматривать их как проявления хронического системного гипервоспаления.

Для дополнительной оценки эффективности отбора больных на хирургический этап лечения мы сопоставили полученные данные в подгруппе коморбидных вирусных инфекций (N=29), с подгруппой пациентов, имеющих

туберкулёзный спондилит как моноинфекцию (N=40). Группы аналогичны по распространенности процесса и характеру поражению. При сопоставлении пациентов по тактике их ведения на стационарном этапе было выбрано 69 больных методом «копия-пара».

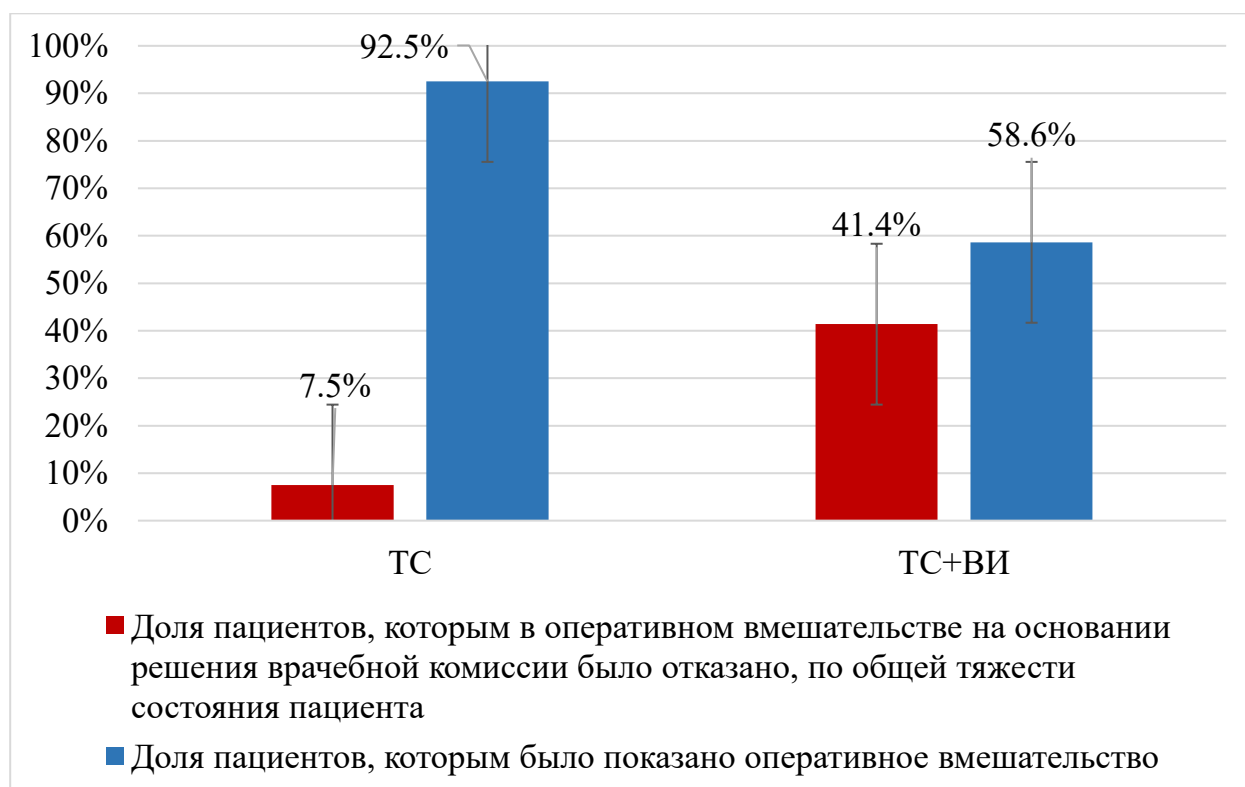


Рисунок 4.1 – Частота первичных реконструктивных вмешательств на позвоночнике у больных туберкулёзным спондилитом и туберкулёзным спондилитом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом

Среди больных туберкулёзным спондилитом без сочетанных вирусных инфекций случаи отказа от оперативного вмешательства по критерию тяжести состояния имели место у 3 пациентов (8%), в группе туберкулёзного спондилита в сочетании с ВИЧ-инфекцией и гепатитом у 12 пациентов (41%). Таким образом, группа пациентов с ТС в сочетании с ВИЧ-инфекцией и гепатитом отличалась высокой частотой госпитализации, в результате которой оперативное вмешательство было отложено до стабилизации состояния, что соответственно определило необходимость проработки методов дополнительных критериев оценки операбельности.

Традиционные критерии отбора хорошо отработаны для пациентов с туберкулёзным спондилитом как моноинфекции, когда мы имеем дело с сочетанной коморбидной патологией оценка пациента затруднена, соответственно, такой процент не оперированных больных говорит о сложности интерпретации состояния и определяет необходимость разработки дополнительных критериев.

С целью изучения показателей благоприятного иммунологического статуса, которые позволяют прогнозировать гладкое, неосложненное, неотягощенное течение послеоперационного периода, на первом этапе исследования все пациенты были обследованы до оперативного вмешательства для получения исходных параметров, характеризующих состояние больных, которым планировалось хирургическое лечение. На втором этапе повторное обследование проводилось у прооперированных пациентов с неосложнённым течением послеоперационного периода: случаев хирургических осложнений в наблюдаемой группе на момент повторного обследования зарегистрировано не было.

4.1. Показатели выраженности системного воспаления у больных туберкулёзным спондилитом сочетанным с вирусными инфекциями

Параметры системного воспаления у больных туберкулёзным спондилитом, сочетанным с вирусными инфекциями представлены в Таблице 4.1. Учитывая относительно небольшую численность выборки и непараметрический характер распределения показателей, для описания параметров системного воспаления использовали медиану и межквартильный размах (Me [Q1; Q3]).

Таблица 4.1 – Параметры системного воспаления у пациентов, больных туберкулезным спондилитом, сочетанным с вирусными инфекциями на первом этапе исследования

Показатель	Me [Q1; Q3] в исследуемой группе	Референтные значения согласно производителю	p
VEGF, пг/мл	414 [298; 528]	153–642	p<0,001
ФНО, пг/мл	2,7 [2; 6,03]	до 6	p<0,001
Д-димер, нг/мл	217,5 [95; 679]	до 285	p<0,01
Кортизол, нмоль/л	475,5 [284,5; 761,5]	190–690	p>0,05
Тропонин, нг/мл	0,01 [0; 0,3]	до 0,1	p<0,001
IL-6, пг/мл	3,5 [0; 20]	до 10	p<0,01
IL-10, пг/мл	2,1 [0; 15]	до 31	p<0,001
Неоптерин, нмоль/л	15,4 [11,0; 20,2]	до 10	p<0,01
Эндотелин, пг/мл	321,0 [281; 465]	8,5–45,1	p<0,001

Примечание. Значимость различий по G-критерию знаков (n не норма; n норма). p — двусторонний биномиальный тест

Уровень фактора сосудистого эндотелиального роста VEGF в исследуемой группе составил Me 414 пг/мл [298; 528], что превышает референсную медиану (297 пг/мл), однако 90% (n=26) значений в пределах нормы производителя (153–642 пг/мл), G-критерий, p<0,001 в пользу нормы. Полученные значения свидетельствуют об активации лимфангиогенеза на фоне туберкулёзного воспаления и системного воспалительного ответа у части исследуемой группы.

Концентрация фактора некроза опухоли α была умеренно повышена: Me 2,7 пг/мл [2,0; 6,03], G-критерий, p<0,001, что в целом соответствует верхней границе референсного диапазона, однако верхний квартиль достигает 6,03 пг/мл, указывая на персистирующую активацию провоспалительного цитокинового

каскада у части пациентов, характерную для хронического инфекционного процесса.

Показатель Д-димера характеризовался широкой вариабельностью — Ме 217,5 нг/мл [95; 679]: медиана не превышала референсный порог (< 500 нг/мл), однако значения верхнего квартиля у 21% ($n=6$) выше нормы, $p < 0,01$. Широкий межквартильный диапазон свидетельствуют о значимых нарушениях коагуляционного гомеостаза с активацией фибринолиза у части пациентов.

Уровень кортизола был смещён в сторону повышенных значений: Ме 475,5 нмоль/л [284,5; 761,5]. Медиана находится в пределах утреннего референсного диапазона (190–690 нмоль/л), у 59% ($n=17$) пациентов в норме (190–690 нмоль/л), 41% ($n=12$) вне диапазона, $p > 0,05$, что отражает напряжение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и стресс-реакцию организма на тяжёлый инфекционно-воспалительный процесс.

Концентрация тропонина в большинстве случаев оставалась на низком уровне — Ме 0,01 нг/мл [0; 0,3], что не превышает референсного порога ($< 0,1$ нг/мл), у 93% пациентов в норме (до 0,1 нг/мл), $p < 0,001$. При этом верхний квартиль (0,3 нг/мл) у части пациентов в 3 раза превышает норму, что указывает на наличие расстройств гемокоагуляции и ДВС-синдрома

Уровень интерлейкина-6 характеризовался выраженной неоднородностью — Ме 3,5 пг/мл [0; 20], — у 76% ($n=22$) соответствует референсному диапазону (до 10 пг/мл), 24% ($n=7$) выше, $p < 0,01$. Верхний квартиль (20 пг/мл) вдвое превышает норму, что отражает наличие подгруппы с активным провоспалительным ответом.

Противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 демонстрировал значительный разброс значений — Ме 2,1 пг/мл [0; 15], у 97% ($n=28$) в норме (до 31 пг/мл), $p < 0,001$, однако медиана значительно ниже референсной (7,1 пг/мл), что может отражать истощение противовоспалительного резерва и формирование дисбаланса между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами на фоне хронического туберкулёзного процесса.

Медианный уровень неоптерина составил 15,4 нмоль/л [5; 17,5], что существенно превышает как референсную медиану (5,3 нмоль/л), так и верхнюю границу нормы производителя (10 нмоль/л), у 79% (n=23) значений выше нормы, $p < 0,01$. Это свидетельствует об активации клеточного звена иммунитета и хронической стимуляции моноклеарно-фагоцитарной системы.

Концентрация эндотелина была существенно повышена относительно референсных значений Me 321 пг/мл [281; 465] у 100% (n=29) значений превышают верхнюю границу нормы (45,1 пг/мл), $p < 0,001$. Столь выраженное повышение уровня эндотелина свидетельствует о значимой эндотелиальной дисфункции, усилении вазоконстрикции и вкладе нарушений регуляции сосудистого тонуса в формирование системных осложнений у данной категории пациентов.

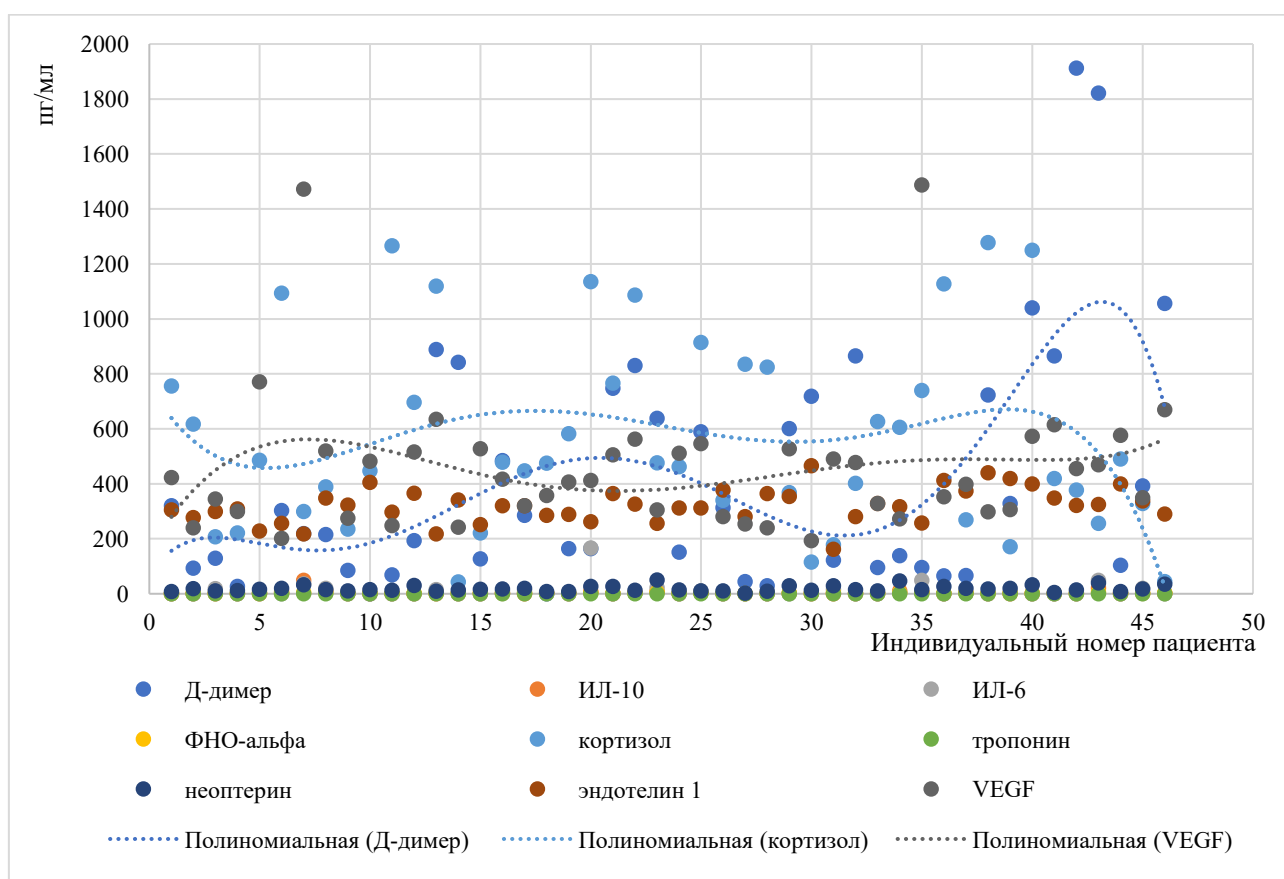


Рисунок 4.2– Частотные характеристики параметров системного воспаления больных туберкулезным спондилитом, сочетанным с вирусными инфекциями на первом этапе наблюдения.

Данные Рисунка 4.2 свидетельствуют о неоднородности параметров системного воспаления в группе больных туберкулезным спондилитом, сочетанным с вирусными инфекциями на первом этапе наблюдения, и позволяют предполагать тенденцию к формированию двух подгрупп пациентов. Предполагая, что выраженность параметров системного воспаления, вероятно, отражает тяжесть состояния пациентов, обусловленную особенностями патоморфоза сочетанных инфекций, пациенты были разделены ретроспективно на подгруппы по признаку выполнения или невыполнения реконструктивно-пластических операций на позвоночнике.

4.1.1 Значимость параметров системного воспаления в оценке тяжести течения процесса на дооперационном этапе

Для оценки информативности исследуемых биомаркеров мы проанализировали различия параметров системного воспаления больных туберкулезным спондилитом, сочетанным с вирусными инфекциями на первом этапе наблюдения, которым было проведено оперативное вмешательство ($n=17$), и больных, которым было оперативное лечение было отложено по причине тяжести состояния ($n=12$).

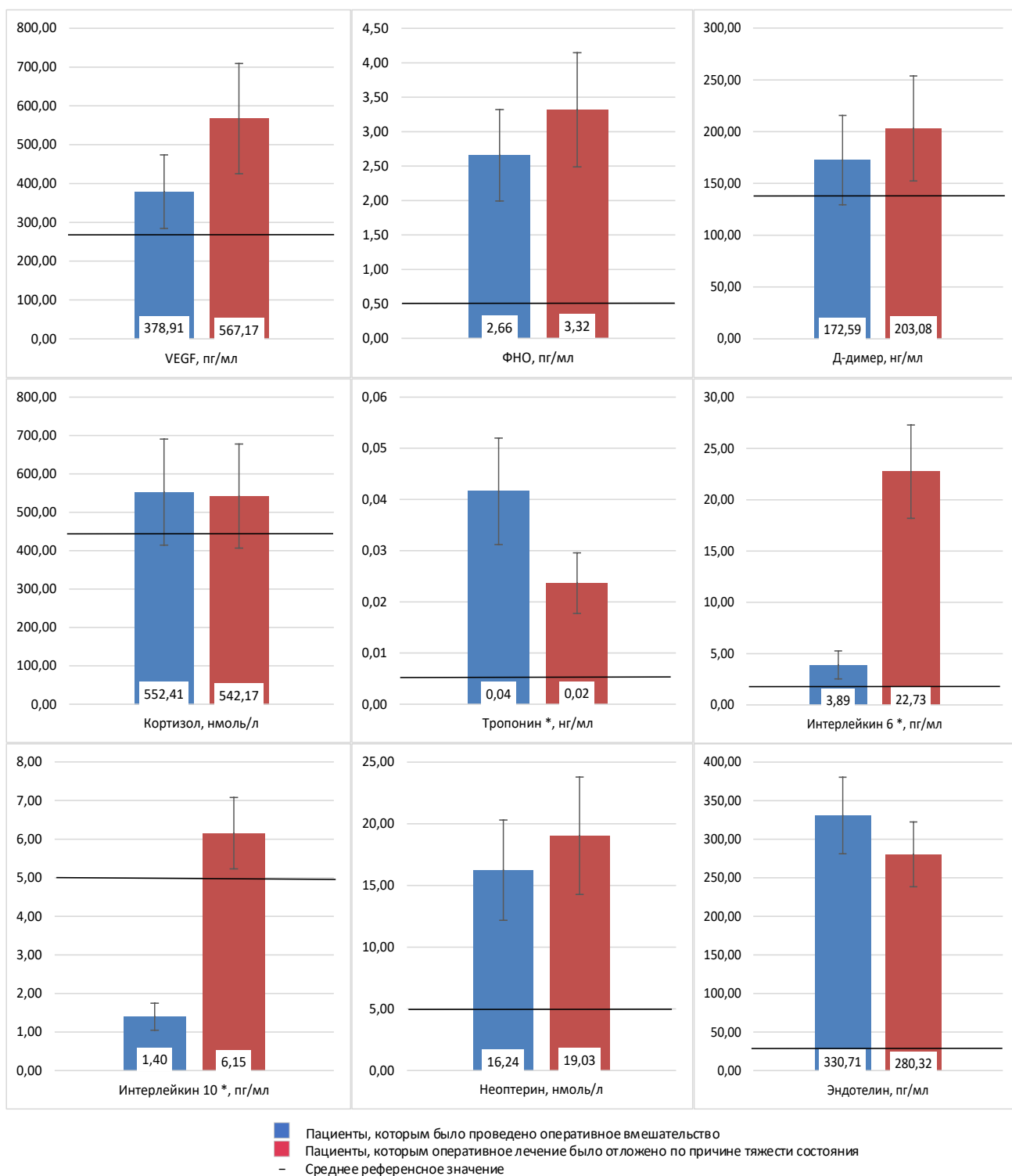


Рисунок 4.3 – Сравнительная характеристика параметров системного воспаления на дооперационном этапе обследования.

Примечание *-различия с референсным интервалом, $p < 0,05$

Основные параметры системного воспаления проанализированы в соответствии с методикой, предложенной академиком В. А. Черешневым и профессором Е. Ю. Гусевым [17, 38]. При сравнительном анализе показателей

системного воспаления между группой пациентов, которым было проведено оперативное вмешательство, и группой пациентов, которым хирургическое лечение было отложено по причине тяжести состояния и наличия противопоказаний, выявлены две закономерности.

Первая: большинство исследуемых показателей — VEGF, ФНО- α , кортизол, неоптерин и эндотелин — превышали среднее референсное значение в обеих группах, что свидетельствует о системной воспалительной активации вне зависимости от возможности выполнения оперативного вмешательства.

Вторая: показатель интерлейкина-10 отклонялся от референсного значения лишь в одной из групп: у оперированных пациентов его уровень был снижен относительно нормы (1,40 пг/мл против референсных 7,1 пг/мл), тогда как у пациентов с противопоказаниями к операции он приближался к референсному значению (6,15 пг/мл), что может отражать различия в выраженности противовоспалительного ответа между группами. Высокая активность патологического процесса, препятствовавшего проведению хирургического вмешательства, сопровождалась достоверно более высоким уровнем ИЛ-6 у пациентов с противопоказаниями к операции по сравнению с оперированными (22,78 и 3,89 пг/мл соответственно, $p \leq 0,05$) и более высоким уровнем ИЛ-10 (6,15 и 1,40 пг/мл соответственно). Уровень тропонина у пациентов с противопоказаниями к операции был приблизительно вдвое ниже, чем у оперированных (0,02 и 0,04 нг/мл соответственно).

Для оценки относительного риска отклонений параметров системного воспаления все показатели были распределены по принципу соответствия или несоответствия средним референсным значениям. Показатели ФНО- α и эндотелин были исключены из анализа относительного риска (Таблица 4.2), поскольку во всех наблюдениях обеих групп их значения превышали среднее референсное, что исключает возможность формирования сопоставимых подгрупп внутри выборки.

Таблица 4.2 –Параметры системного воспаления у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от избранной тактики лечения

Изучаемая характеристика (фактора риска)	Группы	Пациенты, которым проведено оперативное вмешательство	Пациенты, которым отказано в хирургическом лечении	ОР	95% ДИ	P
Д-димер	Выше нормы	6	5	0,89	0,46-1,72	p>0,05
	Норма	11	7	-	-	-
IL-10	Выше нормы	4	4	0,81	0,37-1,74	p>0,05
	Норма	13	8	-	-	-
IL-6	Выше нормы	5	4	0,93	0,47-1,84	p>0,05
	Норма	12	8	-	-	-
Кортизол	Выше нормы	10	8	0,87	0,48-1,60	p>0,05
	Норма	7	4	-	-	-
Тропонин	Выше нормы	4	2	1,18	0,60-2,31	p>0,05
	Норма	13	10	-	-	-
Неоптерин	Выше нормы	17	11			p>0,05
	Норма	0	1	-	-	-
VEGF	Выше нормы	13	8	1,24	0,57-2,67	p>0,05
	Норма	4	4	-	-	-

Анализ параметров системного воспаления у пациентов с туберкулёзным спондилитом (Таблица 4.2) не выявил статистически значимых различий между группами оперированных пациентов и пациентов, которым отказано в хирургическом лечении ни по одному из исследуемых показателей: Д-димер (ОР = 0,89; 95% ДИ 0,46–1,72), ИЛ-10 (ОР = 0,81; 95% ДИ 0,37–1,74), ИЛ-6 (ОР = 0,93; 95% ДИ 0,47–1,84), кортизол (ОР = 0,87; 95% ДИ 0,48–1,60), тропонин (ОР = 1,18; 95% ДИ 0,60–2,31), VEGF (ОР = 1,24; 95% ДИ 0,57–2,67). Во всех случаях доверительные интервалы пересекали единицу, что свидетельствует об отсутствии достоверной ассоциации между принадлежностью к группе и

вероятностью отклонения показателя от референсного значения. Тем не менее в обеих группах отмечается активация компонентов системного воспаления, что подтверждает системный характер воспалительного ответа при туберкулёзном спондилите вне зависимости от возможности проведения оперативного вмешательства.

С целью оценки влияния оперативного вмешательства на динамику показателей системного воспаления, изучили динамику лабораторных параметров СВ до и после операционного вмешательства с неосложненным послеоперационным периодом. Результаты представлены в Таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Динамика лабораторных параметров системного воспаления до и после реконструктивных вмешательств на позвоночнике у больных туберкулезным спондилитом

Показатель	До операции Ме [Q1; Q3]	После операции Ме [Q1; Q3]	p
Д-димер, нг/мл	85,00 [29,00; 216,00]	724,00 [590,00; 889,00]	p<0,05
ИЛ-1, пг/мл	0,00 [0,00; 0,46]	0,33 [0,00; 1,88]	p> 0,05
ИЛ-6, пг/мл	0,00 [0,00; 5,18]	0,39 [0,00; 10,40]	p> 0,05
ФНО-альфа, пг/мл	2,64 [2,20; 2,79]	2,73 [2,58; 3,29]	p> 0,05
Кортизол, нмоль/л	448,00 [269,00; 697,00]	463,00 [340,00; 914,00]	p> 0,05
Тропонин, нг/мл	0,01 [0,00; 0,04]	0,01 [0,00; 0,06]	p> 0,05
Неоптерин, нмоль/л	15,10 [11,30; 20,00]	17,20 [13,50; 29,10]	p> 0,05
Эндотелин, пг/мл	323,00 [297,00; 366,00]	326,00 [312,00; 365,00]	p> 0,05
VEGF, пг/мл	345,00 [300,00; 478,00]	506,00 [350,00; 563,00]	p> 0,05

Примечание. Значимость различий по G-критерию знаков

Единственный показатель с достоверным межгрупповым различием — Д-димер (p <0,05): его уровень после операции в 8,5 раз выше, чем до операции (724,00 и 85,00 нг/мл соответственно), что закономерно отражает активацию коагуляционного каскада и фибринолиза в ответ на хирургическую травму. По остальным восьми показателям статистически значимых различий между группами не выявлено (p>0,05). Однако в каждой группе мощность критерия ограничена (n=17), поэтому отсутствие значимости по ряду показателей не исключает клинически значимых различий.

Среди набора показателей, характеризующих активность системного воспаления у пациентов, которым было отказано в хирургическом лечении в силу тяжести состояния и активности патологического процесса существенно отклонения от физиологической нормы фактически по всем исследуемым параметрам (Таблица 4.4.).

Таблица 4.4 – Параметры системного воспаления у пациентов с туберкулезным спондилитом, сочетанным с вирусными инфекциями, у которых хирургическое лечение было отложено, в связи с тяжестью состояния

Показатели	Пациенты, имеющие противопоказания к хирургическому лечению Ме [Q1; Q3]	p
Д-димер, нг/мл	133,00 [102,00; 178,50]	p>0,05
ИЛ-10, пг/мл	0,00 [0,00; 6,57]	p<0,01
ИЛ-6, пг/мл	0,00 [0,00; 20,74]	p>0,05
ФНО-альфа, пг/мл	3,21 [2,56; 3,85]	p>0,05
Кортизол, нмоль/л	594,00 [280,25; 744,00]	p>0,05
Тропонин, нг/мл	0,01 [0,00; 0,04]	p<0,05
Неоптерин, нмоль/л	14,80 [8,12; 27,75]	p<0,01
Эндотелин, пг/мл	279,50 [256,50; 307,25]	p<0,01
VEGF, пг/мл	417,50 [268,25; 540,25]	p>0,05

Примечание. Значимость различий по G-критерию знаков

Уровень Д-димера в исследуемой группе составил Ме 133,00 нг/мл [102,00; 178,50]. Концентрация ИЛ-10 в исследуемой группе составила Ме 0,00 пг/мл [0,00; 6,57], что указывает на выраженное снижение противовоспалительного цитокина у большинства пациентов, что позволяет расценивать снижение ИЛ-10 как достоверный признак истощения противовоспалительного резерва при тяжёлом туберкулёзном процессе. Уровень ИЛ-6 характеризовался выраженной вариабельностью при медиане, не превышающей порог детекции: Ме 0,00 пг/мл [0,00; 20,74]. Широкий межквартильный диапазон свидетельствует о гетерогенности выборки: у части пациентов наблюдалась выраженная активация провоспалительного ответа, тогда как у большинства уровень ИЛ-6 оставался неопределяемым. Концентрация ФНО-α составила Ме 3,21 пг/мл [2,56; 3,85]. По G-критерию знаков статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$), что

может быть обусловлено как высокой вариабельностью показателя, так и ограниченным числом наблюдений. Уровень кортизола составил Me 594,00 нмоль/л [280,25; 744,00], однако широкий межквартильный диапазон отражает значительную индивидуальную вариабельность выраженности стресс-реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в исследуемой группе. Уровень тропонина составил Me 0,01 нг/мл [0,00; 0,04]. Несмотря на низкие медианные значения. Медианный уровень неоптерина составил 14,80 нмоль/л [8,12; 27,75]. Концентрация эндотелина составила Me 279,50 пг/мл [256,50; 307,25], что свидетельствует о значимой эндотелиальной дисфункции и нарушении регуляции сосудистого тонуса у пациентов данной группы. Уровень VEGF составил Me 417,50 пг/мл [268,25; 540,25].

Данные Таблицы 4.4 свидетельствуют о повышении активности процессов, ассоциированных с признаками наличия расстройств системного повреждения (тропонин), цитокинового дисбаланса (IL-10), содержание белков острой фазы (неоптерин), маркера эндотелиальной дисфункции (эндотелин).

Результаты проспективного анализа показали, что исходное состояние больных туберкулёзным спондилитом, сочетанным с вирусными инфекциями, характеризуется достоверным повышением уровня эндотелина (Me 321 пг/мл [281; 465], $p < 0,01$) и неоптерина (Me 15,4 нмоль/л [5; 17,5], $p < 0,01$). Остальные параметры системного воспаления характеризуются дисбалансом изучаемых метаболитов с широким диапазоном колебаний.

Установлено, что выраженность системных воспалительных расстройств является фактором, определяющим наличие противопоказаний к оперативному вмешательству на момент обследования. Выраженность этих реакций характеризуется цитокиновым дисбалансом более высоким уровнем ИЛ-6 (22,78 и 3,89 пг/мл соответственно, $p < 0,05$) и ИЛ-10 (6,15 и 1,40 пг/мл соответственно) а также снижением тропонина у пациентов с которым оперативное вмешательство не было проведено (0,02 и 0,04 нг/мл соответственно). Данные показатели были ассоциированы с общей тяжестью состояния пациентов,

хирургическое лечение которых было признано нецелесообразным в силу распространённости патологического процесса.

Выполнение оперативного вмешательства статистически значимо отразилось на интенсивности системных воспалительных реакций. Фактор операционной травмы проявлялся значимым увеличением Д-димера (Ме 724,00 нг/мл [590,00; 889,00] после операции по сравнению с Ме 85,00 нг/мл [29,00; 216,00] до операции, $p < 0,05$), что отражает активацию коагуляционного каскада и фибринолиза. По остальным параметрам статистически значимых различий между до- и послеоперационным этапами не выявлено ($p > 0,05$).

У больных, оперативное лечение которых было отложено в силу тяжести состояния, по G-критерию знаков зарегистрировано достоверное отклонение четырёх показателей: снижение тропонина (Ме 0,01 нг/мл [0,00; 0,04], $p < 0,05$), повышение неоптерина (Ме 14,80 нмоль/л [8,12; 27,75], $p < 0,01$), повышение эндотелина (Ме 279,50 пг/мл [256,50; 307,25], $p < 0,01$) и снижение ИЛ-10 (Ме 0,00 пг/мл [0,00; 6,57], $p < 0,01$).

Совокупность полученных данных позволяет рассматривать оценку параметров системного воспаления, прежде всего неоптерина, эндотелина, ИЛ-10 и тропонина, как дополнительный критерий тяжести состояния и обоснования тактики лечения пациентов с туберкулёзным спондилитом, сочетанным с вирусными инфекциями.

4.2. Прогностическая значимость параметров системного воспаления больных туберкулёзными спондилитами

Для оценки прогностической значимости параметров системного воспаления больных туберкулёзными спондилитами на первом этапе проводилась первичная статистическая обработка данных (расчет средних значений, медианы и доверительным интервалом). На втором этапе применялся ROC-анализ с расчётом площади под кривой (AUC), стандартной ошибки AUC, пороговых значений (cut-off), чувствительности и специфичности каждого

показателя. Критерием отбора параметров для дальнейшего моделирования служили приемлемые значения чувствительности, специфичности и индекса Юдена.

При интерпретации результатов ROC-анализа учитывали, что на данном этапе оценивалась самостоятельная дискриминирующая способность каждого биомаркера по отдельности. Показатели, не продемонстрировавшие достаточной индивидуальной диагностической точности, не рассматривались как самостоятельные тесты для принятия клинического решения, однако могли сохранять значение как компоненты комбинированной прогностической модели.

Среди отдельно анализируемых маркёров эндотелин продемонстрировал наилучшие индивидуальные дискриминирующие свойства, что подтверждает его клиническую значимость как показателя эндотелиальной дисфункции, но не предопределяет его обязательного включения в итоговый многофакторный алгоритм.

Минимизация числа переменных, отобранных по результатам ROC-анализа, позволила сформировать компактную систему показателей для прогностической оценки возможности выполнения хирургического вмешательства.

Для построения регрессионной модели использовалась программа STATISTICA 10 и применялся модуль множественной регрессии с пошаговым включением и исключением переменных, с контролем нормальности остатков посредством графического анализа (нормальный график остатков).

Поскольку составление уравнения многофакторной регрессии требует независимости предикторов и корректно определённого отклика, в качестве зависимой переменной для регрессионной модели были выбраны тропонин и ФНО- α .

В соответствии с принципами многомерного математического анализа, по итогам однофакторного анализа из числа кандидатов, отвечавших критериям чувствительности, специфичности и индекса Юдена, было составлено финальное уравнение многофакторной регрессии. Полученная модель

завершила процедуру отбора клинико-лабораторных показателей для определения кандидатов на хирургическое лечение.

Для оценки первичной прогностической значимости параметров системного воспаления проведено сопоставление и расчет чувствительности и специфичности показателей СВ с использованием ROC-анализа (Рисунок 4.4). Параметры расчетов, на которых проведен ROC- анализ представлены в Главе 2.

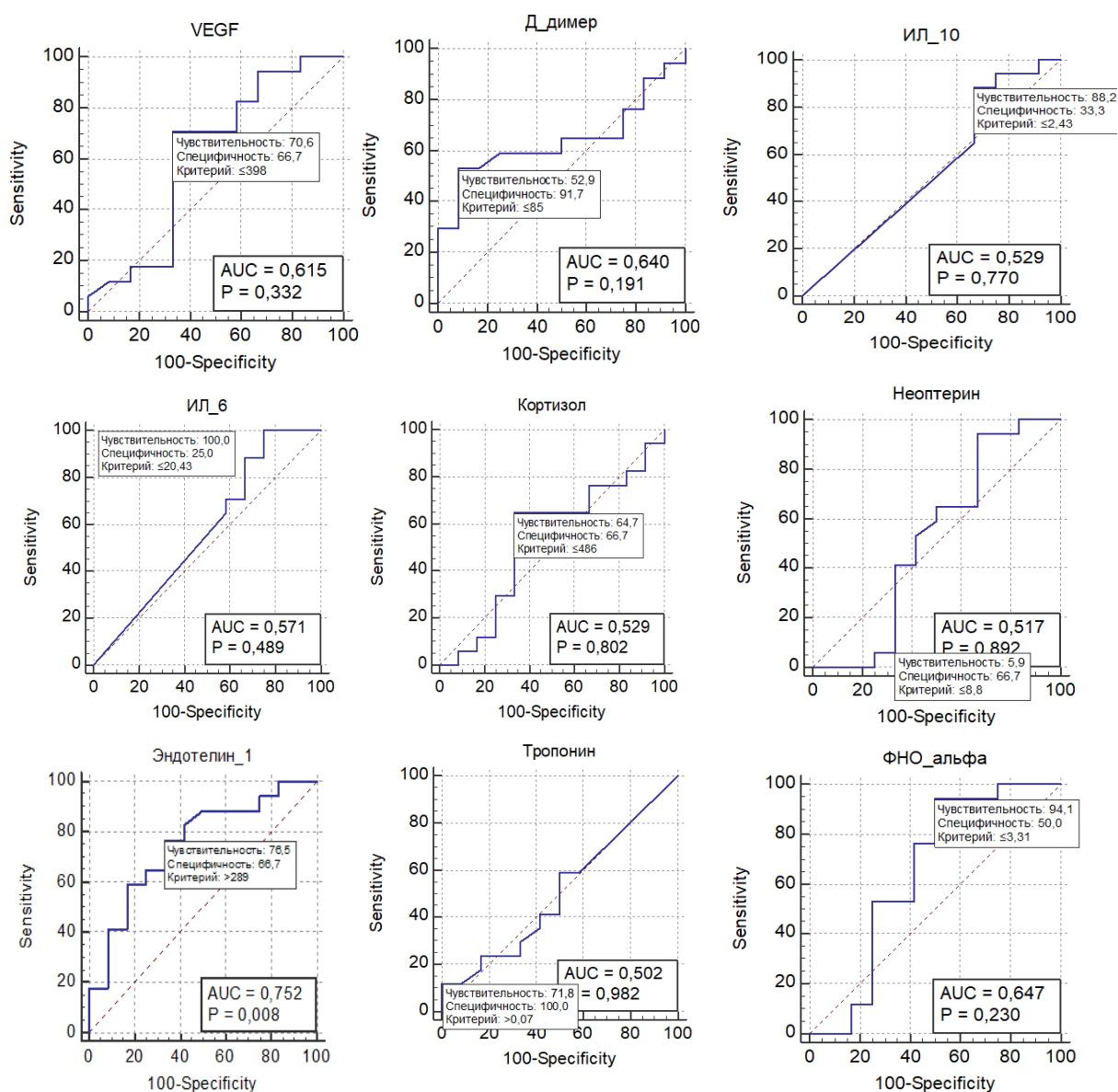


Рисунок 4.4 – Анализ информативности показателей системного воспаления в оценке возможности выполнения оперативного вмешательства

Площадь под ROC-кривой для показателя эндотелин составила 0,752 ($p = 0,008$); чувствительность 76,5%; специфичность 66,7%; точка отсечения ≥ 289 пг/мл. Площадь под кривой соответствует приемлемому качеству классификатора ($AUC > 0,70$). Повышение эндотелина-1 выше порогового значения ассоциировано с возможностью выполнения оперативного вмешательства, что отражает связь эндотелиальной дисфункции с клиническим статусом пациента.

Показатель ФНО- α имел площадь под ROC-кривой 0,647 ($p = 0,230$); точка отсечения $\leq 3,31$ пг/мл. Характеризуется высокой чувствительностью (94,1%) при умеренной специфичности (50,0%), что обуславливает значительную долю ложноположительных результатов. Модель статистически не значима, однако высокая чувствительность делает ФНО- α ценным компонентом многофакторной модели в качестве скринингового параметра.

Показатель Д-димер имел площадь под ROC-кривой 0,640 ($p = 0,191$); точка отсечения ≤ 85 нг/мл. Обладает высокой специфичностью (91,7%); при низкой чувствительности (52,9%): показатель надёжно идентифицирует пациентов с противопоказаниями к операции (низкий уровень ложноположительных результатов), однако пропускает значительную часть операбельных больных. Модель статистически не значима.

Площадь под ROC-кривой для показателя VEGF составила 0,615 ($p = 0,332$); точка отсечения ≤ 398 пг/мл. Демонстрирует умеренные показатели чувствительности (70,6%) и специфичности (66,7%) при низком качестве классификатора. Изолированное применение нецелесообразно, однако в составе многофакторной модели может дополнять другие маркёры.

Показатель ИЛ-6 имел площадь под ROC-кривой 0,571 ($p = 0,489$); чувствительность; специфичность точка отсечения $\leq 20,43$ пг/мл. Максимальная чувствительность (100,0%) при низкой специфичности (25,0%): модель выявляет всех операбельных пациентов, но 75% результатов являются ложноположительными. Как самостоятельный классификатор не информативен,

однако представляет интерес для исключения противопоказаний (высокая отрицательная предсказательная ценность).

Показатель ИЛ-10 имел площадь под ROC-кривой 0,529 ($p = 0,770$); точка отсечения $\leq 2,43$ пг/мл. Высокая чувствительность (82,2%); сочетается с низкой специфичностью (33,3%), что ограничивает самостоятельное применение. Тем не менее снижение ИЛ-10 ниже порогового значения отражает истощение противовоспалительного резерва.

Показатель кортизол имел площадь под ROC-кривой 0,529 ($p = 0,802$); точка отсечения ≤ 486 нмоль/л. Классификатор практически не отличается от случайного. Умеренные и сбалансированные показатели чувствительности (64,7%) и специфичности (66,7%); не обеспечивают клинически значимой дискриминации между группами.

Показатель неоптерин имел площадь под ROC-кривой 0,517 ($p = 0,88$); точка отсечения $\leq 8,8$ нмоль/л. Крайне низкая чувствительность (5,9%) делает данный показатель неинформативным в качестве классификатора: модель пропускает 94% операбельных пациентов. Качество классификатора эквивалентно случайному.

Показатель тропонин имел площадь под ROC-кривой 0,502 ($p=0,892$); чувствительность 71,8%; специфичность 100,0%. Абсолютная специфичность при умеренно высокой чувствительности указывает на его ценность как подтверждающего признака в составе многофакторной модели, практически безошибочно исключающего ложноположительные результаты, хотя самостоятельная диагностическая значимость показателя остаётся низкой. Качество классификатора эквивалентно случайному, однако абсолютная специфичность представляет ценность в составе комплексной модели как подтверждающий критерий.

Таблица 4.5 – Ранжирование параметров системного воспаления у пациентов с туберкулезным спондилитом, сочетанным с вирусными инфекциями на основе операционных характеристик ROC-анализа

Ранг	Показатель	Индекс Юдена	Чувствительность, %	Специфичность, %
1	Тропонин	0,718	71,8	100,0
2	ФНО- α	0,446	94,1	50,0
3	Д-димер	0,441	52,9	91,7
4	ИЛ-6	0,250	100,0	25,0
5	ИЛ-10	0,115	82,2	33,3
6–9	Кортизол, неоптерин ...		—	—

Для минимизации параметров при построении регрессионной модели был составлен перечень наиболее информативных показателей. Ранжирование параметров осуществлялось в соответствии с наибольшими значениями чувствительности и специфичности (80% по одному из параметров) и индексу Юдена (J).

В таблице 4.4 представлены результаты ROC-анализа параметров системного воспаления у пациентов с туберкулёзным спондилитом, сочетанным с вирусными инфекциями, с учётом индекса Юдена. Наибольшим значением индекса Юдена ($J=0,718$) характеризовался тропонин, занявший первое ранговое место: его диагностическая ценность определялась сочетанием высокой чувствительности (71,8%) с максимальной специфичностью (100,0%). На втором месте располагался ФНО- α (чувствительность 94,1%, специфичность 50,0%; $J=0,446$). Третью позицию занял Д-димер (чувствительность 52,9%, специфичность 91,7%; $J=0,441$), отличавшийся наибольшей специфичностью среди всех исследованных показателей. Четвёртое и пятое ранговые места заняли ИЛ-6 (чувствительность 100,0%, специфичность 25,0%; $J=0,250$) и ИЛ-10 (чувствительность 82,2%, специфичность 33,3%; $J=0,115$). Остальные показатели (кортизол, неоптерин, эндотелин и VEGF) заняли 6–9 ранговые места с AUC в диапазоне 0,50–0,75 (Рисунок 4.4), что свидетельствует об отсутствии у них

самостоятельной диагностической ценности. Ни один из параметров в отдельности не обеспечивал достаточного качества классификации ($AUC \geq 0,7$, чувствительность и специфичность выше 80%), что определило необходимость построения многофакторной прогностической модели с включением показателей, обладающих взаимодополняющими профилями чувствительности и специфичности.

Таким образом, индивидуальный ROC-анализ позволил охарактеризовать самостоятельную прогностическую ценность изученных маркёров, тогда как окончательный отбор переменных для итоговой модели осуществлялся с учётом их совместного вклада в комбинированную классификацию риска. По этой причине различия между индивидуальными ROC-характеристиками отдельных показателей и их последующим наличием либо отсутствием в итоговом алгоритме не следует рассматривать как противоречие, поскольку указанные этапы анализа решали разные исследовательские задачи.

С целью верификации структурной независимости включённых в модель параметров системного воспаления, составляющей методологическую основу разработанной концепции, были построены модели многофакторной линейной регрессии для двух показателей с наибольшими значениями индекса Юдена, тропонина (0,718) и ФНО- α (0,446), каждый из которых поочерёдно рассматривался в роли зависимой переменной при включении четырёх оставшихся параметров в качестве независимых предикторов (Приложение Б); нормальность распределения остатков во всех четырёх моделях подтверждена графическим методом, что свидетельствует о выполнении классических допущений регрессионного анализа и корректности построенных моделей.

Таким образом, в ходе построения и анализа регрессионных моделей взаимосвязь между множителями предполагаемого уравнения была исключена, что математически подтверждает исходную гипотезу: отобранные пять параметров (тропонин, ФНО- α , Д-димер, ИЛ-6 и ИЛ-10) являются статистически независимыми переменными, не обнаруживающими значимой линейной детерминации друг через друга, что обосновывает их одновременное включение

в уравнение логистической регрессии без риска мультиколлинеарности. Данный набор параметров отвечает принципу необходимости и достаточности в его строгом статистическом смысле: каждый из пяти показателей вносит независимый, невоспроизводимый вклад в описание патофизиологического состояния пациента, вследствие чего дальнейшее сокращение числа переменных без утраты прогностической и диагностической информативности модели невозможно.

Следует подчеркнуть, что включение показателя в многофакторную прогностическую модель определялось не только его индивидуальной площадью под ROC-кривой, но и вкладом в комбинированную дискриминацию исхода при совместной оценке с другими переменными. Поэтому отсутствие высокой самостоятельной диагностической значимости отдельного биомаркера не исключало его клинической полезности в составе интегральной модели.

Полученные результаты обеспечивают концепции системного воспаления при туберкулёзном спондилите с коморбидными вирусными инфекциями математически верифицированную состоятельность: независимость компонентов воспалительного ответа — цитокиновой регуляции (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α), коагуляционного каскада (Д-димер) и системной альтерации (тропонин) свидетельствует о том, что системное воспаление в данной клинической ситуации представляет собой не единый линейный биологический процесс с ведущим медиатором, а результирующий эффект параллельной активации независимых патофизиологических систем, взаимодействие которых формирует интегральный воспалительный фенотип, не редуцируемый к какому-либо одному из составляющих его компонентов.

4.3. Возможности клинического применения показателей системного воспаления

В ходе решения последней задачи исследования по разработке критериев оценки риска неэффективности хирургического этапа лечения пациентов мы

пришли к выводу, что ориентация исключительно на традиционные клинические параметры в силу вариабельности признаков, малых различий между группами на догоспитальном этапе представляется недостаточно информативной; более перспективным в этом плане оказались параметры системного воспаления.

Суммируя полученные нами данные, мы пришли к возможности расчета вероятности недостижения цели хирургического этапа комплексного лечения у больных туберкулёзным спондилитом. Проведя исследование показателей VEGF, ФНО, Д-димер, кортизол, тропонин, интерлейкин-6, интерлейкин-10, неоптерин, эндотелин мы выявили показатели с высокой специфичностью и чувствительностью: IL-10, IL-6, ФНО α , Д-димер, тропонин, VEGF (Таблица 4.4).

Методом логистической регрессии попытались минимизировать этот перечень, однако не смогли обнаружить возможность взаимоисключающей модели, поэтому разработали систему, учитывающую все показатели. Дальнейшая минимизация параметров не представилась возможной, так как приводило к существенному снижению чувствительности и специфичности модели.

На основе полученных данных были разработана методика оценки выраженности проявлений системного воспаления и прогноза возможности хирургического лечения больных туберкулёзными спондилитами у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с вирусными гепатитами В/С (патент на изобретение № 2838307 от 14.04.2025). «Способ прогнозирования возможности хирургического лечения в объёме реконструктивно-пластического вмешательства на позвоночнике у больных туберкулёзным спондилитом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и гепатитами». Изобретение может быть использовано при прогнозировании возможности хирургического лечения в объёме реконструктивно-пластического вмешательства на позвоночнике у больных туберкулёзным спондилитом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и гепатитами.

Для этого проводят дополнительное исследование по следующим параметрам: IL-10 (интерлейкин-10), IL-6 (интерлейкин-6), ФНО α (фактор

некроза опухоли-альфа), Д-димер, тропонин (эти 5 показателей не входят в традиционный объем исследования). При получении суммы уравнения $y \geq -195$ вероятность выполнения хирургического вмешательства велика, при $y \leq -195$ радикальное оперативное лечение маловероятно, больному показана консервативная предоперационная терапия до стабилизации состояния.

Оценка вероятности выполнения радикального хирургического вмешательства может использоваться в хирургической практике для оценки показаний к плановой госпитализации больных туберкулёзным спондилитом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С, для выполнения реконструктивно-пластического вмешательства в условиях специализированного фтизиохирургического отделения (центра).

В основу метода положено уравнение логистической регрессии с расчетом показателя y =индекс операбельности (коэффициент вероятности выполнения оперативного вмешательства).

По результатам многофакторного анализа для практического применения был сформирован интегральный прогностический индекс, предназначенный для классификации больных по уровню риска неблагоприятного результата планового реконструктивно-восстановительного вмешательства. Представленное далее уравнение логистической регрессии рассматривается как рабочее классификационное правило, основанное на совокупной оценке наиболее клинически значимых биомаркёров системного воспаления. Включение переменных в данный индекс определялось не только величиной индивидуального AUC отдельных показателей, но и их вкладом в итоговую комбинированную модель.

Уравнение логистической регрессии

$$y = a(x_1) + b(x_2) + c(x_3) - d(x_4) - e(x_5)$$

$$a(x_1) = IL - 10$$

$$b(x_2) = IL - 6$$

$$c(x_3) = \PhiНО\alpha$$

$$d(x_4) = \text{Д-димер}$$

$$e(x_5)=\text{тропонин}$$

При $y \geq -195$ рассматривается целесообразность /возможность/вероятность выполнения вмешательства, при $y < -195$ больному показано консервативное лечение до стабилизации состояния или, по показаниям, предоперационная подготовка на фоне базового консервативного лечения.

Чувствительность ROC-модели (доля истинно положительных результатов классификации – кодируется обозначением «наличие 1») составляет 93,7% и является высокой, так как больше 70%. Специфичность (доля истинно отрицательных результатов классификации – кодируется обозначением «отсутствие 1») составляет 89,8% и является высокой, так как более 70%.

Таким образом, данный классификатор должен давать не более 16,3% ложноотрицательных результатов (гиподиагностика) и не более 20,2% ложноположительных результатов (гипердиагностика) Индекс Юдена 0,694. Следовательно, диагностическая ценность разработанного алгоритма определяется качеством итоговой комбинированной классификации, а не самостоятельной информативностью каждого входящего в него показателя в отдельности.

Это обстоятельство имеет принципиальное значение для клинической интерпретации модели, поскольку позволяет использовать её как инструмент комплексной оценки риска, а не как совокупность изолированных лабораторных тестов.

Алгоритм действия для оценки параметров системного воспаления: определение IL-10 (интерлейкин-10), IL-6 (интерлейкин-6), ФНО α (фактор некроза опухоли-альфа), Д-димер, тропонин у больных, у которых планируются госпитализация для выполнения радикального оперативного вмешательства, повышает точность отбора и сокращает затраты на госпитализацию пациентов, поскольку вследствие ограниченной информативности традиционных критериев, частота недооценки тяжести состояния больного достаточно велика (у каждого третьего пациента хирургическое лечение было отложено). Анализ дополнительных параметров позволяет уточнить критерии операбельности.

Метод использован на амбулаторном этапе отбора пациентов для решения вопроса о целесообразности направления больного в специализированное хирургическое отделение для проведения радикального хирургического вмешательства при телемедицинском консультировании как дополнительный метод, позволяющий повысить эффективность и качество оценки выбора лечебной тактики, сократить затраты клиники на стационарное обследование больных и затраты на транспортировку пациентов.

Для удобства практического использования алгоритма нами была разработана программа для электронно-вычислительных машин, позволяющая упростить и ускорить решение вопроса оценки тяжести состояния по уровню биомаркеров системного воспаления.

4.3.1 Анализ независимых предикторов и клиническое применение метода оценки операбельности при планировании радикального хирургического лечения

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что синдром системного воспаления выступает в качестве объективного патофизиологического механизма, определяющего клиническое благополучие или неблагополучие пациентов данной категории. Наиболее убедительным свидетельством выраженности системного воспаления в исследуемой популяции являются выявленные диспропорции маркеров СВ. Эндотелин, ведущий индикатор эндотелиальной дисфункции, повышен в 687% от нормы (309,86 пг/мл; норма 8,5–45,1 пг/мл), что указывает на тяжелую вазоконстрикцию и нарушение микроциркуляции в зоне позвоночного поражения [22, 122]. Параллельно выявляется повышение неоптерина до 174% от нормы, отражающее интенсивную активацию макрофагов и клеточного иммунного ответа [141] (17,39 нмоль/л при норме до 10 нмоль/л).

Проведённый на данном этапе анализ межпоказательных взаимосвязей носил вспомогательный характер и был направлен на оценку степени взаимного

дублирования изучаемых биомаркёров при формировании итогового прогностического алгоритма. Полученные результаты позволили рассматривать включённые показатели как клинически неидентичные маркёры различных звеньев системного воспаления, в связи с этим данные регрессионного анализа использованы в настоящей работе как дополнительное обоснование сохранения выбранных переменных в составе комбинированной модели.

Показателен дисбаланс цитокинового профиля на первом этапе наблюдения, так интерлейкин-6 (IL-6) повышен до 117% от нормы, тогда как интерлейкин-10 (IL-10) остается на уровне всего 10,8% от референтных значений. Это создает критический провоспалительный паттерн с отношением IL-6/IL-10 = 3,5 (норма <0,3), означающий неэффективность компенсаторных противовоспалительных механизмов. Более того, в группе не оперированных пациентов IL-6 возрастает в 5,84 раза (22,73 против 3,89 пг/мл, $p < 0,05$), а IL-10 увеличивается в 4,41 раза (6,15 против 1,40 пг/мл, $p < 0,01$), что указывает на развитие системной воспалительной реакции [121, 131].

Примечательным является парадокс тропонина: в группе пациентов, отказанных в хирургическом лечении, кардиальный биомаркер снижен на 43% (0,024 против 0,042 нг/мл, $p < 0,05$) несмотря на высокие провоспалительные цитокины. Это патогномоничный признак цитокин-индуцированной дисфункции миокарда без острого некроза — состояния, крайне неблагоприятного для периоперационного периода [86, 106, 125, 126, 139].

Многофакторный анализ ROC-кривых выявил показатели системного воспаления с высокой прогностической ценностью: IL-10, IL-6, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), Д-димер и тропонин (Приложение Б). Эти параметры образовали пятифакторную модель с характеристиками AUC 0,896 ($p = 0,0006$), чувствительностью 93,7% и специфичностью 89,8%, индекс Юдена 0,694-показатели, свидетельствующие о высокой дискриминирующей способности модели.

Таким образом, включение тропонина, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10 и D-димера в итоговую модель было обусловлено их совокупной патофизиологической и

клинической информативностью. Данный подход позволил использовать в алгоритме комплекс показателей, отражающих различные компоненты системного воспаления, не сводя оценку риска к какому-либо одному лабораторному признаку, что повышает клиническую применимость модели при предоперационной стратификации риска у больных туберкулёзным спондилитом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С.

На основе проведенного анализа для оценки операбельности разработаны пороговые значения анализируемых показателей (таблица 4.6).

Таблица 4.6– Пороговые значения биомаркеров системного воспаления, характеризующие основные компоненты системного воспаления при оценке целесообразности радикального оперативного лечения

Биомаркер	Пороговое значение рекомендации «Операция возможна»	Пороговое значение рекомендации «Показано консервативное лечение»
IL-10 (пг/мл)	<3,0	>5,0
IL-6 (пг/мл)	<8,0	>20,0
ФНО- α (пг/мл)	<3,0	>3,5
Эндотелин (пг/мл)	<350	>400
Тропонин (нг/мл)	>0,035	<0,025

Применение: при наличии ≥ 3 параметров в зоне пороговых значений нецелесообразности операции показано консервативное лечение с интенсивной противовоспалительной и иммунокорригирующей поддержкой с повторной оценкой состояния пациента.

Резюме к главе 4

Глава посвящена проспективной оценке биомаркеров системного воспаления и их клинической значимости при планировании хирургического лечения больных туберкулёзным спондилитом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и гепатитом С. В анализ включены 69 пациентов, из них 29 составили основную проспективную группу с коморбидными вирусными инфекциями, а 40 больных туберкулёзным спондилитом без вирусных инфекций были отобраны методом «копия-пара» для сопоставления тактики ведения.

Практически важным наблюдением стало то, что отказ или отсрочка реконструктивного вмешательства по критерию тяжести состояния встречались у 41% больных ТС+ВИ против 8% в группе ТС, что подтвердило недостаточность традиционных клинических критериев отбора и необходимость использования дополнительных объективных показателей. На дооперационном этапе обследования у больных ТС+ВИ наиболее выраженные отклонения от референсной нормы наблюдались по показателям эндотелина — Ме 321 пг/мл [281; 465] и неоптерина — Ме 15,4 нмоль/л [11,0; 20,2], а также неоднородные по выраженности сдвиги IL-6, IL-10, D-димера и тропонина, что отражало сочетание цитокинового дисбаланса, эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляции.

При сравнении оперированных пациентов и больных, у которых хирургическое лечение было отложено, наиболее существенные различия касались IL-6, IL-10 и тропонина. Оперативное вмешательство статистически значимо было ассоциировано только с ростом концентрации D-димера с 85,00 до 724,00 нг/мл, что отражало ожидаемую реакцию коагуляционного каскада на операционную травму.

В прогностическом анализе наилучшие индивидуальные дискриминирующие свойства по AUC показал эндотелин — 0,752 при чувствительности 76,5% и специфичности 66,7%, однако пятифакторная модель, включившая IL-10, IL-6, ФНО- α , D-димер и тропонин, продемонстрировала

более высокую прогностическую точность: AUC 0,896, чувствительность 93,7%, специфичность 89,8%, индекс Юдена 0,694. Таким образом, представленные в главе материалы обосновывают использование комплекса биомаркеров системного воспаления как дополнительного инструмента предоперационной стратификации риска и выбора тактики лечения у больных ТС, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и гепатитом С.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование посвящено анализу клинико-патогенетических особенностей течения и факторов прогноза эффективности комплексного лечения туберкулёзных спондилитов и разработке дополнительных критериев оценки тяжести состояния пациентов, алгоритмов их применения на хирургическом этапе лечения больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с вирусным гепатитом С.

Анализ современных литературных данных позволяет выделить несколько ключевых тенденций, определяющих актуальность и научную значимость настоящего исследования. Несмотря на снижение общей заболеваемости туберкулёзом в Российской Федерации и достижение ряда целевых показателей ВОЗ [155, 156], сохраняется высокий уровень коморбидной патологии: ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С, которые принципиально меняют клинико-патогенетические характеристики туберкулёзного процесса [10, 53, 70, 73, 79]. В этих условиях отмечается рост доли внелёгочных, генерализованных и мультиорганных форм туберкулёза [85, 95, 101], при этом их истинная распространённость остаётся недооценённой вследствие несовершенства существующей системы статистической регистрации [6, 13, 30].

Туберкулёзный спондилит представляет собой одну из наиболее тяжёлых форм внелёгочного туберкулёза, характеризующуюся поздней диагностикой, высокой частотой осложнений и неблагоприятных исходов хирургического лечения [21, 45, 72]. Частота нарушений формирования костного блока после

стабилизирующих операций достигает 40%, а частота повторных вмешательств - 20% в четырёхлетний период [137, 152]. Среди причин недостаточной эффективности комплексного лечения указывается на наличие коморбидной вирусной патологии [76], однако клинические особенности и тактика ведения больных туберкулёзным спондилитом на фоне ВИЧ-инфекции и гепатитов в современной литературе отражены недостаточно.

Одним из ключевых патогенетических механизмов, определяющих тяжесть состояния при сочетанных инфекциях, является синдром системного воспаления [38, 85]. Его компоненты: дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α), эндотелиальная дисфункция, нарушения гемостаза и паракоагуляции, дистресс нейроэндокринной системы рассматриваются в качестве биомаркёров метаболического неблагополучия и клинически значимых индикаторов тяжести процесса [12, 119, 124, 132]. При туберкулёзной инфекции показана активация провоспалительных цитокинов [94], нарушение прокоагулянтно-антикоагулянтного равновесия [4, 47, 65], морфофункциональные изменения сосудистого эндотелия [22, 37], а также феномен цитокин-индуцированной дисфункции миокарда без острого некроза кардиомиоцитов [86, 106], проявляющийся снижением уровня тропонина на фоне гиперпродукции провоспалительных цитокинов.

Вместе с тем публикации, посвящённые комплексной оценке параметров системного воспаления именно при туберкулёзном спондилите, сочетанном с вирусными инфекциями, единичны [113], а объективные критерии тяжести состояния и прогноза при данной коморбидной патологии не разработаны. Изолированный анализ отдельных маркёров не позволяет в полной мере отразить совокупный риск неблагоприятного течения; переход к комплексной интегральной оценке параметров системного воспаления представляется более перспективным как в научном, так и в практическом отношении [40, 85].

Таким образом, недостаточность данных о клинической значимости маркёров системного воспаления при туберкулёзном спондилите на фоне вирусных коинфекций, отсутствие доказательной базы для их использования в

качестве критериев тяжести состояния и обоснования тактики лечения определяют цель и задачи настоящего исследования.

В результате решения первой задачи по изучению особенностей клинических проявлений туберкулёзного спондилита у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с вирусным гепатитом С, выявлено, что многофокусные поражения, были характерны для группы ТС+ВИ (13,6%, N=30) и не встречались в группе ТС. ТС в сочетании с поражением легких характерен для группы без сопутствующей ВИ (55,8%, N=43), в то время как туберкулезные поражения трех и более локализаций (25,8%, N=58) - для группы ТС+ВИ. Относительный риск развития изолированного туберкулёза позвоночника выше у пациентов с коморбидной вирусной патологией (ОР=1,9; 95% ДИ 1,24-2,92). Это обусловлено тем, что первые проявления туберкулёза в виде внелегочных поражений у больных ВИ наблюдаются чаще и имеют склонность к локальному прогрессированию и генерализации.

Анализ частоты риска развития основных осложнений туберкулёзного спондилита у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия вирусных инфекций показал, что относительный риск развития парезов, параличей, дисфункции тазовых органов у пациентов с коморбидной вирусной патологией оказался существенно выше (ОР=2,42; 95% ДИ 1,73-3,41). Деформация позвоночника реже наблюдалась в группе ТС+ВИ по сравнению с пациентами без вирусных коинфекций (ОР=0,69; 95% ДИ 0,52-0,93), что носит парадоксальный характер и, по всей видимости, обусловлено более ранним прогрессированием заболевания и более короткой продолжительностью хронического локального воспаления до госпитализации в условиях выраженной иммуносупрессии. Болевой синдром, напротив, достоверно чаще регистрировался у пациентов с коморбидной вирусной патологией (ОР=1,15; 95% ДИ 1,03-1,29), что согласуется с представлениями об усилении центральной и периферической ноцицептивной сенситизации. Частота развития натечных абсцессов между исследуемыми группами статистически значимо не различалась.

Мы убедились, что у больных с сочетанными вирусными инфекциями риски развития осложнений и высокой активности процесса в туберкулёзном очаге выше, чем в группе без сопутствующих вирусных инфекций, то есть больные с сопутствующими вирусными инфекциями характеризуются значимыми изменениями течения туберкулёзного спондилита.

Характеризуя активность процесса следует отметить, что в обеих исследуемых группах преобладали процессы в фазе разгара. Статистически значимо отличались больные ТС+ВИ (74,9%, $n=169$, $p=0,04$), они характеризовались более высокой частотой выявления прогрессирующих форм, фазах прогрессирования по данным клинико-морфологической оценки. При анализе относительного риска выявлено, что большинство туберкулёзных спондилитов находились в фазе разгара, однако в группе ТС+ВИ доля активных процессов была выше ($OR=1,29$; 95% ДИ 1,05-1,57).

Больные туберкулёзными спондилитами, сочетанными с ВИЧ и гепатитом С, относительно пациентов без коморбидной патологии характеризуются большей длительностью стационарного лечения ($164 \pm 11,3$ и $131 \pm 17,25$ соответственно, $p < 0,05$), более высокой частотой повторных госпитализаций ($2,16 \pm 0,13$ и $1,8 \pm 0,2$, $p < 0,05$) и хирургических вмешательств на позвоночнике ($1,8 \pm 0,12$ и $1,4 \pm 0,21$, $p < 0,05$).

Установлено, что частота повторных вмешательств в группе ТС+ВИ (20,8%, $n=47$) более чем в 2 раза превышала аналогичный показатель в группе ТС (7,8%, $n=6$), $p=0,05$ и большая часть случаев приходится на 2 и более лет после операции. В то же время в группе ТС+ВИ до 1 года 38,3% ($n=18$); от 1 до 2 лет 44,7% ($n=21$); 2 года и более 17,0% ($n=8$). У больных ТС+ВИ необходимость перемонтажа металлоконструкции в следствии развития осложнений отдаленного периода хирургического вмешательства приведшим к необходимости повторного вмешательства возникала значительно чаще.

При анализе относительного риска развития осложнений отдаленного периода хирургического вмешательства приведшим к необходимости повторного вмешательства в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции у больных

туберкулёзным спондилитом достоверной разницы не выявлено, однако уровень CD4 ниже 200 кл/мкл являлся фактором риска осложнений отдаленного периода (OR=6,26; 95% ДИ 1,92-20,45).

Факт наличия вирусного гепатита С у больных туберкулёзным спондилитом статистически значимо не влиял на относительный риск развития осложнений отдаленного периода хирургического вмешательства, однако активность этого процесса, проявляющаяся снижением коэффициента де Ритиса ниже 0,7 было статистически значимо ассоциирована с более высоким риском развития осложнений (OR=5,03; 95% ДИ 1,02–13,17).

Анализ частоты выполнения повторных вмешательств с целью перемонтажа металлоконструкции в зависимости от наличия вирусных инфекций показал, что относительный риск развития нестабильности металлоконструкции для пациентов с коморбидной вирусной патологией оказался существенно выше как в отношении всех случаев выполнения повторных вмешательств на позвоночнике (OR=2,68; 95% ДИ 1,19-6,02), так и вероятности выполнения однократного перемонтажа фиксирующей конструкции у пациентов группы ТС+ВИ (OR=5,13; 95% ДИ 1,26-20,98).

Анализ частоты сроков перемонтажа хирургического вмешательства у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия вирусных инфекций показал, что относительный риск развития осложнения у пациентов с коморбидной вирусной патологией оказался существенно выше. Так до 1 года перемонтаж в группе без коморбидной вирусной инфекции не зарегистрирован, относительный риск выше в группе ТС+ВИ при сроках наблюдения 1-2 года (OR=12,66; 95% ДИ 1,77-90,74) и более двух лет (OR=0,58; 95% ДИ 0,28-1,22).

Частота наличия сахарного диабета в группе с туберкулёзного спондилита без коморбидных вирусных инфекций составила 18% (n=14), при этом все случаи отдаленных осложнений наблюдались в группе больных сахарным диабетом (n=6). Наличие сахарного диабета 2 типа повышало риск развития осложнения в группе туберкулёзного спондилита без сопутствующих вирусных инфекций, однако подтвердить зависимость степени компенсации диабета (HbA1c больше

7,0 ммоль/л) от частоты развития осложнений отдалённого периода статистически значимо не удалось (ОР=2,0; 95% ДИ 0,53-7,61). Разработанный алгоритм прогноза осложнений хирургического лечения ТС защищён патентом РФ № 2838307 от 14.04.2025 и может применяться как на амбулаторном этапе при телемедицинском консультировании, так и при отборе пациентов для направления в специализированный хирургический центр.

Следует также отметить, что доля больных туберкулёзным спондилитом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С среди пациентов, направляемых в специализированный стационар для хирургического лечения, статистически значимо возрастает. Так, в 2015 году доли больных ТС и ТС коморбидных с ВИ составили 42 и 58% соответственно, а к 2020 году доля больных сочетанными инфекциями возросла до 81%, доля туберкулёза без вирусных поражений снизилась более чем в 2 раза, до 19% ($p=0,03$), что отражает как утяжеление клинического контингента, так и тенденцию к увеличению объемов специализированной хирургической помощи наиболее тяжелым контингентам больных туберкулёзными спондилитами.

В ходе решения задачи 2 по определению значимости исследования операционного материала в этиологической диагностике туберкулёзного спондилита и оценить особенности лекарственной устойчивости и генетического профиля *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из костной ткани больных туберкулёзным спондилитом в сочетании с ВИЧ- и ВГС-инфекциями было установлено, что основным методом подтверждения диагноза является исследование резектата или биоптата костной ткани. На основании исследования отделяемого свищей, содержимого натечных абсцессов и полученного под УЗИ-контролем пункционного материала верифицированный диагноз туберкулёза до операции был установлен только у 11 пациентов (3% случаев). Основным методом верификации туберкулёзной этиологии процесса явились молекулярно-генетические методы исследования, выявляющие ДНК МБТ в резервированной костной ткан в подавляющем большинстве случаев, при этом значимых

статистический различий между группами мы не обнаружили (ТС 86,6% n=97, ТС+ВИ 89,5% n=282).

Анализ генетических характеристики возбудителя по всей совокупности пациентов показал отсутствие значимых различий, при этом в генотипическом профиле МБТ абсолютно преобладает генотип Beijing (94,3% n=150), в том числе особо опасная эпидемическая линия Beijing B0\W148 (35,8% n=57). Значимой разницы между группами ТС и ТС+ВИ не получено.

Установлено что в группе ТС структура лекарственной устойчивости характеризовалась статистически значимым преобладанием лекарственно чувствительных изолятов (37,2%, n=16, p=0,03), а группа ТС+ВИ характеризовалась преобладанием лекарственно-устойчивых форм МБТ (26,1%, n=47, p=0,02).

При анализе биологических свойств микобактерии у больных туберкулёзным спондилитом в зависимости от наличия вирусных инфекций выявлено, что относительный риск лекарственной устойчивости у пациентов с коморбидной вирусной патологией оказался существенно выше (ОР=1,9; 95% ДИ 1,38-2,61, p<0,05), в особенности ЛУ к H, R, Ag, Fq (ОР=2,42; 95% ДИ 1,17-4,31, p<0,01).

В ходе решения задачи 3 по оценке выраженности процессов системного воспаления у больных туберкулёзным спондилитом в сочетании с ВИЧ- и ВГС-инфекциями и определению информативности биомаркеров системного воспаления в оценке тяжести состояния пациента было установлено, что исходное состояние пациентов на дооперационном этапе характеризовалось системной активацией воспалительного ответа. Наиболее выраженные и статистически достоверные отклонения от нормы зарегистрированы по двум показателям: эндотелину (Ме 321 пг/мл [281; 465]), медианное значение которого превышало верхнюю границу референсного диапазона (8,5–45,1 пг/мл) в 7,1 раза (712%), и неоптерину (Ме 15,4 нмоль/л [5; 17,5]), медианное значение которого превышало верхнюю границу нормы (10 нмоль/л) в 1,54 раза (154%). Остальные параметры (VEGF, ФНО-α, Д-димер, кортизол, ИЛ-6, ИЛ-10, тропонин)

характеризовались широким диапазоном колебаний и дисбалансом изучаемых метаболитов.

Сравнительный анализ параметров системного воспаления между группой оперированных пациентов ($n = 17$) и группой пациентов, которым хирургическое лечение было отложено в связи с наличием противопоказаний ($n = 12$), выявил, что выраженность системных воспалительных расстройств является фактором, определяющим наличие противопоказаний к оперативному вмешательству. Признаки этих расстройств проявлялись, в первую очередь, значительным цитокиновым дисбалансом: уровень ИЛ-6 в группе с противопоказаниями был в 5,84 раза выше, чем у оперированных (22,78 и 3,89 пг/мл соответственно, $p < 0,05$), ИЛ-10 — в 4,41 раза выше (6,15 и 1,40 пг/мл соответственно, $p < 0,05$). Уровень тропонина у пациентов с противопоказаниями к операции был вдвое ниже, чем у оперированных (0,02 и 0,04 нг/мл соответственно, $p < 0,05$), что следует расценить как проявление цитокин-индуцированной дисфункции миокарда без острого некроза кардиомиоцитов. При этом анализ относительного риска (Таблица 4.2) не выявил статистически значимых различий между группами ни по одному показателю: доверительные интервалы всех ОР пересекали единицу (Д-димер ОР=0,89 [0,46–1,72]; ИЛ-10 ОР=0,81 [0,37–1,74]; ИЛ-6 ОР=0,93 [0,47–1,84]; кортизол ОР=0,87 [0,48–1,60]; тропонин ОР=1,18 [0,60–2,31]; VEGF ОР=1,24 [0,57–2,67]; $p > 0,05$ по всем показателям), что подтверждает системный характер воспалительного ответа в обеих группах.

Выполнение оперативного вмешательства статистически значимо отразилось только на значении Д-димера: его уровень после операции превысил дооперационный в 8,5 раза (Ме 724,00 нг/мл [590,00; 889,00] против Ме 85,00 нг/мл [29,00; 216,00], $p < 0,05$), по остальным восьми показателям статистически значимых изменений не выявлено ($p > 0,05$).

В ходе решения задачи 4 по проведению многофакторного анализа параметров, отражающих основные компоненты системного воспаления у пациентов, имеющих и не имеющих противопоказаний к плановой операции по критерию тяжести состояния, и разработке методики оценки вероятности

выполнения радикального хирургического вмешательства у больных туберкулёзным спондилитом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом, были установлены значимые различия уровней биомаркеров системного воспаления относительно референсного значения у пациентов с противопоказаниями к хирургическому лечению: снижение тропонина (Ме 0,01 нг/мл [0,00; 0,04], $p < 0,05$), повышение неоптерина (Ме 14,80 нмоль/л [8,12; 27,75], $p < 0,05$), повышение эндотелина (Ме 279,50 пг/мл [256,50; 307,25], $p < 0,05$) и снижение ИЛ-10 (Ме 0,00 пг/мл [0,00; 6,57], $p < 0,05$), что отражает истощение противовоспалительного резерва, выраженную эндотелиальную дисфункцию и дистресс нейроэндокринной системы.

ROC-анализ показателей системного воспаления выявил, что наибольшей специфичностью в оценке операбельности обладали тропонин (100%) и Д-димер (91,7%); наибольшей чувствительностью ИЛ-6 (100,0%) и ФНО- α (94,1%), а наилучшим суммарным балансом диагностических характеристик, отражённым в индексе Юдена, характеризовались тропонин ($J=0,718$) и ФНО- α ($J=0,446$); в то же время качество каждого из классификаторов в отдельности оставалось низким (AUC отдельных предикторов, вошедших в пятифакторную модель, составил 0,502–0,647 - ниже порогового значения 0,70 для каждого из них).

Разработанная многофакторная модель логистической регрессии, включающая пять предикторов (ИЛ-10, ИЛ-6, ФНО- α , Д-димер и тропонин) показала существенно более высокие характеристики в оценке вероятности выполнения операции: AUC=0,896 ($p=0,0006$), чувствительность 93,7%, специфичность 89,8%, индекс Юдена 0,694. Анализ результатов работы модели показал, что при значении индекса операбельности $y \geq -195$ хирургическое лечение признаётся возможным; при $y < -195$ пациенту показано консервативное лечение до стабилизации состояния.

На основе полученных данных были разработана методика оценки выраженности проявлений системного воспаления и прогноза возможности хирургического лечения больных туберкулёзными спондилитами у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с вирусными гепатитами В/С (патент на

изобретение № 2838307 от 14.04.2025). «Способ прогнозирования возможности хирургического лечения в объёме реконструктивно-пластического вмешательства на позвоночнике у больных туберкулёзным спондилитом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и гепатитами». Для удобства практического использования методики нами была разработана программа для электронно-вычислительных машин, позволяющая упростить и ускорить процесс оценки тяжести состояния по уровню биомаркеров системного воспаления.

В целом полученные нами данные свидетельствуют о возрастающей клинической значимости проблемы туберкулёзных спондилитов коморбидных с ВИЧ-инфекцией и гепатитом С, которая характеризуется более высокой частотой осложнений, длительным сроком госпитализаций, большими затратами на оказание медицинской помощи, что связано с клинико-эпидемиологическими особенностями поражений. Пациенты с тройственной инфекцией характеризуются синдромом взаимного отягощения и наличием признаков системного воспаления, выраженность которых имеет клиническое значение и коррелирует с тяжестью состояния пациента. Это открывает направления дальнейших исследований в области совершенствования тактики лечения больных туберкулёзным спондилитом и перспективы клинического применения параметров системного воспаления для оценки клинического прогноза пациента.

ВЫВОДЫ

1. Туберкулезный спондилит в сочетании с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С характеризуется более тяжёлым течением: мультифокусными поражениями позвоночника (13,6%, в группе больных без коморбидных инфекций не зарегистрированы, $p < 0,05$), туберкулёзным поражением трёх и более органов и систем (25,7% против 12,2%;), высокой частотой неврологических осложнений (75,6% против 31,2%) и преобладанием активной фазы процесса в очаге костного туберкулеза по данным морфологического исследования ($OR=1,29$; 95% ДИ 1,05–1,57).

2. Хирургический этап лечения больных туберкулезным спондилитом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С характеризуется худшими отдаленными результатами радикального хирургического вмешательства и увеличением объёма специализированной стационарной помощи, что проявляется большей длительностью их стационарного лечения ($164 \pm 11,3$ против $131 \pm 17,3$ дней), более высокой частотой повторных госпитализаций ($2,2 \pm 0,1$ против $1,8 \pm 0,2$) и ревизионных вмешательств на позвоночнике ($1,8 \pm 0,1$ против $1,4 \pm 0,2$).

2. Основными факторами риска неблагоприятных отдаленных результатов радикального хирургического вмешательства у больных туберкулезным спондилитом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С являются характеристики тяжести течения ВИЧ-инфекции и показатели клинико-лабораторной активности ВГС ($CD4^+$ менее 200 кл/мкл, коэффициент де Ритиса менее 0,7), а также наличие сахарного диабета 2 типа.

3. Молекулярно-генетическое исследование резектатов костной позволяют верифицировать диагноз у 87% больных туберкулезным спондилитом и 90% пациентов с сочетанной ВИЧ/ВГС-инфекцией; доминирующим генетическим профилем *M. tuberculosis* явился генотип Beijing (89,3% и 95,4% в группах ТС и ТС+ВИ), линия B0/W148 (25,0% и 38,2% соответственно), при этом наличие коморбидности ТС с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С

ассоциировано с высоким уровнем множественной лекарственной устойчивости МБТ (ОР=1,9; 95% ДИ 1,38–2,61), преимущественно к изониазиду, рифампицину, аминогликозидам и фторхинолонам (ОР=2,42; 95% ДИ 1,17–4,31).

4. Уровни биомаркеров низкоинтенсивного системного воспаления, отражающие дисфункцию цитокиновой регуляции (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α), коагуляционного каскада (Д-димер), системную альтерацию тканей (тропонин) и эндотелиальную дисфункцию (VEGF), ассоциированы с тяжестью состояния пациента и наличием противопоказаний к плановому реконструктивно-восстановительному вмешательству: уровень ИЛ-6 у этих пациентов статистически значимо превышал таковой у оперированных больных в 5,84 раза (22,78 и 3,89 пг/мл соответственно), ИЛ-10 в 4,41 раза (6,15 и 1,40 пг/мл), а уровень тропонина был снижен вдвое (0,02 и 0,04 нг/мл).

5. Разработанная многофакторная прогностическая модель на основе пяти параметров системного воспаления (ИЛ-10, ИЛ-6, ФНО- α , D-димера и тропонина) и реализованная на ее основе в виде программы для ЭВМ методика позволяют с высокой точностью рассчитать вероятность выполнения пациенту планового реконструктивно-восстановительного вмешательства (AUC=0,896, $p<0,001$, чувствительность 93,7%, специфичность 89,8%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ\

1. При планировании хирургического этапа лечения больных туберкулёзным спондилитом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С, следует учитывать высокую вероятность активного воспалительного процесса и наличие лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду, рифампицину, аминогликозидам и фторхинолонам.

2. Для предоперационной стратификации риска (высокий, средний, низкий) неблагоприятного отдаленного результата хирургического лечения на основе традиционных клинико-лабораторных данных целесообразно использовать разработанный алгоритм.

3. Для обоснования решения о сроках и целесообразности планового хирургического лечения рекомендуется определять уровни ИЛ-10, ИЛ-6, ФНО- α , Д-димера, тропонина; расчет вероятности успешного выполнения пациенту планового реконструктивно-восстановительного вмешательства рекомендуется проводить с применением разработанной программы для ЭВМ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ТБ – туберкулёз

ТС – туберкулёзный спондилит

ТС+ВИ – туберкулёзный спондилит, коморбидный с вирусными инфекциями

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КТ – компьютерная томография

МБТ – микобактерии туберкулёза

МРТ – магнитно-резонансная томография

МГМ – молекулярно-генетические методы исследования

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РФ – Российская Федерация

УНИИФ – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ – Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

АРВТ – антиретровирусная терапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ЛУ – лекарственная устойчивость

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

пре - ШЛУ – пред-широкая лекарственная устойчивость

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

СВ – системное воспаление

ЭД – эндотелиальная дисфункция

НЭС – нейроэндокринная система

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

ФНО – фактор некроза опухоли

ИЛ-6, IL-6 – интерлейкин - 6

ИЛ-10, IL-10 – интерлейкин - 10

СПИСОК ОПРЕДЕЛЕНИЙ

Множественная лекарственная устойчивость в контексте данного исследования — это устойчивость микобактерии туберкулёза одновременно к изониазиду и рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулёзным препаратам. Данное определение использовалось на период набора материала для исследования в соответствии с Клиническими рекомендациями «Туберкулёз у взрослых, 2020г.» (Приложение А, [7]).

Пред-широкая лекарственная устойчивость в контексте данного исследования — это устойчивость микобактерии туберкулёза к изониазиду и рифампицину в сочетании с устойчивостью к фторхинолону или аминогликозиду/полипептиду (канамицин и/или амикацин и/или капреомицин) независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулёзным препаратам (Приложение А, [7]).

Широкая лекарственная устойчивость в контексте данного исследования — это устойчивость микобактерии туберкулёза к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и аминогликозиду/полипептиду (канамицину и/или амикацину и/или капреомицину) одновременно, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулёзным препаратам (Приложение А, [7]).

Коморбидность — сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них (Приложение А, [8]).

Коинфекция (ко-инфекция) — инфицирование двумя и более инфекционными агентами (Приложение А, [9]).

Системное воспаление — универсальный типовой, мультисиндромный, фазоспецифичный (стадиоспецифичный при хроническом течении) патофизиологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на

заключительных этапах и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях. В понятие системного воспаления входят следующие патофизиологические синдромы: нарушение системной альтерации, показателей системной воспалительной реакции, коагулопатии, органной дисфункции, дистресс-реакции нейроэндокринной системы, изменений микроциркуляторного русла, повреждение эндотелия с формированием эндотелиальной дисфункции [17, 85].

Остатки – это разница между фактическим целевым и спрогнозированным значением, ключевое понятие в задачах регрессии (regression). Это элемент формул ее метрик: среднеквадратической ошибки (MSE), средней абсолютной ошибки (MAE), средней абсолютной процентной ошибки (MAPE) [55].

Индекс Юдена — это интегральный показатель диагностической точности теста, представляющий собой сумму его чувствительности и специфичности за вычетом единицы (или 100% при выражении в процентах), что математически эквивалентно разнице между долей истинно положительных результатов (чувствительностью) и долей ложноположительных результатов (специфичность) [55].

Коэффициент де Ритиса — соотношение активности сывороточных аминотрансфераз: АСТ (аспартатаминотрансфераза) и АЛТ (аланинаминотрансфераза) (Приложение А, [9]).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, Р. Ю. Маркеры системного воспаления у больных впервые выявленным туберкулёзом легких, перенесших COVID-19 / Р. Ю. Абдуллаев, В. А. Шорохова, О. Г. Комиссарова // Интерпретация результатов лабораторных исследований: Материалы XXIX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 01–03 апреля 2024 года. – Москва: Блок-Принт, 2024. – С. 3–4.
2. Абдуллаев, Р. Ю. Уровень маркеров систем свёртывания и фибринолиза у больных туберкулёзом лёгких с сопутствующим сахарным диабетом после перенесённой / Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова, В. А. Шорохова // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 9, № 3. – С. 222-229.
3. Алексеева, Г. И. / Микробиологическая диагностика туберкулёза в республике Саха (Якутия) / Г. И. Алексеева, М. В. Черных, Н. Г. Павлов // Предупреждение распространения туберкулёзной инфекции в циркумполярных регионах России. Актуальные проблемы сочетанных инфекций (ВИЧ/ТБ/гепатиты): Материалы Межрегиональной научно-практической конференции, Якутск, 19–21 ноября 2018 года. – Якутск: Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова, 2018. – С. 3–10.
4. Алиев, Р. С. Роль системы гемостаза в развитии и прогрессировании недостаточности кровообращения у больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом легких / Р. С. Алиев, Ф. Ф. Агаев, Л. П. Алиева // Биомедицина (Баку). – 2012. – № 1. – С. 22–25.
5. Асратян, А. А. Туберкулёз в сочетании с парентеральными вирусными гепатитами: заболеваемость сочетанными формами. / А. А. Асратян, Д. В. Соловьев, Е. В. Русакова // Туберкулёз и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 54–57.
6. Атаев, О. В. Внелегочный туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью (заболеваемость, структура, исходы лечения) / О.

В. Атаев, Е. В. Дубосар // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулёза. – 2021. – № S1. – С. 33–34.

7. Браженко, О. Н. Влияние системного воспалительного ответа на состояние гомеостаза организма и его реактивность у больных туберкулёзом органов дыхания на фоне хронической обструктивной болезни легких / О. Н. Браженко, А. В. Катичева // Туберкулёз и социально-значимые заболевания. – 2021. – Т. 9, № 2(34). – С. 38–43.

8. Бурлаков, С. В. Коморбидность и прогнозирование риска возникновения послеоперационных инфекционных осложнений у больных туберкулёзным спондилитом / С. В. Бурлаков, А. А. Вишневский // Туберкулёз и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 11. – С. 50–55.

9. Венозные тромбозмболические осложнения и туберкулёз: есть ли взаимосвязь? / Д. В. Плоткин, А. И. Титомер, М. Н. Решетников [и др.] // Туберкулёз и социально-значимые заболевания. – 2023. – Т. 11, № 4(44). – С. 47–57.

10. Викторова, И. Б. Болезни органов дыхания у лиц, инфицированных ВИЧ, в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции и туберкулёза: структура и особенности клинико-лучевых проявлений / И. Б. Викторова, В. Н. Зими́на, А. В. Кравченко // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулёза. – 2023. – № 3. – С. 31–41.

11. Вирус иммунодефицита человека-один из факторов воспаления костной ткани при туберкулёзном спондилите, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией. Гипотеза или реальность? / Е. О. Перецманас, Е. А. Орлова-Морозова, И. В. Есин [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 47–53.

12. Влияние комплексной терапии на состояние системного воспалительного ответа и адаптивных механизмов у больных туберкулёзом легких в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / О. Н. Браженко, А. В. Катичева, А. Г. Чуйкова, А. В. Николау // Туберкулёз и социально-значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 2(46). – С. 36–42.

13. Внелегочные локализации туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией / М. В. Сеницын, Е. М. Белиловский, И. А. Соколина [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 19–26.
14. ВОЗ. Информационный бюллетень. Апрель 2024 // Социальные аспекты здоровья населения. – 2024. – Т. 70, № 2.
15. Гендерная характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией в регионе с высоким распространением ВИЧ-инфекции / Е. А. Бородулина, А. Н. Кузнецова, Е. П. Еременко [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2024. – Т. 16, № 3. – С. 107–114.
16. Генетические особенности возбудителя туберкулёза в Уральском федеральном округе России / Т. В. Умпелева, А. А. Вязовая, Н. И. Еремеева [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 8. – С. 60–65.
17. Гусев, Е. Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – Т. 56, № 4. – С. 3–14.
18. Загдын, З. М. Стратегии противодействия затяжным, социально обусловленным биологическим вызовам, снижающим качество общественного здоровья / З. М. Загдын, А. Б. Зудин, В. Л. Денюшенков // Здоровье населения и среда обитания-ЗНисО. – 2024. – Т. 32, № 9. – С. 7–18.
19. Зубань, О. Н. Особенности онкологической коморбидности у больных туберкулезом / О. Н. Зубань, В. Б. Авдентова, Ю. Р. Сикаев // Туберкулез и социально значимые заболевания. — 2025. — Т. 13, № 2. — С. 19–24.
20. Игнатьева, И. А. Заболеваемость туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией / И. А. Игнатьева, Р. Р. Бикова // Научный аспект. – 2023. – Т. 25, № 11. – С. 3059–3063.
21. Инфекционные поражения позвоночника: проект национальных клинических рекомендаций / А. Ю. Мушкин, А. А. Вишневский, Е. О. Перецманас [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2019. – № 4. – С. 63–76.

22. Каминская, Г. О. Особенности метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулёзом легких / Г. О. Каминская, Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 11. – С. 29–33.
23. Клинико-рентгенологическая характеристика ВИЧ-ассоциированного туберкулёза легких в регионе с высоким распространением коинфекции / Ю. В. Баженова, Е. Ю. Зоркальцева, С. Н. Жданова [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 9. – С. 23–30.
24. Ковешникова, Е. В. Туберкулёзный спондилит сегодня: клинико-эпидемиологические особенности / Е. В. Ковешникова, Е. Ю. Ковешникова // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 2. – С. 68.
25. Колчин, Д. В. Взаимосвязь структурно-функционального состояния миокарда с активностью сосудистоэндотелиального фактора роста и воспалительной реакцией крови при туберкулёзе легких / Д. В. Колчин, В. И. Рузов, Л. Н. Савоненкова // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 2. – С. 85–90.
26. Коморбидная патология: туберкулёз и ВИЧ-инфекция / Н. В. Кузьмина, Н. В. Нелидова, Ю. А. Шкарпеткин [и др.] // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере: Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции, Сургут, 27 октября 2020 года. – Сургут: Сургутский государственный университет, 2020. – С. 89–96.
27. Коморбидность туберкулёза 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 туберкулёза. – 2020. – № S2. – С. 63–65.
28. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и

аутоиммунитета / Е. Л. Насонов, Т. В. Бекетова, Т. М. Решетняк [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, № 4. – С. 353–367.

29. Кукурика, А. В. Предикторы неблагоприятных исходов лечения ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ у пациентов с вирусным гепатитом С / А. В. Кукурика // Журнал инфектологии. – 2024. – Т. 16, № 2. – С. 81–88.

30. Кульчавеня, Е. В. Эпидемиология внелегочного туберкулёза в регионах с высокой заболеваемостью / Е. В. Кульчавеня, М. М. Мерганов, Ф. Р. Шарипов // Туберкулёз и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 37–43.

31. Кульчавеня, Е. В. Внелегочный туберкулёз-вопросов больше, чем ответов / Е. В. Кульчавеня, И. И. Жукова // Туберкулёз и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 59–63.

32. Кульчавеня, Е. В. Контроль внелегочного туберкулёза в Сибири и на Дальнем Востоке / Е. В. Кульчавеня // Проблемы туберкулёза и болезней легких. – 2008. – Т. 85, № 9. – С. 16–19.

33. Лечебно-диагностическая тактика при заболеваниях легких у больных ВИЧ-инфекцией (обзор литературы) / И. Б. Викторова, В. Н. Зимина, С. Ю. Дегтярева, А. В. Кравченко // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 12–18.

34. Лучевой анализ формирования костного блока при использовании различных материалов для переднего спондилодеза у пациентов с инфекционным спондилитом / И. А. Баулин, П. В. Гаврилов, Н. А. Советова, А. Ю. Мушкин // Хирургия позвоночника. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 83–89.

35. Мамаева, Л. А. Особенности выявления и клинических проявлений спондилита у больных ВИЧ-инфекцией / Л. А. Мамаева // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34, № 1. – С. 67–72.

36. Мастерова, И. Ю. Доля деструктивных форм туберкулёза легких в зависимости от уровня иммуносупрессии среди ВИЧ / ТБ пациентов / И. Ю. Мастерова, А. Н. Наркевич // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – № S1. – С. 19–20.

37. Метаболический статус сосудистого эндотелия у Больных туберкулёзом легких с сопутствующим Сахарным диабетом / Г. О. Каминская, Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 10. – С. 58-63.
38. Методология изучения системного воспаления / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев, Н. В. Зотова // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 15–23.
39. Молекулярно-генетическая характеристика изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом / А. А. Герасимова, А. А. Вязовая, М. Ю. Майская [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2024. – Т. 102, № 5. – С. 70-75.
40. Мордык, А. В. Влияние иммунного статуса, стадии и терапии ВИЧ-инфекции на исход стационарного этапа лечения у пациентов с сочетанной патологией туберкулёз / ВИЧ-инфекция / А. В. Мордык, С. В. Ситникова, Л. В. Пузырева // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 81-86.
41. Мушкин, А. Ю. Внелегочный туберкулёз в Российской Федерации: сопоставление некоторых официальных данных и результатов анкетного скрининга / А. Ю. Мушкин, Е. М. Белиловский, А. А. Першин // Медицинский альянс. – 2013. – № 1. – С. 80-85.
42. Назиров, П. Х. Ранние осложнения туберкулёзного спондилита / П. Х. Назиров, А. С. Бабоев // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 126-127.
43. Нелидова, Н. В. Туберкулёз, ВИЧ-инфекция и гепатит с-течение коморбидной патологии / Н. В. Нелидова, Н. В. Герасимова, Н. В. Ли // Боткинские чтения: Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 18–19 апреля 2024 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация "Человек и его здоровье", 2024. – С. 152.
44. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России / О. Б. Нечаева // Медицинский альянс. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 6-16.

45. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции // Туберкулёз и болезни легких. — 2021. — Т. 99, № 5. — С. 15-24.
46. Нечаева, О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России / О. Б. Нечаева // Туберкулёз и болезни легких. — 2019. — Т. 97, № 11. — С. 7-18.
47. Новикова, Л. Н. Современные патогенетические аспекты атерогенеза у больных туберкулёзом легких / Л. Н. Новикова, А. М. Рыжов // Туберкулёз и социально-значимые заболевания. — 2016. — № 4. — С. 25-30.
48. Опыт хирургического лечения туберкулёзных и неспецифических спондилитов с использованием барьерной коллагеновой мембраны для стимулирования остеогенеза в зоне формирования костного блока / Е. О. Перецманас, А. А. Беззубов, Н. Н. Николаев [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. — 2024. — Т. 102, № 5. — С. 58-63.
49. Основные показатели противотуберкулёзной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе: статистические материалы / И. В. Павленок, Н. В. Турсунова, С. Л. Нарышкина, Е. А. Смолина; Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза. — Новосибирск: Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза, 2022. — 106 с.
50. Особенности клиники и диагностики коинфекции COVID-19, туберкулёза органов дыхания, оппортунистических болезней легких и ВИЧ-инфекции / В. Ю. Мишин, А. В. Мишина, А. Л. Собкин [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: Сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И.Покровского, Москва, 28–30 марта 2022 года. — Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2022. — С. 115-116.

51. Особенности течения туберкулёзного спондилита на фоне ВИЧ-инфекции / Ш. Н. Рахматиллаев, П. А. Гаврилов, Н. В. Турсунова [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № S1. – С. 64-70.

52. Особенности хирургического лечения синдрома эпидуральной компрессии у пациентов со злокачественными опухолями позвонков / О. И. Кит, Д. Е. Закондырин, Э. Е. Росторгуев, С. В. Юндин // Креативная хирургия и онкология. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 21-27.

53. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений туберкулёзного спондилита в Ульяновской области / Л. Н. Савоненкова, В. И. Рузов, С. В. Анисимова [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 30-34.

54. Оськин, Д. Н. Роль вирусных гепатитов В и С в развитии неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших туберкулёз / Д. Н. Оськин, Е. В. Филиппов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 10(206). – С. 25-31.

55. Панова, К. А. Влияние параметров забывания угадывания в логистической регрессии при обработке больших данных / К. А. Панова // Актуальные вопросы в науке и практике: Сборник статей по материалам IX международной научно-практической конференции. В 2-х частях, Самара, 12 июня 2018 года. Том Часть 1. – Самара: Общество с ограниченной ответственностью Дендра, 2018. – С. 159-162.

56. Пантелеев, А. М. Клиническое представление о патогенезе генерализации туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией / А. М. Пантелеев // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 26–31.

57. Пациенты с поздно выявленной ВИЧ-инфекцией в Калининградской области / А. В. Грибова, О. Н. Леонова, Е. В. Эсауленко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2025. – Т. 30, № 1. – С. 13-21.

58. Показатели систем гемостаза и фибринолиза у больных туберкулёзом легких и хроническими вирусными гепатитами, перенесших COVID-19 / Р. Ю.

Абдуллаев, О. Г. Комиссарова, В. А. Шорохова, Т. В. Курмаева // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 13, № 4(51). – С. 19-28.

59. Рахматиллаев, Ш. Н. Заболеваемость костно-суставным туберкулёзом в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в 2018–2020 гг / Ш. Н. Рахматиллаев, Н. В. Турсунова, Н. В. Ставицкая // Туберкулёз и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 37–43.

60. Резервуар ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией / Е. И. Веселова, Г. Д. Каминский, А. Г. Самойлова, И. А. Васильева // Туберкулёз и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 50-57.

61. Результаты лечения больных туберкулёзом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / В. В. Пунга, Э. Б. Цыбикова, М. А. Якимова, Т. В. Измайлова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2017. – № 1(53). – С. 12.

62. Ресурсы и деятельность противотуберкулёзных организаций Российской Федерации в 2023–2024 гг. / И.А. Васильева, С.А. Стерликов, В.В. Тестов, А.Ю. Михайлов, Н.А. Голубев, Д.А. Кучерявая, С.Б. Пономарёв. М.: ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России, 2025. – 91 с.

63. Ресурсы и деятельность, противотуберкулёзных организаций Российской Федерации в 2019–2020 гг. (статистические материалы) / О. Б. Нечаева, И. М. Сон, А. В. Гордина, С. А. Стерликов, Д. А. Кучерявая, А. В. Дергачёв, С. Б. Пономарёв. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2021. — 112 с.

64. Решетнева, Е. В. Анализ рисков послеоперационных осложнений у пациентов с туберкулёзным спондилитом при сопутствующей ВИЧ-инфекции / Е. В. Решетнева, А. Ю. Мушкин, В. Н. Зимина // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 4. – С. 36-41.

65. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулёзе лёгких / Г. О. Каминская, Р. Ю. Абдуллаев, Е. В. Мартынова [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2009. – Т. 86, № 11. – С. 40-48.

66. Современные тенденции эпидемической ситуации по внеторакальному туберкулёзу / Е. В. Кульчавеня, В. А. Краснов, С. Н. Скорняков [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2013. – Т. 90, № 12. – С. 034-039.

67. Соловьев, Д. В. Эпидемиологические особенности заболеваний сочетанными формами (туберкулёз и парентеральные вирусные гепатиты) среди населения Москвы / Д. В. Соловьев, О. А. Смирнова, А. А. Асратян // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 18-23.

68. Сравнительная оценка эффективности лечения больных туберкулёзом в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции / М. В. Сеницын, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов [и др.] // Туберкулёз и социально-значимые заболевания. – 2016. – № 5. – С. 18-25.

69. Структура популяции *Mycobacterium tuberculosis* у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом в Санкт-Петербурге / А. А. Герасимова, А. А. Вязовая, И. В. Мокроусов, А. М. Пантелеев // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: Сборник трудов XVI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского, Москва, 25–27 марта 2024 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2024. – С. 56.

70. Султонов, Г. И. Хирургическое лечение туберкулёзного спондилита и улучшение качества жизни / Г. И. Султонов // Экономика и социум. – 2022. – № 10-2(101). – С. 544-548.

71. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулёз: практическое руководство / Г. Д. Каминский, Д. А. Кудлай, А. Е. Панова [и др.]. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2020. – 152 с.

72. Туберкулёз в сочетании с ВИЧ-инфекцией в условиях, улучшающейся эпидемиологической ситуации по туберкулёзу / Е. А. Титарева, Т. В. Мякишева, Н. Г. Чистякова, М. А. Гуденков // Смоленский медицинский альманах. – 2022. – № 3. – С. 101-105.

73. Туберкулёз и ВИЧ-инфекция у взрослых: Руководство / В. Н. Зими́на, А. В. Кравченко, И. Б. Викторова, В. А. Кошечкин. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2020. – 256 с.

74. Туберкулёз легких у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях и психическими заболеваниями / А. В. Захаров, С. Г. Базажи, О. В. Демихова [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулёза. – 2024. – № 1. – С. 10–23.

75. Туберкулёз у больных ВИЧ-инфекцией в терапевтическом стационаре в регионе с высокой поражённостью ВИЧ / И. Б. Викторова, В. Н. Зими́на, А. Л. Ханин [и др.] // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 74–79.

76. Уровень лекарственной устойчивости возбудителя при распространенном туберкулёзном спондилите у пациентов с ВИЧ-инфекцией / С. С. Назаров, Е. В. Решетнева, Н. С. Соловьёва, А. А. Вишневский // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 106.

77. Хирургическое лечение туберкулёза легких у пациентов при сочетании с парентеральными вирусными гепатитами / С. Н. Шугаева, А. Е. Суздальницкий, Е. Д. Савилов [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 22–26.

78. Хохлова, А. В. Вирусные гепатиты в сочетании с ВИЧ-инфекцией на аутопсийном материале / А. В. Хохлова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 77-84.

79. Цыбикова, Э. Б. Смертность от туберкулёза и ВИЧ-инфекции в России / Э. Б. Цыбикова, И. М. Сон, А. В. Владимиров // Туберкулёз и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 15–21.

80. Цыбикова, Э. Б. Туберкулёз, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России: статистика и взаимосвязи / Э. Б. Цыбикова, В. В. Пунга, Л. И. Русакова // Туберкулёз и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 9–17.

81. Шувалова, Е. В. Туберкулёзный спондилит у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов: анализ коморбидности и влияния преморбидного фона на формирование инфекционных послеоперационных осложнений / Е. В. Шувалова, А. А. Вишневский // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 104–110.
82. Эпидемиология внелегочного туберкулёза в мегаполисе / О. Н. Зубань, Е. М. Белиловский, А. Е. Грабарник [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 55–56.
83. Эпидемиология туберкулёза: Руководство для врачей / Е. М. Богородская, Е. М. Белиловский, Э. В. Бирон [и др.]. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2024. – 408 с.
84. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis / C. Whalen, C. R. Horsburgh, D. Horn // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 151, № 1. — P. 129–135.
85. Acute and Chronic Systemic Inflammation: Features and Differences in the Pathogenesis, and Integral Criteria for Verification and Differentiation / N. Zotova, Yu. Zhuravleva, V. Chereshev, E. Gusev // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 2. – P. 1144.
86. Adefuye M. A., Akinosun O., Ugwu E., Akinosun A. E. Tuberculosis and cardiovascular complications: An overview // African Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2022. – Vol. 51, № 3. – P. 289–301.
87. Barss, L. Chapter 7: Extra-pulmonary tuberculosis / L. Barss, W. J. A. Connors, D. Fisher. Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine, – 2022 – Vol. 6(1) – P. 87–108.
88. Blumenthal, S. L. Intervertebral cages for degenerative spinal diseases. / Blumenthal, S. L., Ohnmeiss, D. D., & NASS // The spine journal: official journal of the North American Spine Society, – 2003 – Vol. 3(4) – P. 301–309.

89. Burden of HIV and treatment outcomes among TB patients in rural Kenya: a 9-year longitudinal study. / MM. Ngari, MA. Rashid, D. Sanga, [et al.] // BMC Infect Dis. – 2023. – Vol. 23 (1) – P. 362.
90. Chen Z. Identification of core biomarkers for tuberculosis through bioinformatic analysis and ROC curve validation // Nature Scientific Reports. – 2025. – Vol. 15. – Article 1523. – P. 1–12.
91. Clinical Significance of M1 / M2 Macrophages and Related Cytokines in Patients with Spinal Tuberculosis. / L. Wang, X. Shang, X. Qi, [et al.] // Dis Markers. 2020. –P. 2509454.
92. Clinical standards for drug-susceptible pulmonary TB. / O. W. Akkerman, R. Duarte, S. Tiberi, [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2022 – Vol. 26(7) – № 1 – P. 592-604.
93. Deep venous thrombosis associated with tuberculosis. / R. Naithani, N. Agrawal, V. P.Choudhary // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2007 — Vol. 18 – № 4 –P. 377-380.
94. Deep-vein thrombosis: An unusual complication of disseminated tuberculosis / T. Lakshmi, S. Shanbhag Gopalkrishna, T. Anil Kumar, T. Patil Alkarani // Journal of Pediatric Critical Care. – 2022 – Vol. 9 –№1. – P. 23-26.
95. Differential polarization of alveolar macrophages and bone marrow-derived monocytes following chemically and pathogen-induced chronic lung inflammation. / E. F. Redente, D. M. Higgins, L. D. Dwyer-Nield, I. M. // Biol. – 2010– Vol. 88(1) –P. 159-168.
96. Drug selection for simultaneous treatment of tuberculosis combined with hepatitis C virus infection / S. W. Ma, J. R. Wang, Y. M. Zhu // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, Chinese. – 2022. – Vol. 30(1)– P. 113-116.
97. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. / A. Bonaventura, A. Vecchié, L. Dagna, [et al.] // Nat. Rev. Immunol. – 2021 – Vol. 21(5) – P. 319-329.

98. Endothelin-1 stimulates proinflammatory cytokine expression in human periodontal ligament cells via mitogen-activated protein kinase pathway. / Liang L., Yu J., Zhou W., D. S. Wang, [et al.] // *Periodontol.* – 2014. – Vol. 85(4)– P. 618-626.
99. Estimating the global burden of multidrug-resistant tuberculosis among prevalent cases of tuberculosis. / S Nourzad, HE Jenkins, M Milstein // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21(1)– P. 6-11.
100. Expression and Clinical Significance of lncRNA NEAT1 in Patients with Spinal Tuberculosis / J. Zheng, X. Wang, J. Shi, [et al.] // *Dis Markers.* 2022. – P. 5748756.
101. Extrapulmonary tuberculosis: an old but resurgent problem. / AH. Baykan, HS. Sayiner, E. Aydin, [et al.] // *Insights Imaging.* – 2022 – Vol. 13(1) – P. 39.
102. Fatty acid oxidation of alternatively activated macrophages prevents foam cell formation, but *Mycobacterium tuberculosis* counteracts this process via HIF-1 α activation. / M. Genoula, J. L. Marín Franco, M. Maio, [et al.]. // *PLoS Pathog.* 2020 – Vol. 16 (10) – P. 1008929.
103. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / K. Mohd Hanafiah, J. Groeger, AD. Flaxman // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 57 (4)– P. 1333–1342.
104. Gusev, E. Inflammation: A New Look at an Old Problem / E. Gusev, Y. Zhuravleva // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2022. – Vol. 23, № 9. – Art. 4596
105. Hepatitis B and C virus infections and associated factors among HIV-positive and HIV-negative tuberculosis patients in public health facilities, Northeast Ethiopia: A comparative cross-sectional study. / A. Gedefie, A. Seid, Molla G. Fenta, [et al.] // *SAGE Open Med.* 2023 – Vol. 25 (11)– P. 20503121231166642.
106. Hamilton F., [et al.] Altered IL-6 signalling and risk of tuberculosis: a multi-omic analysis // *The Lancet Microbe.* – 2025. – Vol. 6, № 1. – P. e12–e24.
107. Hepatotoxicity and tuberculosis treatment outcomes in chronic liver disease. / Edwards B. D., Mah H., Sabur N. F., Brode S. K. // *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can.* – 2023 – Vol. 8 (1) – P. 64-74.

108. HIV and AIDS / H. M. Swinkels, A. D. Nguyen, P. G. Gulick // StatPearls [Электронный ресурс]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534860/> (дата обращения: 24.04.2026).
109. HIV and tuberculosis: A historical perspective on conflicts and challenges / D. Canetti, N. Riccardi, M. Martini, [et al.] // Tuberculosis. – 2020. – Vol. 122. – Art. 101921.
110. HIV DNA persists in hepatocytes in people with HIV-hepatitis B co-infection on antiretroviral therapy / JM. Zerbato, A. Avihingsanon, KP. Singh, [et al.] // EBioMedicine. 2023. – Vol. 87. – P. 104391.
111. HIV / Mtb Co-Infection: From the Amplification of Disease Pathogenesis to an "Emerging Syndemic" / JM. Azevedo-Pereira, D. Pires, M. Calado, [et al.] // Microorganisms. – 2023 – Vol. 11 – P. 853.
112. How We Treat Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis: A Practical Guide for Clinicians / N. Riccardi, S. Occhineri, E. Vanino, [et al.] // Antibiotics (Basel). – 2023– Vol. 12(12) –P. 1733.
113. IL-10 and TGF- β 1 may weaken the efficacy of preoperative anti-tuberculosis therapy in older patients with spinal tuberculosis. / S. Li, R. Wu, M. Feng [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2024. – Vol. 20(14). – P. 1361326.
114. Impact of decompressive laminectomy on the functional outcome of patients with metastatic spinal cord compression and neurological impairment / A. Younsi, L. Riemann, M. Scherer [et al.] // Clin Exp Metastasis. 2020. – Vol. 37(2). – P. 377-390.
115. Impact of HIV infection on tuberculosis / A. Zumla, P. Malon, J. Henderson, // Postgrad Med J. – 2000. – Vol. 76(895) – P. 259-268.
116. Impact of HIV-AIDS on tuberculosis treatment outcome in Southern Ethiopia-A retrospective cohort study / M. Alayu Alemu, A. Yesuf, F. Girma, [et al.] // J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. – 2021 – Vol. 25 – P. 100279.
117. Impacts of hepatitis B and hepatitis C co-infection with tuberculosis, a prospective cohort study. / Feleke B. E., Feleke T. E., Adane W. G., Girma A. // Virol J. 2020 – Vol. 17(1)– P. 113.

118. Improved prognosis in HIV / AIDS related multidrug resistant tuberculosis patients treated with highly active antiretroviral therapy / J. I. Waismann, D. J. Palmero, F. A. Albert, // *Medicina*. 2001. – Vol. 61. – P. 810-814.
119. Increase in tumor necrosis factor alpha- and interleukin-6-secreting cells in peripheral blood mononuclear cells from subjects infected with *Mycobacterium tuberculosis* / Ogawa T., Uchida H., Kusumoto Y., [et al.] // *Infect Immun*. – 1991 – Vol. 59 – № 9 – P. 3021-3025.
120. Interleukin-10 inhibits expression of interleukin-6 and -8 mRNA in human dental pulp cell cultures via nuclear factor-kappaB deactivation / M. Tokuda, S. Nagaoka, M. Torii // *J. Endod*. – 2002; – Vol. 28(3). – P. 177-180.
121. Joshi L. Evaluation of TNF- α , IL-10 and IL-6 Cytokine Production and its Relationship with Pathogenesis in Tuberculosis // *PLOS ONE*. – 2015. – Vol. 10, № 9. – Article e0137727. – P. 1–16.
122. Jumaar C., [et al.] Endothelial Dysfunction Markers Correlate with the Time Since Completion of Tuberculosis Treatment and the Number of Previous TB Episodes // *Pathogens*. – 2025. – Vol. 14, № 3. – Article 319. – P. 1–15.
123. Kwan, C. K. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. / C. K. Kwan, J. D. Ernst // *Clin Microbiol Rev*. – 2011. – Vol. 24(2). – P. 351-376.
124. La tuberculosis como factor de riesgo de trombosis venosa [Tuberculosis as risk factor for venous thrombosis] / S. Suárez Ortega, J. Artiles Vizcaíno, I. Balda Aguirre, [et al.] // *An Med Interna*. – 1993 – Vol. 10 – № 8 – P. 398-400.
125. Laursen S. B., [et al.] High-sensitivity cardiac troponin-T concentrations and their prognostic value in patients with de novo paroxysmal supraventricular tachycardia // *European Heart Journal*. – 2025. – Vol. 46, № 11. – P. 1021–1030.
126. Lembas A., [et al.] Proinflammatory Biomarkers and Clinical Factors in People with HIV: Longitudinal Analysis from the REPRIEVE Trial // *Clinical Infectious Diseases*. – 2025. – Vol. 80, № 3. – P. 437–445.
127. Major challenges in clinical management of TB / HIV coinfecting patients in Eastern Europe compared with Western Europe and Latin America / A. M. W. Efsen, D. N. Podlekareva, J. D. Lundgren, [et al.] // *Plos one*. 2015 – Vol. 10 – № 12 – P. 145380.

128. Management of MDR-TB in HIV co-infected patients in Eastern Europe: Results from the TB: HIV study / I. Karpov, A. Vassilenko, A. Skrahina [et al.] // *Journal of Infection*. – 2018. – Vol. 76, № 1. – P. 44-54.
129. Marcu D. T. M., Titu N. M., Nistorescu A. D., Crăciun A. M. Cardiovascular involvement in tuberculosis: A state of the art review // *European Journal of General Medicine*. – 2023. – Vol. 20, № 1. – P. 67–80.
130. Marsden, P. A. Transcriptional regulation of the endothelin-1 gene by TNF-alpha. / P. A. Marsden, B. M. Brenner // *Am. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 262 (4)– P. 854-861.
131. Martinez A. N., [et al.] Role of Interleukin 6 in Innate Immunity to *Mycobacterium tuberculosis* // *Infection and Immunity*. – 2013. – Vol. 81, № 4. – P. 1301–1309.
132. Modulatory effects of statins on the autophagy: a therapeutic perspective / M. Ashrafizaden, Z. Ahmadi, T. Farkhondeh, S. Samarghandian // *J. Cell. Physiol.* — 2020. — Vol. 235, № 4. — P. 3157–3168.
133. *Mycobacterium tuberculosis* co-infection is associated with increased surrogate marker of the HIV reservoir / J. Xun, T. Qi, L. Zou, [et al.] // *AIDS Res Ther.* 2020. – Vol. 17 (1). – P. 63.
134. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis / RK. Gupta, SB. Lucas, KL. Fielding, SD. Lawn // *AIDS*, 2015 – Vol. 29(15) – P. 1987–2002.
135. Protein S deficiency in an adolescent female with disseminated tuberculosis presenting as deep vein thrombosis: confounder or correlation? / N. Ahmad, S. Chacham, A. Singh, [et al.] // *Sudan J Paediatr.* – 2022 – Vol. 22 – № 1 – P. 104-108.
136. Pulmonary tuberculosis induces a systemic hypercoagulable state / L. M. Kager, D. C. Blok, I. O. Lede, [et al.] // *J Infect.* 2015– Vol.70(4) – P. 324-334.
137. Reoperation Rates Following Instrumented Lumbar Spine Fusion / T. M. Irmola, A. Häkkinen, S. Järvenpää, [et al.] // *Spine*. 2018– Vol.43 – P. 295-301.

138. Risk factors associated with venous thromboembolism in tuberculosis: A case control study. / G. Y. Nan, H. Fei, W. Zhen, D.T. Yun. // Clin. Respir. J. – 2022. – Vol. 16(12)– 835-841.
139. Scopazzini M. S., [et al.] Imaging and Circulating Biomarker-Defined Cardiac Dysfunction in Active Pulmonary Tuberculosis // Circulation. – 2024. – Vol. 150, № 22. – P. 1755–1767.
140. Seven-year retrospective study understanding the latent TB infection treatment cascade of care among adults in a low incidence country / K. Sullivan, C. Pease, A. Zwerling, [et al.] // BMC Public Health. 2021. – Vol. 21 (1). – P. 964.
141. Soedarsono S., [et al.] Comparison of serum neopterin levels in pulmonary tuberculosis with positive AFB and inactive pulmonary tuberculosis // Indonesian Journal of Internal Medicine. – 2019. – Vol. 51, № 4. – P. 305–312.
142. Solaro R. J., Bers D. M. Mechanisms of troponin release into serum in cardiac injury associated with sepsis // Circulation Research. – 2021. – Vol. 128, № 11. – P. 1522–1537.
143. State-of-the-art detection of Mycobacterium tuberculosis in blood during tuberculosis infection using phage technology / C. E. Rees, B. M. Swift, P. Halder // Int J Infect Dis. – 2024– Vol. 141 –P. 106991.
144. Study on the role and molecular mechanism of METTL3-mediated miR-29a-3p in the inflammatory response of spinal tuberculosis. / X. Ma, Y. Gao, Z. Ren, [et al.] // Tuberculosis (Edinb). – 2024. – Vol. 148– P. 102546.
145. Sun, J. R. Detecting Mycobacterium tuberculosis in Bactec MGIT 960 cultures by inhouse IS6110-based PCR assay in routine clinical practice / J. R. Sun, S. Y. Lee, C. L. Perng, J. J. Lu // J. Formos. Med. Assoc. — 2009. — 108, № 2. — P. — 119-125.
146. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis / N. Ford, A. Matteelli, Z. Shubber, et al // J Int AIDS Soc. 2016 – Vol. 19 (1)– P. 20714.

147. The clinical and morphological features of the course of tuberculosis in HIV infection / S.Kh. Kornilova, Iu.R. Ziuzia, L. P. Alekseeva [et al.] / Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh. – 2008. – Vol. 10. – P.13-20.
148. The epidemiologic burden of hepatitis C virus infection in Latin America / SM Szabo, M Bibby, Y Yuan, [et al.] // Ann Hepatol. 2012. – Vol. 11(5). – P. 623-635.
149. The rate of TB-HIV co-infection depends on the prevalence of HIV infection in a community / DG. Datiko, MA. Yassin, LT. Chekol [et al.] // BMC public health – 2008 – Vol. 8 – P. 266.
150. The role of fusion and instrumentation in the treatment of degenerative spondylolisthesis with spinal stenosis / K. H. Bridwell, T. A.Sedgewick, M. F. O'Brien, L. G. Lenke, C. Baldus // J. Spinal Disord. 1993 – Vol. 6 –№6– P. 461–472.
151. The specific features of the detection, clinical manifestations, and treatment of tuberculosis in the HIV-infected / V. V. Erokhin, Z. Kh. Kornilova, L. P. Alekseeva // Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh, 2005 – Vol. 10 – P. 20–28.
152. The use of beta-tricalcium phosphate and bone marrow aspirate as a bone graft substitute in posterior lumbar interbody fusion / M. Thaler, R. Lechner, M. Gstöttner, C.Kobel // Eur. Spine J. –2013. – Vol. 22. – P. 1173–1182.
153. Torohtij, G. A. Difficulties in the diagnosis of spinal tuberculosis (clinical observation). / G. A. Torohtij, S. A.Belov // Pacific Medical Journal. 2024. – Vol. (1). – P. 75-78.
154. Tuberculosis and HIV coinfection and related collaborative activities in Latin America the Caribbean. / R. Moreno, G. Ravasi, P. Avedillo, R. Lopez // Rev Panam Salud Publica. – 2020. – Vol. 44– P. 43.
155. Tuberculosis in the Russian Federation: Dynamics of the Epidemic Indicators before and after COVID-19 Pandemic / A. A. Starshinova, I. Dovgalyk, M. Beltukov [et al.] // Life. – 2022. – Vol. 12, № 10. – P. 1468.
156. Tuberculosis Prevalence Trends from a Predictive Modelling Study — 10 High-Burden Countries, 1980–2035[J] / Q. Chen, Q. Liu, K. Li, L. Gavotte // China CDC Weekly. – 2024– Vol. 6(12) –P. 225-229.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Список нормативных, учебно-методических документов и клинических рекомендаций, не являющихся научной литературой

1. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. – М.: Стандартинформ, 2006. – 64 с.
2. ГОСТ Р 53022.2-2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 2. Оценка аналитической надежности методов исследования (точность, чувствительность, специфичность). – М.: Стандартинформ, 2009. – 31 с.
3. ГОСТ Р ИСО 3534-1-2019. Статистические методы. Словарь и условные обозначения. Часть 1. Общие статистические термины и термины, используемые в теории вероятностей. – М.: Стандартинформ, 2019. – 65 с.
4. ГОСТ Р ИСО 3534-2-2019. Статистические методы. Словарь и условные обозначения. Часть 2. Прикладная статистика. – М.: Стандартинформ, 2019. – 104 с.
5. ГОСТ Р ИСО/ТО 10017-2005. Статистические методы. Руководство по применению ГОСТ Р ИСО 9001:2001. – М.: Стандартинформ, 2006. – 32 с.
6. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых». – М.: Национальная вирусологическая ассоциация, 2024.
7. Клинические рекомендации «Туберкулёз у взрослых». – М.: Российское общество фтизиатров, 2020.
8. Клинические рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике» / Р. Г. Оганов, И. Н. Денисов, В. И. Симаненков [и др.]. – М.: Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей), 2017. – 56 с.
9. Клинические рекомендации «Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных взрослых». – М.: ННОИ; Российское общество по изучению печени; Российская гастроэнтерологическая ассоциация, 2015.
10. Михнин, А. Е. ROC-анализ и логистическая регрессия в программе MedCalc: методическое пособие для врачей-исследователей / А. Е. Михнин. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России, 2014.

11. Михнин, А. Е. ROC-анализ и логистическая регрессия в MedCalc: учебное пособие / А. Е. Михнин, А. М. Беляев, М. В. Рогачёв. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, 2023. – 36 с.
12. Отдельнова, К. А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях / К. А. Отдельнова // Сборник трудов 2-го ММИ. – 1980. – Т. 150, Вып. 6. – С. 18–22.
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации». – М.: Минздрав России, 2003. – 163 с.
14. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 марта 2016 г. № 179н «О Правилах проведения патолого-анатомических исследований» (зарег. в Минюсте России 14.04.2016, рег. № 41799; в ред. Приказа Минздрава России от 25.03.2019 № 158н). – М.: Минздрав России, 2016. – 19 с.
15. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
16. Руководство по клинической патологической анатомии: учебное пособие для студентов высших учебных медицинских заведений / Ю. Р. Юнусова, В. А. Плохова, Т. В. Шувалова [и др.]; под ред. Т. А. Федориной. – Самара: Полиграфическое объединение «Стандарт», 2020. – 121 с.
17. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулёза. – М.: Российское общество фтизиатров, 2015. – 36 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Графики нормального вероятности распределения остатков и распределения наблюдаемых значений зависимой переменной

График нормального распределения остатков для тропонина (группа 0-пациенты, у которых оперативное вмешательство не было проведено)

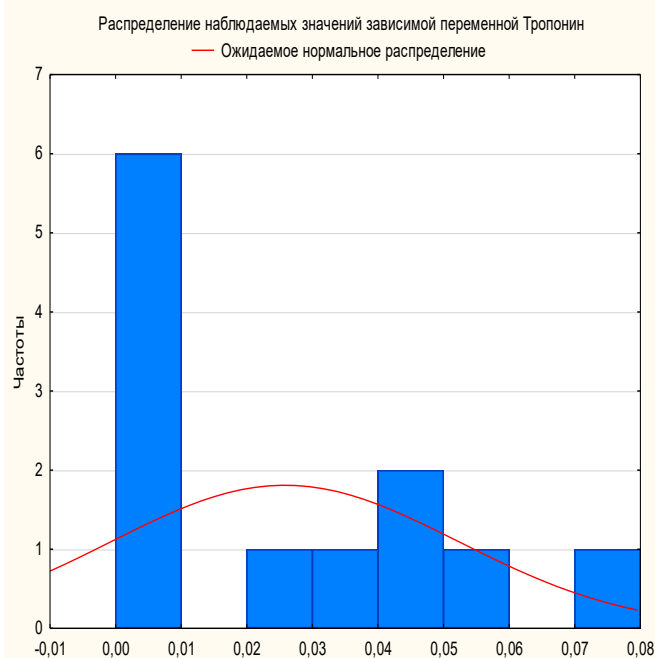
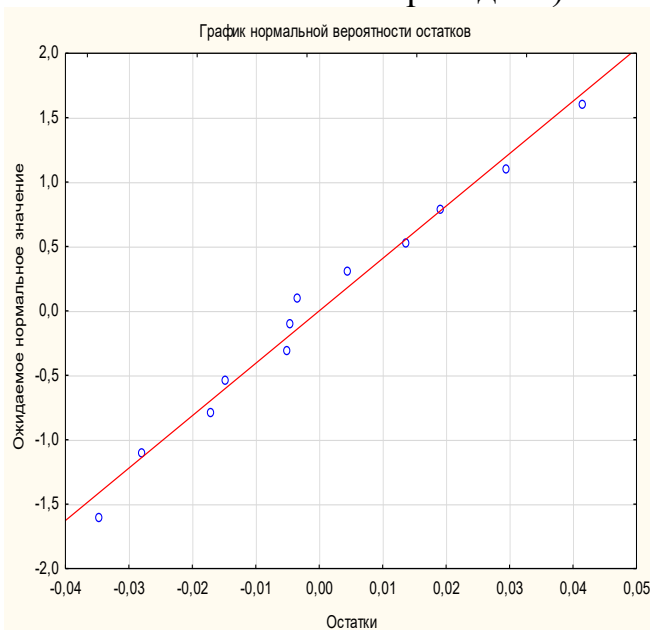


График нормального распределения остатков для тропонина (группа 1-пациенты, которым было проведено оперативное вмешательство)

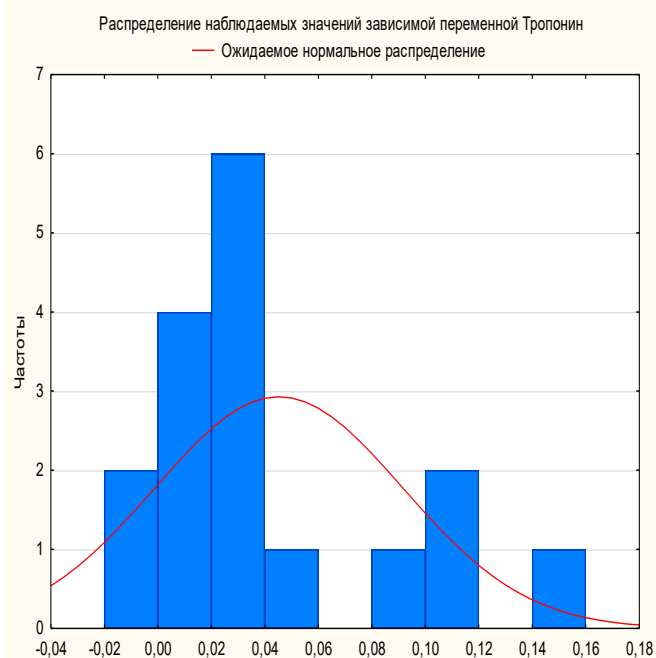
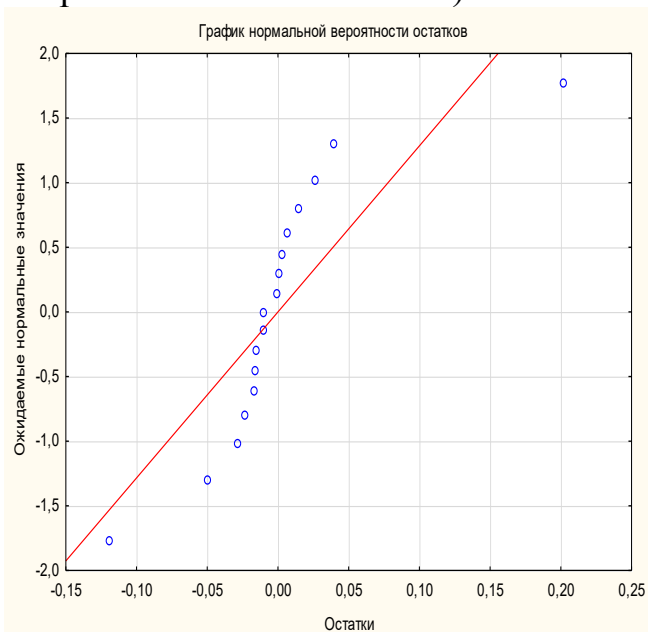


График нормального распределения остатков для ФНО (группа 0 - пациенты, у которых оперативное вмешательство не было проведено)

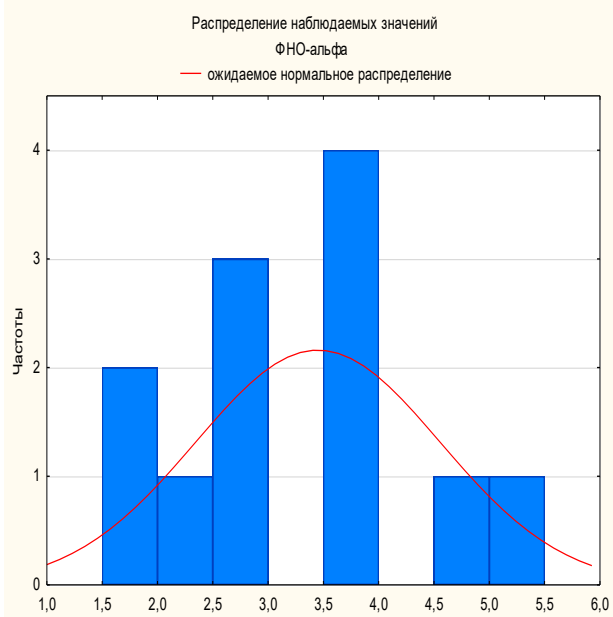
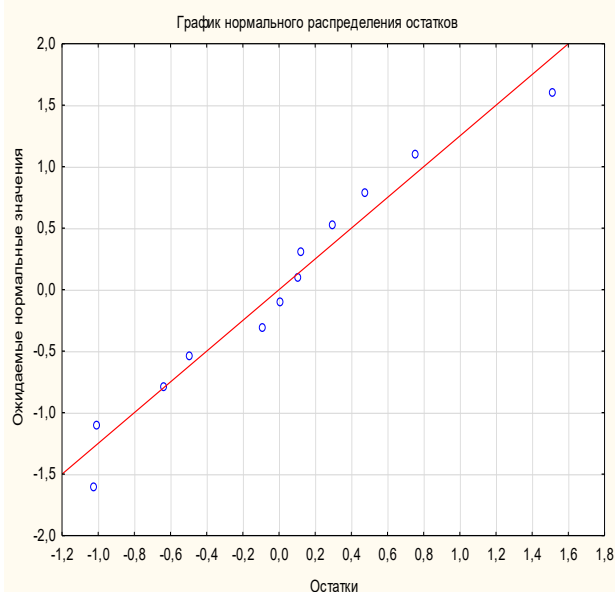
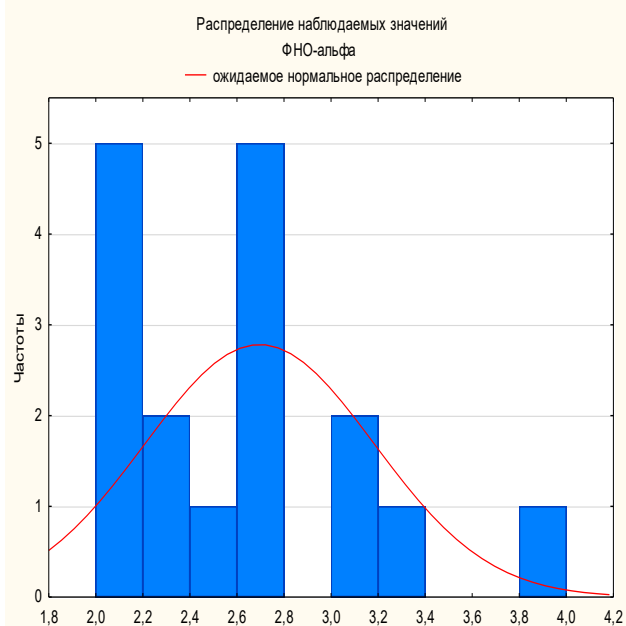
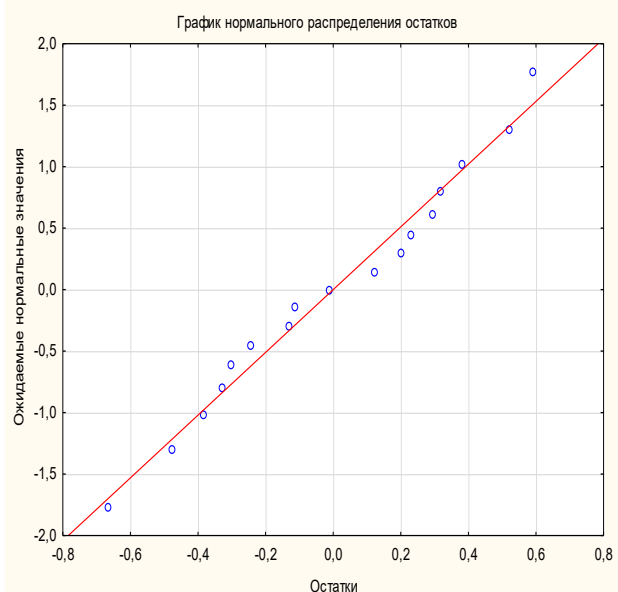


График нормального распределения остатков для ФНО (группа 1-пациенты, которым было проведено оперативное вмешательство)



ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица - Результаты интеллектуальной деятельности

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Программа ЭВМ для расчета возможности выполнения планового хирургического вмешательства у больных туберкулезным спондилитом, сочетаны с ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами, № 2024683430	Патент на изобретение. Способ прогнозирования возможности хирургического лечения в объеме реконструктивно-пластического вмешательства на позвоночнике у больных туберкулезным спондилитом, сочетанным с вирусными инфекциями, № 2838307
	
Свидетельство о государственной регистрации базы данных. База данных пациентов с диагнозом "туберкулезный спондилит", прошедших оперативный этап лечения в УНИИФ филиале ФГБУ "НМИЦ ФПИ" Минздрава РФ с 2016 по 2021 года, № 2025621164	Патент на промышленный образец. Схема "Категория больных: пациенты с туберкулезным спондилитом, сочетаны с ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами, имеющие показания для хирургического вмешательства", № 142446
	

Свидетельство о государственной регистрации базы данных. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулезных спондилитов у пациентов с сочетаны инфекциями (ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит В/С), № 2022621927	Свидетельство о регистрации электронного образовательного ресурса № 0773 (Регистрационный номер РОСС RU 31618.04ПХН0, дата регистрации 29.01.2024, DOI: 10.12731/ER0773.29012024)
	