

АНАЛИЗ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФОРМИРОВАНИЕ И ТЕЧЕНИЕ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ, ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

О.В. Азовцева¹, А.М. Пантелеев², А.В. Карпов¹, Г.С. Архипов¹, В.Р. Вебер¹,
Н.А. Беляков^{2,3}, Е.И. Архипова¹

¹ ФГБОУ ВО Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия

² ФГБУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Настоящий этап ВИЧ-инфекции характеризуется формированием тяжелых и коморбидных форм заболевания, так как, начиная с середины 90-х гг., в эпидемию вошли инъекционные наркопотребители, принесшие в популяцию вирусный гепатит С. По мере развития у больных иммуносупрессии появились оппортунистические и СПИД-индикаторные болезни, включая туберкулез (ТБ). Разные сочетания коинфекций (ВИЧ-инфекция+ТБ±вирусные гепатиты) влияют на клинические проявления и течение болезни, снижают эффективность терапии и ухудшают прогноз заболевания. Цель работы: изучить влияние медико-социальных факторов на течение коинфекции — ТБ на фоне ВИЧ-обусловленной иммуносупрессии и вирусного гепатита. **Материалы и методы.** Проанализированы случаи сочетанной патологии (ВИЧ-инфекции, ТБ и хронических гепатитов), в которых доминирующим диагнозом был ТБ (n = 137). **Результаты.** Среди коинфицированных больных преобладают социально-дезадаптированные молодые люди, имеющие опыт применения внутривенных наркотических веществ и злоупотребляющие алкоголем. Половина коинфицированных больных ранее находились в пенитенциарных учреждениях. Средний уровень CD4-лимфоцитов у больных генерализованным ТБ составил $164 \pm 21,5$ и был значительно ниже уровня CD4-лимфоцитов у больных с легочным процессом. У 73,4% больных, имеющих генерализованный ТБ, наблюдались специфические поражения легких. Развитие генерализованного ТБ начиналось с поражения органов лимфатической системы, затем переходило на другие органы, преимущественно на центральную нервную и мочеполовую системы и органы брюшной полости. Присоединение атиретровирусной терапии к противотуберкулезной терапии в 8 раз снижало летальность. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у коинфицированных больных являются вирусные гепатиты. В этиологической структуре превалировал вирусный гепатит С, как в моноформе (86,8%), так и в сочетании с вирусным гепатитом В (9,43%). Наличие вирусных гепатитов приводило к прогрессированию ТБ за счет вовлечения в туберкулезный процесс внутригрудных лимфатических узлов, к развитию оппортунистических заболеваний вследствие выраженного снижения CD4-лимфоцитов. Анализ потенциально отягощающих факторов риска развития гепатотоксичности (вирусные гепатиты, комбинированное лечение

Адрес для переписки:

Азовцева Ольга Владимировна
173000, Россия, Великий Новгород, ул. Большая
Санкт-Петербургская, 41, Новгородский государственный
университет имени Ярослава Мудрого.
Тел.: 8 911 602-50-49 (моб.).
E-mail: olga-azovtseva@mail.ru

Contacts:

Olga V. Azovtseva
173000, Russian Federation, Veliky Novgorod,
Bolshaya Sankt-Peterburgskaja str., 41,
Yaroslav-the-Wise Novgorod State University.
Phone: +7 911 602-50-49 (mobile).
E-mail: olga-azovtseva@mail.ru

Библиографическое описание:

Азовцева О.В., Пантелеев А.М., Карпов А.В., Архипов Г.С., Вебер В.Р.,
Беляков Н.А., Архипова Е.И. Анализ медико-социальных факторов,
влияющих на формирование и течение коинфекции ВИЧ, туберкулеза
и вирусного гепатита // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 5–6.
С. 787–799. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-787-799

Citation:

Azovtseva O.V., Panteleev A.M., Karpov A.V., Arkhipov G.S., Weber V.R.,
Belyakov N.A., Arkhipova E.I. Analysis of medical and social factors
affecting the formation and course of co-infection HIV, tuberculosis and
viral hepatitis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya
i immunitet, 2019, vol. 9, no. 5–6, pp. 787–799. doi: 10.15789/2220-7619-
2019-5-6-787-799

противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами) не выявил дополнительного негативного их воздействия на функциональное состояние печени у больных. Применение комплексного лечения противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами у коинфицированных больных является безопасным и не сопровождается высокой частотой развития гепатотоксических реакций.

Ключевые слова: туберкулез, коинфекция, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, CD4-лимфоциты.

ANALYSIS OF MEDICAL AND SOCIAL FACTORS AFFECTING THE FORMATION AND COURSE OF CO-INFECTION HIV, TUBERCULOSIS AND VIRAL HEPATITIS

Azovtzeva O.V.^a, Pantelev A.M.^b, Karpov A.V.^a, Arkhipov G.S.^a, Weber V.R.^a, Belyakov N.A.^{b,c}, Arkhipov E.I.^a

^a Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Velikiy Novgorod, Russian Federation

^b Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^c St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Currently, HIV infection is characterized by emergence of its severe and comorbid forms. Mid-1990 HIV epidemics was expanded due to injection drug users who brought viral hepatitis C to the cohort. Along with developing immunosuppression, opportunistic and AIDS-defining diseases, including tuberculosis emerged. Various combinations of coinfections (HIV infection+tuberculosis±viral hepatitis) affect clinical manifestations and clinical score, reduce the therapeutic efficacy and worsen disease prognosis. Objective: to study an impact medical and social factors on course of TB-co-infection associated with immunosuppression related to HIV infection and viral hepatitis. *Materials and methods.* Comorbid cases (HIV infection, tuberculosis and chronic hepatitis) dominated by verified TB-infection (n = 137) were analyzed. *Results.* It was shown that socially maladapted young people with previous experience of intravenous drug and alcohol abuse dominated among subjects with co-infections, half of which were held in penal institutions. Moreover, the mean CD4 lymphocyte level in generalized tuberculosis was significantly lower than in patients with significantly reaching 164 ± 21.5 cells. In addition, lung-specific lesions were observed in 73.4% of patients with generalized tuberculosis that developed by initial targeting of the lymphoid system followed by affecting other organs, mainly the central nervous system, urinary system and abdominal organs. Introduction of antiretroviral drugs to anti-TB therapy reduced mortality rate by 8 times. Viral hepatitis was the most common concomitant disease found in co-infected patients, with dominating viral hepatitis C both as a mono-infection (86.8%) as well as in combination with viral hepatitis B (9.43%). In addition, co-morbid viral hepatitis resulted in progression of TB infection affected due to intra-thoracic lymph nodes being involved in tuberculosis process as well as development of opportunistic diseases due to a markedly decreased CD4 cell count. Analysis of potentially aggravating risk factors for developing hepatotoxicity (viral hepatitis, combined treatment with anti-TB and anti-retroviral drugs) did not reveal their any additional negative impact on hepatic functions. Thus, use of a combination therapy with anti-TB and anti-retroviral drugs in co-infected patients was shown to be safe and not accompanied by a high rate of hepatotoxic reactions.

Key words: tuberculosis, coinfection (HIV infection, viral hepatitis), CD4 lymphocytes.

Введение

Настоящий этап ВИЧ-инфекции характеризуется формированием тяжелых и коморбидных форм заболевания, так как, начиная с середины 90-х гг., в эпидемию вошли инъекционные наркомпотребители, принесшие в популяцию вирусный гепатит С [1–3]. По мере развития у больных иммуносупрессии появились оппортунистические и СПИД-индикаторные болезни, включая туберкулез (ТБ) [2, 8]. Заболеваемость ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, неуклонно увеличивается. Еще в 2016 г. она достигла уровня 9,9 на 100 тыс. населения, что существенно превышало показатели предыдущих лет [16]. ВИЧ-инфекция — мощный фактором риска и активизации ТБ [26], поэтому ТБ является наиболее часто регистрируемым вторичным СПИД-индикаторным инфекционным заболеванием на фоне иммуносупрессии.

Среди коинфицированных больных является большое количество социально-дезадаптированных молодых лиц, вовлекаемых в эпидемический процесс опосредованно через наркоманию, алкоголизм, пребывание в учреждениях пенитенциарной системы [12]. Поэтому среди этих больных большое количество инфицированных дополнительно вирусными гепатитами. Разные сочетания коинфекций изменяют клинические проявления ТБ, снижают эффективность противотуберкулезной терапии и ухудшают его прогноз.

Анализ причин неблагоприятных исходов у больных при ВИЧ-инфекции показал динамику лидирующих причин летальности, где туберкулез в течение последних пятнадцати лет с четвертого места вышел на первое, опередив оппортунистические инфекции, последствия циррозов печени, действие психоактивных средств [4]. Подобная динамика характер-

на для всего пространства Восточной Европы и Центральной Азии с разными климатическими зонами и этносами населения [17].

Цель исследования: изучение влияния медико-социальных факторов на течение коинфекции — ТБ на фоне ВИЧ-обусловленной иммуносупрессии и вирусного гепатита.

Материалы и методы

Проанализированы случаи сочетанной патологии (ВИЧ-инфекции, ТБ и хронических гепатитов), в которых доминирующим диагнозом был ТБ. В исследование включено 137 пациентов, получающих лечение в ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2» Санкт-Петербурга ($n = 94$) и ГОБУЗ «Новгородский клинический специализированный центр фтизиопульмонологии» Великого Новгорода ($n = 43$) в период с 2016 по 2018 гг.

Всем больным проводилась комплексная оценка клинических проявлений заболевания, рентгенологических изменений по данным обзорной рентгенограммы органов грудной клетки (ОГК) и многосрезовой компьютерной томографии ОГК. Проведено комплексное исследование респираторного и других биологических материалов на наличие микобактерий туберкулеза (МБТ) с использованием микробиологических методов: бактериоскопии, посево на плотные питательные среды (Левенштейна–Йенсена), в жидкую питательную среду с применением анализатора «Bactec MGIT 960», полимеразной цепной реакции (ПЦР) [18].

Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждали в иммунном блоттинге при положительных результатах иммуноферментного анализа (ИФА); уровень РНК ВИЧ-1 определяли методом ПЦР; определение количества субпопуляций лимфоцитов ($CD4^+$, $CD8^+$) — методом проточной цитометрии. Диагностики вирусных гепатитов проводили методом ИФА с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) [2].

Развитие гепатотоксичности на фоне противотуберкулезной терапии оценивали по динамике уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и общего билирубина, которые определяли регулярно на протяжении лечения ТБ в стационаре. Степень гепатотоксических реакций оценивали в соответствии со шкалой нежелательных клинических явлений, предложенной в Федеральных клинических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению ТБ у больных ВИЧ-инфекцией [18].

Исследование соответствует этическим нормам, применимым к ретроспективному анализу, где не освещаются данные по отдельным пациентам.

Статистический анализ проведен в системе Statistica for Windows v.9. Для статистической обработки материала использовали методы описательной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. При этом количественные данные рассчитывали в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего. Достоверность различий считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди наблюдаемых больных (ВИЧ+ТБ) большую часть составляли мужчины — 95 человек (69,3%). Средний возраст пациентов составил $37,4 \pm 0,71$ лет. На возрастную группу до 40 лет приходилось 71,5% больных. Доля работающих составила 11,7%. Инвалидность имели 20,4% больных. Туберкулез был выявлен впервые у 76 (55,5%) пациентов.

Половина больных (63 пациента, 45,9%) ранее находились в пенитенциарных учреждениях. У 84 (61,3%) больных имелись данные об употреблении внутривенных наркотиков, причем многие из них оставались активными наркопотребителями. Злоупотребляли алкогольными напитками 97 (70,8%) больных. Контакт с больными ТБ был отмечен у 56 (40,9%) больных. При этом наиболее часто контакт имел место в местах лишения свободы (40 пациентов, 71,4%).

Клиника ТБ зависит от стадии ВИЧ-инфекции. Относительно туберкулезного процесса в течении ВИЧ-инфекции выделяют два периода: период ранней ВИЧ-инфекции, что соответствует 2Б, 3, 4А стадиям (по классификации В.И. Покровского), и период поздней ВИЧ-инфекции, соответствующий 4Б, 4В, 5 стадиям [19].

Из литературных данных известно, что ТБ на ранних стадиях ВИЧ-инфекции протекает с поражением органов дыхания [9, 11]. Туберкулез в этот период представлял собой медленно развивающуюся, склонную к хронизации инфекцию. Единственным патогномичным признаком на ранних стадиях ВИЧ-инфекции являлась высокая частота вовлечения в воспалительный процесс внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ).

Течение ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции характеризуется высокой склонностью к генерализации процесса с поражением как органов дыхания, так и других систем организма, зачастую одновременным [12, 13]. В данной работе изолированное внелегочное поражение наблюдалось крайне редко (9,37%) (табл. 1).

При оценке иммунного статуса у коинфицированных больных (ВИЧ+ТБ) средний уровень $CD4$ -лимфоцитов крови был в 3–4 раза ниже нормы и составил $203 \pm 22,2$ кл/мкл.

Таблица 1. Структура генерализованного ТБ и поражения органов грудной клетки у коинфицированных больных ВИЧ+ТБ (n = 64)

Table 1. Structure of generalized TB and lesions of the chest organs in co-infected patients with HIV+TB (n = 64)

Варианты генерализованного ТБ Generalized TB variants	n	%	
Генерализованный ТБ + туберкулезное поражение легких Generalized TB + tuberculous lesions of the lungs	34	53,1	73,4
Генерализованный ТБ + туберкулезное поражение легких + ВГЛУ Generalized TB + TB lung+ hilar lymph nodes	13	20,3	
Генерализованный ТБ + ВГЛУ Generalized TB + hilar lymph nodes	11	17,2	
Генерализованный ТБ без поражения ОГК Generalized TB without damage to the chest	6	9,37	

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от выраженности иммуносупрессии. В первую вошли больные с туберкулезным поражением органов грудной клетки (ОГК) (n = 73), во вторую — пациенты с генерализованным туберкулезным процессом (n = 64).

Средний уровень CD4-лимфоцитов в крови у больных с генерализованным ТБ поражением составил $164 \pm 21,5$ кл/мкл (табл. 2) и был достоверно ниже ($p < 0,05$) показателя у больных

Таблица 2. Уровень CD4-лимфоцитов в крови в зависимости от формы туберкулезного процесса (n = 137)

Table 2. The level of CD4 lymphocytes in the blood depending on the form of tuberculosis process (n = 137)

Количество CD4-лимфоцитов, кл/мкл The number of CD4-lymphocytes, cells/ μ l	Генерализованный ТБ Generalized TB (n = 64)	ТБ органов грудной клетки TB of the chest (n = 73)
Среднее количество CD4-лимфоцитов The average number of CD4-lymphocytes	$164 \pm 21,5$	227 ± 22
	$p < 0,05$	
Менее 50, % Less than 50, %	39,1	21,9
51–199, %	26,6	26
200–349, %	18,7	19,2
350–499, %	6,25	19,2
500 и более, % 500 and more, %	9,37	13,7

с легочным процессом — 227 ± 22 кл/мкл, что подтверждает факт генерализации ТБ на фоне подавленного иммунитета при поздних стадиях ВИЧ-инфекции [5, 11, 13, 25].

Следовательно, наблюдается зависимость уровня CD4-лимфоцитов от формы туберкулезного процесса у коинфицированных больных. В 65,7% генерализация туберкулезного процесса происходит при количестве CD4-лимфоцитов в крови менее 200 кл/кл. При критически низком количестве CD4-лимфоцитов (50 кл/мкл и менее) в 2 раза чаще наблюдалось развитие генерализованного ТБ, чем ТБ органов грудной клетки (табл. 2).

На фоне прогрессирующего иммунодефицита ТБ принимает агрессивный характер с генерализацией процесса. Повышенная частота внелегочных локализаций ТБ у больных, инфицированных ВИЧ, объясняется недостаточностью иммунных реакций, не способных сдерживать гематогенную диссеминацию МБТ [5, 25].

В клинической картине у пациентов с генерализованными формами ТБ в 73,4% случаев имелось специфическое поражение легких. Другие сочетания генерализованного ТБ и туберкулезного поражения органов ОГК представлены в таблице 1. Изолированно генерализованный ТБ без поражения ОГК наблюдался в 9,37% случаев.

В 28 (48,3%) случаях у больных помимо ТБ ОГК находили специфический процесс одной внелегочной локализации, в 18 (31%) — поражение двух органов, в семи случаях (12,1%) — трех внелегочных локализаций. В остальных случаях генерализованный ТБ сопровождался множественным органом поражением.

У коинфицированных пациентов достоверно чаще преобладали внелегочные поражения лимфатических узлов [периферических лимфатических узлов (ПЛУ), внутрибрюшных лимфатических узлов (ВБЛУ), забрюшинных лимфатических узлов (ЗБЛУ)], центральной нервной системы (ЦНС), мочеполовой системы (МПС), селезенки, опорно-двигательного аппарата, кишечника, а также печени (рис. 1).

Высокая частота поражения органов лимфатической системы (75%) у больных ТБ, свидетельствует о преобладании лимфогенного этапа генерализации, предшествующего гематогенному (рис. 1).

Поражение ЦНС — наиболее частая и тяжелая для лечения локализация внелегочного ТБ. В работе наблюдалось 15 больных с поражением головного мозга. Доминировала картина менингоэнцефалита (рис. 2). В целом семиотика туберкулезного поражения головного мозга весьма вариабельна в виду способности возбудителя вызывать воспалительный процесс во всех тканевых структурах от сосудистого русла до мозго-

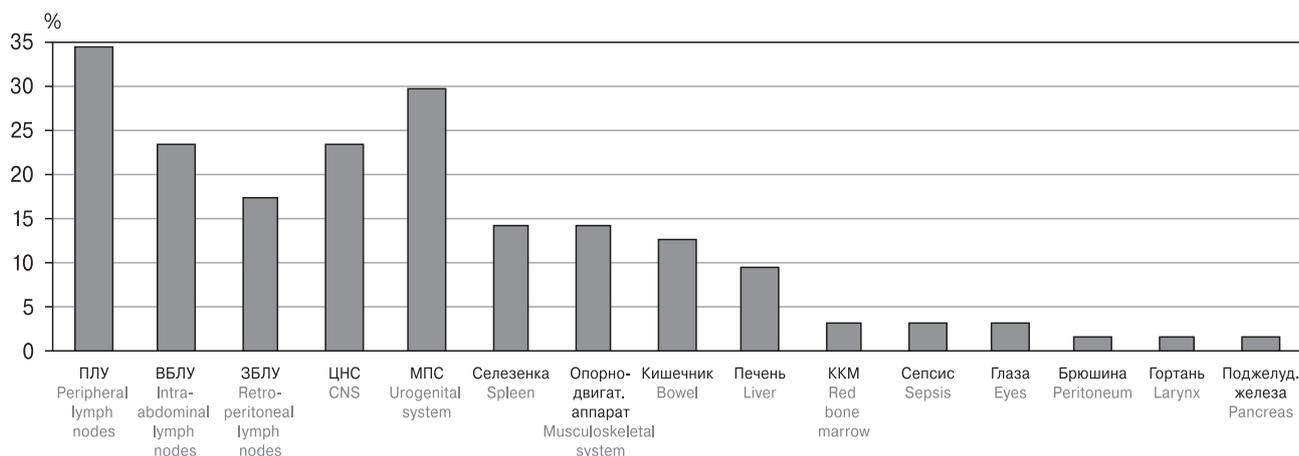


Рисунок 1. Структура внелегочных локализаций ТБ у ВИЧ-инфицированных больных (n = 64)

Figure 1. Structure of extrapulmonary TB localization in HIV-infected patients (n = 64)

вых оболочек и желудочков. Детальное описание радиологических изменений головного мозга и дифференциальной диагностики приведено Т.Н. Трофимовой и соавт. [17].

Отражением тяжести состояния таких пациентов является уровень летальности в этой группе, составляющий 33,3% (ТБ ЦНС наблюдался у 15 пациентов, в том числе у пяти зафиксирован летальных исход). Среднее количество CD4-лимфоцитов в крови составило $165 \pm 50,3$ кл/мкл.

Постановка диагноза ТБ МПС осуществлялась по данным лабораторного скрининга (микроскопическое, бактериологическое, молекулярно-генетическое исследование мочи). Среднее количество CD4-лимфоцитов в крови составило $168 \pm 64,7$ кл/мкл, летальность — 21% (ТБ МПС наблюдался у 19 пациентов, в том числе у четырех с летальным исходом).

Абдоминальный ТБ встречался в 39,1% случаев (у 25 пациентов) и представлял серьезную диагностическую трудность. Поражение селезенки клинически было заподозрено лишь у пяти больных, в других случаях (n = 4) было выявлено при аутопсии. Вовлечение печени клинически было заподозрено лишь у двух больных, в других случаях (n = 4) было выявлено посмертно. Другие варианты абдоминального ТБ (кишечника, брюшины и поджелудочной железы) выявлялись только при аутопсии. Среднее количество CD4-лимфоцитов в крови составило $171 \pm 45,4$ кл/мкл, летальность — 32% (8 пациентов из 25).

Поражения органов опорно-двигательной системы встречались относительно редко и регистрировались только у девяти (14,1%) больных, хотя являлись частой патологией у пациентов без ВИЧ-инфекции [7]. В пяти случаях имели место туберкулезные спондилиты, а у четырех больных было выявлено поражение тазобедренных и коленных суставов. Среднее

количество CD4-лимфоцитов в крови составило $103 \pm 83,4$ кл/мкл, летальность отсутствовала.

Туберкулез красного костного мозга (ККМ) — редкая локализация туберкулезного процесса, которая развивается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Этот вариант всегда сочетался с тяжелой анемией. Среднее количество CD4-лимфоцитов составляло 42 кл/мкл.

Туберкулез глаз также является очень редкой локализацией туберкулезного процесса, чаще выявляется в виде случайной клинической на-

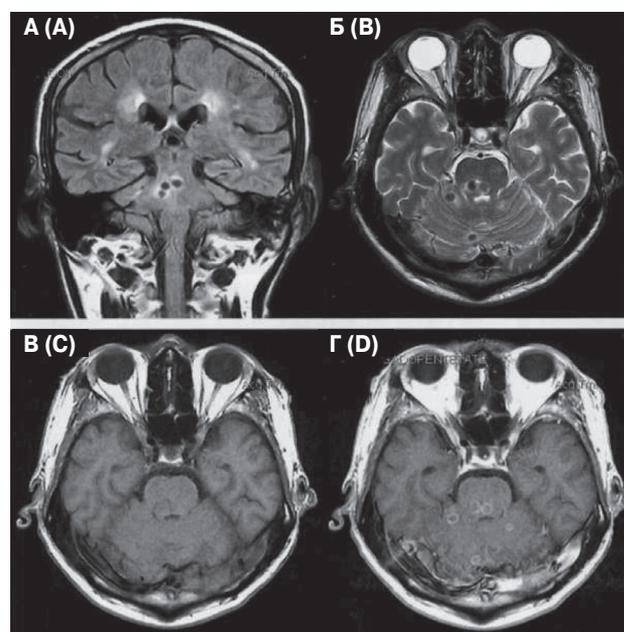


Рисунок 2. Туберкулезный менингоэнцефалит с очагами диссеминации в головном мозге. МРТ: А — T2-FLAIR; Б — T2-ВИ; В — T1-ВИ; Г — T1 после контрастирования [11]

Figure 2. Tuberculous meningoencephalitis with foci of dissemination in the brain. MRI: A — T2-FLAIR; B — T2-VI; C — T1-VI; D — T1 after contrast [11]

Таблица 3. Клиническая характеристика коинфицированных пациентов (ВИЧ+ТБ) (n = 137)

Table 3. Clinical characteristics of co-infected patients (HIV+TB) (n = 137)

	Генерализованный ТБ Generalized TB (n = 64)		ТБ органов грудной клетки Chest TB (n = 73)			
	n	%	n	%		
Стадия ВИЧ Stage of HIV						
4А	1	1,56	3	4,11		
4Б	10	15,6	54	73,9		
4В	53	82,8	16	21,9		
Длительность ВИЧ-инфекции The duration of HIV infection						
ВИЧ впервые HIV for the first time	7	10,9	7	9,59		
До 1 года Up to 1 year	4	6,25	4	5,48		
От 1 до 4 лет From 1 to 4 years	10	15,6	14	19,2		
От 5 до 9 лет From 5 to 9 years	19	29,7	27	36,9		
Более 10 лет More than 10 years	23	35,9			21	28,8
CD4-лимфоциты CD4-lymphocytes						
< 50	25	39,1	16	21,9		
50–199	17	26,6			19	26
200–349	12	18,7				
350–499	4	6,25	14	19,2		
500 и более 500 and more	6	9,37	10	13,7		
АРВТ Antiretroviral therapy						
Да/Yes	44	68,7	58	79,4		
Нет/No	20	31,2	15	20,5		
Сроки назначения АРВТ Terms of antiretroviral therapy						
До ТБ Before TB	19	43,2	21	36,2		
После ТБ After TB	25	56,8	37	63,8		
Длительность АРВТ Duration of antiretroviral therapy						
< 12 мес. Less than 12 months	25	56,8	42	72,4		
От 1 до 4 лет From 1 to 4 years	10	22,7	11	18,9		
5 и более лет 5 years or more	9	20,4	5	8,62		

ходки, так как не имеет выраженных клинических проявлений. В работе наблюдались 2 случая, которые протекали в виде хореоретинита. Среднее количество CD4-лимфоцитов составляло 459 ± 322 кл/мкл.

Туберкулезный сепсис развивался у пациентов с критически низким уровнем CD4-лимфоцитов (среднее количество CD4-лимфоцитов в крови составляло 42 кл/мкл).

Летальных исходов при ТБ ККМ, ТБ глаз и при туберкулезном сепсисе не наблюдалось.

Чаще всего пациенты с генерализованным ТБ имели 4В стадию заболевания (82,8%). В 68,7% случаев (44 из 64 больных) пациенты получали антиретровирусную терапию (АРВТ) (табл. 3).

Как видно из рисунка 3, генерализованный ТБ развивается у больных с уровнем CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл. У больных без существенных нарушений иммунного статуса частота генерализованного ТБ составляет 9,37%, в то время как у больных с резким снижением уровня CD4-лимфоцитов его частота возрастает в 4,5 раза, и регистрируется в 39,1% случаев.

В 65,6% случаев ТБ являлся оппортунистической инфекцией и развивался на фоне длительно существующей ВИЧ-инфекции с выраженными проявлениями иммунодефицита. Средняя давность наблюдения по ВИЧ-инфекции ко времени выявления генерализованного ТБ у таких пациентов составляла $6,7 \pm 0,8$ года (табл. 3). Несмотря на большое количество больных, имеющих длительно существующую ВИЧ-инфекцию, антиретровирусную терапию (АРВТ) им начинают проводить после выявления ТБ (56,8%), то есть на поздних стадиях основного заболевания.

Лечение генерализованного ТБ у ВИЧ-инфицированных является сложной проблемой. Показатель летальности ВИЧ-инфицированных с генерализованным ТБ существенно превышает таковой у ВИЧ-инфицированных больных с легочной локализацией туберкулезного процесса (табл. 4).

Однако присоединение к противотуберкулезной терапии АРВТ повышает эффективность лечения. В ходе работы установлено, что на фоне применения АРВТ у больных с генерализованным ТБ летальность снижается в 8 раз.

В диагностике ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией важным аспектом остается бактериологическая верификация диагноза. Ранее было отмечено, что по мере прогрессирования иммунодефицита уменьшается частота бактериовыделения. Подобная закономерность объяснялась малой склонностью к формированию полостей распада [23]. При этом высказывается мнение, что микроскопия мокроты является нечувствительным методом в диагностике ТБ у больных с ВИЧ-инфекцией [20].

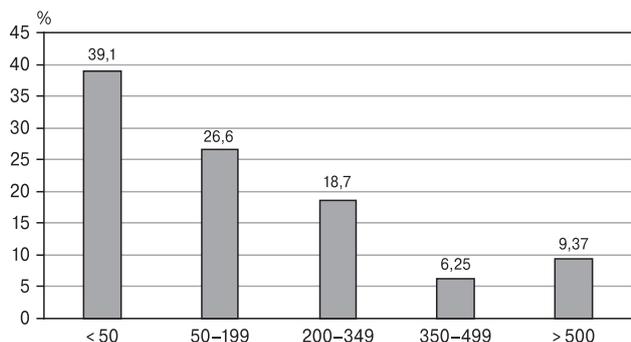


Рисунок 3. Частота внелегочных локализаций ТБ в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов (%)

Figure 3. The frequency of extrapulmonary TB localization depending on the level of CD4-lymphocytes (%)

В настоящем исследовании в общей группе больных ($n = 137$) бактериовыделение было выявлено у 85 (62%) больных, что во многом свидетельствует о массивности поражения легочной ткани и степени эпидемической опасности таких больных. Анализ частоты бактериовыделения в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов выявил определенные закономерности (рис. 4).

У больных с уровнем CD4-лимфоцитов более 500 кл/мкл бактериовыделение регистрировалось в 7,05% случаев. Возможно, подобный результат связан с малой выборкой пациентов в данной группе. У больных с более низкими значениями CD4-лимфоцитов при выявлении туберкулезного процесса регистрировали повышение частоты бактериовыделения. Однако у больных с наиболее выраженной иммуносупрессией (менее 50 кл/мкл) частота бактериовыделения составила 24,7%. Таким образом, прогрессия ВИЧ-инфекции ведет к возрастанию частоты бактериовыделения у ВИЧ-инфицированных

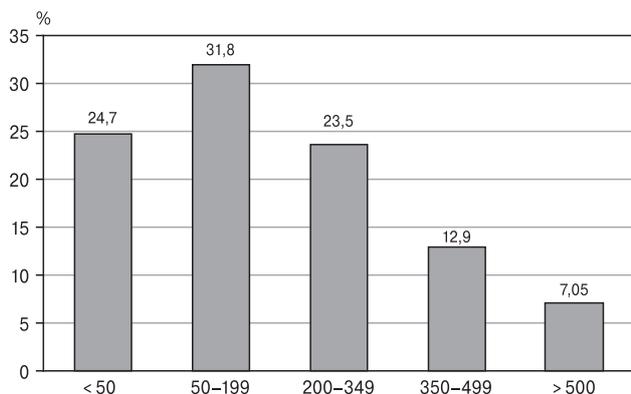


Рисунок 4. Частота бактериовыделения в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов у больных ВИЧ+ТБ ($n = 85$)

Figure 4. Frequency of bacteria-discharging depending on the level of CD4-lymphocytes in patients with HIV+TB ($n = 85$)

Таблица 4. Летальность у коинфицированных пациентов ВИЧ+ТБ ($n = 137$)

Table 4. Mortality in coinfecting HIV+TB patients ($n = 137$)

	Генерализованный ТБ Generalized TB ($n = 64$)	ТБ ОГК Chest TB ($n = 73$)
Летальность Mortality	9 (14,1%)	1 (1,37%)
Летальность на АРВТ Mortality in antiretroviral therapy	1 (1,56%)	1 (1,37%)
Летальность без АРВТ Mortality without antiretroviral therapy	8 (12,5)	–

больных ТБ, однако при выраженной иммуносупрессии она вновь снижается.

Важнейшей проблемой отечественной фтизиатрии является нарастание доли больных ТБ с лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя. Работами многих исследователей показано, что на фоне ВИЧ-инфекции лекарственная устойчивость МБТ регистрируется с частотой, достигающей чрезвычайно высокого уровня (56,1%) [10]. Множественная ЛУ МБТ регистрировалась у 77 (56,2%) больных с бактериологически подтвержденным ТБ. Частота устойчивости МБТ достоверно не коррелировала с пребыванием больных в местах лишения свободы (49,3% против 50,6%).

При анализе зависимости частоты ЛУ МБТ от количества CD4-лимфоцитов выявлено, что с увеличением иммуносупрессии увеличивается и частота ЛУ МБТ у пациентов ВИЧ+ТБ (рис. 5).

Лекарственная устойчивость МБТ является одной из основных проблем лечения больных с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции, влияющей

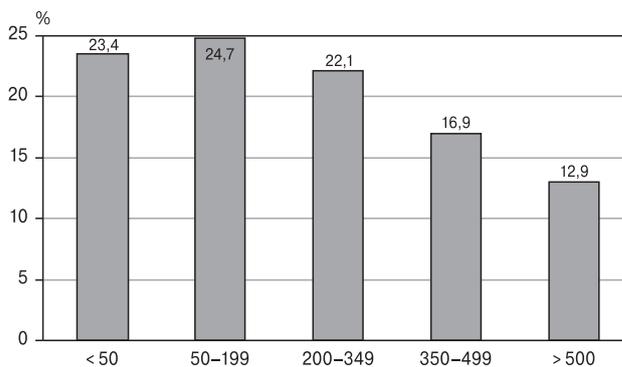


Рисунок 5. Частота лекарственной устойчивости МБТ и степень иммуносупрессии, оцененная по количеству CD4-лимфоцитов в крови у больных ВИЧ+ТБ ($n = 77$)

Figure 5. Hours of MBT drug resistance and the degree of immunosuppression estimated by the number of CD4 lymphocytes in the blood of HIV+TB patients ($n = 77$)

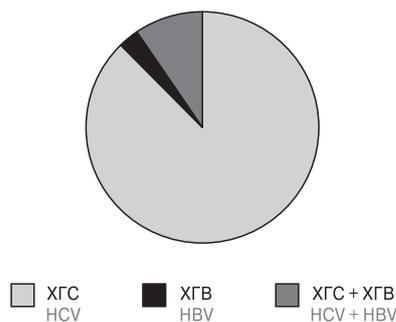


Рисунок 6. Этиологическая структура вирусного гепатита у больных ВИЧ+ТБ (n = 106)

Figure 6. Etiological structure of viral hepatitis in HIV+TB patients (n = 106)

на эффективность и существенно увеличивающей летальность. При проведении корреляционного анализа мы не обнаружили зависимости частоты генерализации ТБ от наличия ЛУ МБТ (46,7% против 53,2% при ТБ легких), а также не обнаружили зависимости частоты летальных исходов заболевания от наличия ЛУ МБТ (6,49% против 8,33% при отсутствии ЛУ МБТ).

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являлись вирусные гепатиты (ВГ), которые регистрировались у 106 больных (77,4%). В этиологической структуре ВГ превалировал вирусный гепатит С, как в моноформе (86,8%), так и в сочетании с вирусным гепатитом В (9,43%) (рис. 6).

Широкое распространение гемоконтактных ВГ у коинфицированных больных (ВИЧ+ТБ±ВГ) связано с социальными факторами. К ним относятся высокий уровень употребле-

Таблица 5. Социальные характеристики коинфицированных больных

Table 5. Social characteristics of coinfecting patients

Социальная характеристика Social characteristics	ВИЧ+ТБ+ВГ HIV+TB+viral hepatitis (n = 106)	ВИЧ+ТБ HIV+TB (n = 31)	Общая популяция больных Total population of patients (n = 137)
Возраст Age	37	38,9	37,4
Мужчины Man	72,6%	58,1%	69,3%
Неработающие Non-working	90,6%	80,6%	88,4%
ПИН в анамнеза Injecting drug user	77,3%	12,9%	61,3%
Злоупотребление алкоголем Alcohol misuse	71,7%	67,7%	70,8%
МЛС Convict	53,8%	19,3%	45,9%

ния пациентами наркотиков (77,3%), алкоголя (71,7%) и пребывание в местах заключения (53,8%) (табл. 5). Средний возраст больных с тремя коинфекциями составил 37±4 лет, среди наблюдаемых больных большую часть составляли мужчины 72,6%, удельный вес неработающих пациентов — 90,6% (табл. 5).

Анализ клинико-лабораторных проявлений ТБ у этих больных (ВИЧ+ТБ+ВГ) по сравнению с группой (ВИЧ+ТБ) показал, что клинические проявления были более выраженными у пациентов первой группы (табл. 6).

В группе ВИЧ+ТБ+ВГ в структуре ТБ несколько чаще выявлялось поражение ВГЛУ (табл. 7), наличие оппортунистических заболеваний и более низкое количество CD4-лимфоцитов на момент развития ТБ.

Разница в частоте бактериовыделения между двумя группами недостоверна.

Гемоконтактные ВГ у коинфицированных больных (ВИЧ+ТБ) представляют собой социальную и медицинскую проблему, так как наличие ВГ приводит к прогрессированию ТБ за счет вовлечения в туберкулезный процесс ВГЛУ, к развитию оппортунистических заболеваний вследствие более выраженного снижения CD4-лимфоцитов (табл. 7). Подобные выводы также были получены в ранее опубликованных работах [21].

По данным клинических наблюдений, частота токсического поражения печени при проведении противотуберкулезной терапии составляет от 25 до 80% [14]. Поэтому у многих специалистов возникают опасения в отношении применения противотуберкулезной терапии у ВИЧ-инфицированных, имеющих ВГ в анамнезе, связанные с переносимостью и риска развития нежелательных явлений со стороны печени. Информация по лекарственно-индуцированному поражению печени при проведении противотуберкулезной терапии противоречива.

В 2012 г. Канестри В.Г. и соавт. установили, что «при одновременном лечении ТБ и ВИЧ-инфекции переносимость препаратов значительно хуже, чем при изолированной противотуберкулезной терапии или АРВТ. ...В несколько раз увеличивается частота гепатотоксичности, гипербилирубинемии..., в связи с чем необходимость в замене или отмене препаратов возникает существенно чаще.» [6]. В 2014 г. по данным Мо Р. и соавт., частота гепатотоксических реакций в ходе противотуберкулезной терапии у больных ВИЧ-инфекцией составила 4,2% [22].

В 2016 г. появились работы показывающие, что в 15–30% случаев наблюдалось развитие гепатотоксических реакций, которые проявлялись в повышении уровня печеночных трансаминаз, изменении характеристик печени по результатам ультразвукового исследования [15].

Таблица 6. Структура туберкулезного поражения у коинфицированных больных

Table 6. The structure of tuberculous lesions from coinfecting patients

	ТБ органов грудной клетки TB of the chest	Генерализованный ТБ Generalized TB	Летальность Mortality
ВИЧ+ТБ+ВГ (n = 106) HIV+TB+viral hepatitis (n = 106)	52 (49,1%)	54 (50,9%)	7,55%
ВИЧ+ТБ (n = 31) HIV+TB (n = 31)	21 (67,7%)	10 (32,2%)	3,22%

В 2017 г. в работе С. Sekagya-Wiltshire и соавт. отмечено, что связи между концентрациями рифампицина в крови и развитием гепатотоксических реакций в ходе противотуберкулезной терапии у больных ВИЧ-инфекцией установлено не было [24].

Таким образом, изучение вопроса развития гепатотоксичности при использовании противотуберкулезных препаратов в терапии у коинфицированных больных остается актуальным.

В данной работе на старте противотуберкулезной терапии средние значения печеночных ферментов у коинфицированных больных ВИЧ+ТБ±ВГ составили: АЛТ — 37,1±2,6 МЕ/л; АСТ — 32,9±3,8 МЕ/л. На фоне проводимой терапии средние значения постепенно снижались, достигнув к окончанию терапии 32,9±4,1 и 30,2±3,9 МЕ/л для АЛТ и АСТ соответственно (табл. 8).

Уровень билирубина у коинфицированных больных ВИЧ+ТБ±ВГ находился в пределах нормальных значений на всем протяжении терапии, без достоверных его изменений.

Зная о гепатотоксическом действии противотуберкулезных препаратов, предполагалось, что с увеличением сроков приема противотуберкулезных препаратов должна была увеличиться доля больных с гепатотоксичностью. Однако к концу 1 месяца приема противотуберкулезных препаратов было отмечено уменьшение доли больных с отклонением уровня АЛТ от нормы (до 18,9%). В дальнейшем доля больных с повышенным уровнем АЛТ продолжала неуклонно снижаться. К окончанию курса противотуберкулезной терапии частота отклонений АЛТ от нормы была минимальной и составляла 15,3% (табл. 8).

Для уточнения влияния ВГ на развитие гепатотоксичности у коинфицированных больных (ВИЧ+ТБ) при проведении противотуберкулезной терапии, был проведен анализ динамики уровня АЛТ у больных с ВГ и без него. На старте противотуберкулезной терапии у больных с ВГ уровень АЛТ в пределах нормы регистрировался чаще (82,1% против 77,4%, $p > 0,05$). Также отмечалась более низкая регистрация гепатотоксичности I степени (табл. 9). Однако на фоне противотуберкулезной терапии наблюдалась

Таблица 7. Зависимость некоторых клинических характеристик от наличия у коинфицированных ВИЧ+ТБ гемоконтактных вирусных гепатитов

Table 7. Dependence of some clinical characteristics on the presence of hemocontact viral hepatitis in co-infected HIV+TB

	ВИЧ+ТБ+ВГ HIV+TB+viral hepatitis (n = 106)	ВИЧ+ТБ HIV+TB (n = 31)
Бактериовыделение The bacterial excretion	64 (60,4%)	21 (67,7%)
	$p > 0,05$	
Вовлечение ВГЛУ Involvement of intra-thoracic lymph nodes	27 (25,5%)	5 (16,1%)
	$p > 0,05$	
CD4-лимфоциты CD4-lymphocytes	189±22	238±47
	$p > 0,05$	
Опportunистические заболевания Opportunistic disease	17 (16%)	4 (12,9%)
	$p > 0,05$	

Таблица 8. Уровень печеночных ферментов у коинфицированных больных ВИЧ+ТБ±ВГ (n = 137) на фоне противотуберкулезной терапии

Table 8. The level of liver enzymes in co-infected patients with HIV+TB±viral hepatitis (n = 137) on the background of anti-tuberculosis therapy

	АЛТ Alanine aminotransferase		АСТ Aspartate aminotransferase	
	до before	после after	до before	после after
Норма (N) Norm (N)	81%	84,7%	75,2%	80,3%
1,25–2,5 N	15,3%	11,7%	19,7%	16%
2,6–5 N	3,65%	3,65%	4,38%	3,65%
5,1–10 N	–	–	0,73%	–
Более 10 N More than 10 N	–	–	–	–
Среднее значение Average value	37,1±2,6	32,9±4,1	32,9±3,8	30,2±3,9

Таблица 9. Уровень печеночных ферментов у коинфицированных больных ВИЧ+ТБ и ВИЧ+ТБ+ВГ на фоне противотуберкулезной терапии

Table 9. The level of liver enzymes in co-infected patients with HIV+TB and HIV+TB+VH on the background of anti-tuberculosis therapy

	ВИЧ+ТБ HIV+TB (n = 31)		ВИЧ+ТБ+ВГ HIV+TB+viral hepatitis (n = 106)	
	АЛТ Alanine aminotransferase		АЛТ Alanine aminotransferase	
	до before	после after	до before	после after
Норма (N) Norm (N)	77,4%	87,1%	82,1%	83,9%
1,25–2,5 N	19,3%	9,68%	14,1%	12,3%
2,6–5 N	3,22%	3,22%	3,77%	3,87%
5,1–10 N	–	–	–	–
Более 10 N More than 10 N	–	–	–	–

менее выраженная тенденция к восстановлению уровня АЛТ в сравнении с группой больных без ВГ (табл. 9).

Анализ динамики уровня АЛТ показал, что до начала противотуберкулезной терапии у пациентов наблюдались более высокие значения АЛТ (табл. 9). Вероятно, это связано с наличием в печени специфического туберкулезного

воспалительного процесса и/или воздействием токсинов микобактерий и циркулирующих провоспалительных биологически активных веществ. Подтверждением данных предположений может служить снижение АЛТ на фоне противотуберкулезной терапии.

С клинической точки зрения имеет значение развитие гепатотоксичности III–IV степени, при выявлении которой необходимо прерывать лечение и проводить гепатопротективную терапию. Наиболее часто наблюдалось повышение уровня АЛТ, соответствующее I–II степени гепатотоксичности. Данные изменения не являются клинически значимыми и не влияют на тактику лечения ТБ и ВИЧ-инфекции.

Интенсивная лекарственная нагрузка комбинацией противотуберкулезными препаратами и АРВТ считается потенциально рискованной с точки зрения развития гепатотоксичности. В связи с этим проведен сравнительный анализ уровня АЛТ получавших и не получавших АРВТ в период приема противотуберкулезных препаратов.

Уровень АЛТ у больных, получавших комбинированное лечение, был более высоким, чем у больных, принимавших только противотуберкулезные препараты, однако достоверно значения не различались (табл. 10). III и IV степень гепатотоксичности у пациентов, получавших комбинацию противотуберкулезной терапии и АРВТ, за период наблюдения не были зарегистрированы.

Таким образом, анализ потенциально отягощающих факторов риска развития гепато-

Таблица 10. Уровень печеночных ферментов у коинфицированных больных ВИЧ+ТБ и ВИЧ+ТБ+ВГ на фоне противотуберкулезной терапии в зависимости от приема АРВТ

Table 10. The level of liver enzymes in co-infected patients with HIV+TB and HIV+TB+viral hepatitis on the background of anti-tuberculosis therapy, depending on the reception of art

	ВИЧ+ТБ (n = 31) HIV+TB (n = 31)			ВИЧ+ТБ+ВГ (n = 106) HIV+TB+viral hepatitis (n = 106)		
	АЛТ Alanine aminotransferase			АЛТ Alanine aminotransferase		
	до before	АРВТ– antiretroviral therapy– (n = 7)	АРВТ+ antiretroviral therapy+ (n = 24)	до before	АРВТ– antiretroviral therapy– (n = 28)	АРВТ+ antiretroviral therapy+ (n = 78)
		после after	после after		после after	после after
Норма (N) Norm (N)	77,4%	71,4%	91,6%	82,1%	67,8%	84,6%
1,25–2,5 N	19,3%	14,3%	8,33%	14,1%	25%	10,2%
2,6–5 N	3,22%	14,3%	–	3,77%	7,14%	5,13%
5,1–10 N	–	–	–	–	–	–
Более 10 N More than 10 N	–	–	–	–	–	–

токсичности (ВГ, комбинированное лечение противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами) не выявил дополнительного негативного их воздействия на функциональное состояние печени у больных. Применение комплексного лечения противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами у коинфицированных больных (ВИЧ+ТБ±ВГ) является безопасным и не сопровождается высокой частотой развития гепатотоксических реакций.

Заключение

Среди коинфицированных больных преобладают (88,3%) социально-дезадаптированные молодые лица, имеющие опыт применения внутривенных наркотических веществ (61,3%), злоупотребляющие алкоголем (70,8%). Практически половина коинфицированных больных (45,9%) ранее находились в пенитенциарных учреждениях. Контакт с больными ТБ был выявлен у 40,9% больных, при этом наиболее часто это происходило в местах лишения свободы.

Средний уровень CD4-лимфоцитов у больных генерализованным ТБ составил $164 \pm 21,5$ кл/мкл и был значительно ниже уровня CD4-лимфоцитов у больных с легочным процессом.

У 73,4% больных, имеющих генерализованный ТБ, наблюдались специфические поражения легких.

У коинфицированных больных в 56,8% случаев АРВТ была начата после выявления туберкулезного процесса, несмотря на то что данные пациенты имели длительный срок ВИЧ-

инфицирования. Этот факт указывает на позднее начало АРВТ.

Лечение генерализованного ТБ у коинфицированных больных является трудно решаемой проблемой. Показатель летальности у больных генерализованной формой туберкулезного процесса существенно превышает данный показатель у больных с легочной локализацией. Присоединение АРВТ к противотуберкулезной терапии в 8 раз снижает летальность в группе генерализованного ТБ.

Прогрессия ВИЧ-инфекции ведет к возрастанию частоты бактериовыделения, однако при выраженной иммуносупрессии (50 и менее клеток) частота бактериовыделения вновь снижается.

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у коинфицированных больных являются ВГ. В этиологической структуре преобладает ВГС, как в моноформе (86,8%), так и в сочетании с ВГВ (9,43%). Его наличие приводит к прогрессированию ТБ за счет вовлечения в туберкулезный процесс ВГЛУ, и к развитию оппортунистических заболеваний вследствие выраженного снижения CD4-лимфоцитов.

Анализ потенциально отягощающих факторов риска развития гепатотоксичности (ВГ, комбинированное лечение противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами) не выявил дополнительного негативного их воздействия на функциональное состояние печени у больных. Применение комплексного лечения противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами у коинфицированных больных является безопасным и не сопровождается высокой частотой развития гепатотоксических реакций.

Список литературы/References

1. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н., Степанова Е.В., Пантелеев А.М., Леонова О.Н., Бузунова С.А., Коновалова Н.В., Миличкина А.М., Тотолян А.А. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, № 3. С. 9–25. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N., Stepanova E.V., Panteleev A.M., Leonova O.N., Buzunova S.A., Konovalova N.V., Milichkina A.M., Totolian A.A. Comorbid and severe forms of HIV infection in Russia. *VICH-infekcija i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppression*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 9–25. doi: 10.22328/2077-9828-2016-8-3-9-25 (In Russ.)]
2. Вирус иммунодефицита человека — медицина / Под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. 752 с. [Human immunodeficiency virus-medicine. Ed. by N.A. Belyakov, A.G. Rakhmanova. *SPb.: Baltic Medical Educational Center*, 2010. 752 p. (In Russ.)]
3. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания: Медицинский тематический архив. Под ред. Н.А. Белякова, В.В. Рассохина, Е.В. Степановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. № 8. 368 с. [HIV infection, secondary and concomitant diseases: medical thematic archive. Ed. by N.A. Belyakov, V.V. Rassokhin, E.V. Stepanova. *SPb.: Baltic Medical Educational Center*, 2014, no. 8. 368 p. (In Russ.)]
4. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2018 г. (справка). М.: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2018. [HIV infection in the Russian Federation in 2018 (reference). Moscow: *Federal Scientific and Methodological Center for Prevention and Control of AIDS of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор*, 2018. (In Russ.)]
5. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зимина В.Н., Флигиль Д.М. Сочетанные ВИЧ-ассоциированные инфекции легких — особенности морфологической верификации и дифференциальной диагностики // Клиническая и экспериментальная морфология. 2012. Т. 1, № 1. С. 21–25. [Zyuzya Yu.R., Parkhomenko Yu.G., Zimina V.N., Fligil D.M. Combined HIV-associated lung infections — features of morphological verification and differential diagnosis. *Klinicheskaja i jeksperimental'naja morfologija = Clinical and Experimental Morphology*, 2012, vol. 1, no. 1, pp. 21–25. (In Russ.)]

6. Канестри В.Г., Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Батыров Ф.А., Попова А.А., Васильева И.А. Сочетанная терапия ВИЧ-инфекции и туберкулеза: анализ безопасности и переносимости // Инфекционные болезни. 2012. Т. 10, № 3. С. 5–9. [Kanestri V.G., Zimina V.N., Kravchenko A.V., Batyrov F.A., Popov A.A., Vasilyeva I.A. Concomitant treatment of HIV and tuberculosis: analysis of safety and tolerability. *Infekcionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2012, vol. 10, no. 3, pp. 5–9. (In Russ.)]
7. Картавых А.А., Борисов С.Е., Матвеева М.В., Белиловский Е.М. Туберкулез внелегочных локализаций по данным персональных регистров впервые выявленных больных // Туберкулез и болезни легких. 2009. № 10. С. 17–26. [Kartavykh A.A., Borisov S.E., Matveeva M.V., Belilovsky E.M. Tuberculosis of extrapulmonary localizations according to personal registers of the first revealed patients. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, no. 10, pp. 17–26. (In Russ.)]
8. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Беляков Н.А. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 1. С. 55–64. [Leonova O.N., Stepanova E.V., Belyakov N.A. Severe and comorbid conditions in patients with HIV infection: analysis of adverse outcomes. *VICH-infekcija i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppression*, 2017, vol. 9, no. 1, pp. 55–64. doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-1-55-64 (In Russ.)]
9. Нечаев В.В., Иванов А.К., Пантелеев А.М. Социально-значимые инфекции: Монография; в 2-х частях. Часть. 2. СПб.: ООО «Береста», 2011. 320 с. [Nechaev V.V., Ivanov A.K., Panteleev M.A. Socially significant infections: Monograph in 2 parts. Part 2. *St. Petersburg: LLC "Beresta", 2011. 320 p. (In Russ.)]*
10. Пантелеев А.М. Бактериовыделение и лекарственная устойчивость МБТ при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных людей в Санкт-Петербурге // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011. Т. 3, № 2. С. 57–61. [Panteleev A.M. Bacterial release and drug resistance of MBT in tuberculosis in HIV-infected people in St. Petersburg. *VICH-infekcija i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppression*, 2011, vol. 3, no. 2, pp. 57–61. (In Russ.)]
11. Пантелеев А.М. Туберкулез органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2010. Т. 2, № 1. С. 16–22. [Panteleev A.M. Respiratory tuberculosis in patients with HIV infection. *VICH-infekcija i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppression*, 2010, vol. 2, no. 1, pp. 16–22. (In Russ.)]
12. Пантелеев А.М., Савина Т.А., Супрун Т.Ю. Внелегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2007. Т. 84, № 7. С. 16–19. [Panteleev A.M., Savina T.A., Suprun T.Y. Extrapulmonary tuberculosis in HIV-infected persons. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkih = Problems of Tuberculosis and Lung Disease*, 2007, vol. 84, no. 7, pp. 16–19. (In Russ.)]
13. Скопин М.С., Батыров Ф.А., Корнилова З.Х. Распространенность туберкулеза органов брюшной полости и особенности его выявления // Проблемы туберкулеза, 2007, Т. 84, № 1. С. 22–26. [Skopin M.S., Batyrov F.A., Kornilova Z.Kh. Prevalence of tuberculosis of the abdominal cavity and features of its detection. *Problemy tuberkuleza = Problems of tuberculosis*, 2007, vol. 84, no. 1, pp. 22–26. (In Russ.)]
14. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94, № 5. С. 42–45. [Stepanova N.A., Streltsova E.N., Galimzyanov H.M., Kantemirova B.I. Undesirable adverse reactions to anti-tuberculosis drugs of the main series. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Disease*, 2016, vol. 94, no. 5, pp. 42–45. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-5-42-45 (In Russ.)]
15. Сукач М.Н. Факторы риска гепатотоксичности при проведении противотуберкулезного лечения у больных, коинфицированных ВИЧ и хроническим гепатитом С // Клиническая инфектология и паразитология. 2016. № 4. С. 449–458. [Sukach M.N. Risk factors of hepatotoxicity during TB treatment in patients coinfecting with HIV and chronic hepatitis C. *Klinicheskaja infektologija i parazitologija = Clinical Infectology and Parasitology*, 2016, no. 4, pp. 449–458. (In Russ.)]
16. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения. Под ред. С.А. Стерликова. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017. 52 с. [TB/HIV in the Russian Federation. Epidemiology, clinical manifestations and results of treatment. Ed. by S.A. Sterlikova. *Moscow: Central Research Institute of Organization and Reformatization of Health*, 2017. 52 p. (In Russ.)]
17. Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В. Радиология и ВИЧ-инфекция. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2017. 352 с. [Trofimova T.N., Belyakov N.A., Rassokhin V.V. Radiology and HIV infection. *St. Petersburg: Baltic Medical Education Center*, 2017. 352 p. (In Russ.)]
18. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М.: Российское общество фтизиатров, 2016. 42 с. [Federal clinical recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection. *Moscow: Russian Society of Phthisiologists*, 2016. 42 p. (In Russ.)]
19. Фролова О.П., Кравченко А.В., Юрин О.Г. Определение стадии ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом // Инфекционные болезни. 2009. № 4. С. 70–74. [Frolova O. P., Kravchenko A. V., Yurin O. G. determination of the stage of HIV infection in patients with tuberculosis. *Infekcionnye bolezni = Infectious Disease*, 2009, no. 4, pp. 70–74. (In Russ.)]
20. Hassim S., Shaw P.A., Sangweni P., Malan L., Ntshani E., Mathibedi M.J., Stubbs N., Metcalf J.A., Eckes R., Masur H., Komati S. Detection of a substantial rate of multidrug-resistant tuberculosis in an HIV- infected population in South Africa by active monitoring of sputum samples. *Clin. Inf. Dis.*, 2010, vol. 50, iss. 7, pp. 1053–1059. doi: 10.1086/651119
21. Marks K.M., Petrovic L.M., Talal A.N., Murray M.P., Gulick R.M., Glesby M.J. Histological Findings and clinical characteristics associated with Hepatic steatosis in Patients coinfecting with HIV and Hepatitis C viruses. *J. Infect. Dis.*, 2005, vol. 192, no. 11, pp. 1943–1949.
22. Mo P., Zhu Q., Teter C., Yang R., Deng L., Yan Y., Chen J., Zeng J., Gui X. Prevalence, drug-induced hepatotoxicity, and mortality among patients multi-infected with HIV, tuberculosis, and hepatitis virus. *Int. J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 28, pp. 95–100. doi: 10.1016/j.ijid.2014.06.020
23. Ngowi B.J., Mfinanga S.G., Bruun J.N., Morkve O. Pulmonary tuberculosis among people living with HIV/AIDS attending care and treatment in rural northern Tanzania. *BMC Public Health*, 2008, vol. 30, no. 8: 341. doi: 10.1186/1471-2458-8-341

24. Sekagya-Wiltshire C., von Braun A., Scherrer A.U., Manabe Y.C., Buzibye A., Muller D., Ledergerber B., Gutteck U., Corti N., Kambugu A., Byakika-Kibwika P., Lamorde M., Castelnovo B., Fehr J., Kanya M.R. Anti-TB drug concentrations and drug-associated toxicities among TB/HIV-coinfected patients. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017, vol. 72, iss. 4, pp. 1172–1177. doi: 10.1093/jac/dkw534
25. Sharma S.K., Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J. Med. Res.*, 2004, vol. 120, pp. 316–353.
26. Toosi Z., Wu M., Islam N., Teixeira-Johnson L., Heal R., Aung H. Transactivation of human immunodeficiency virus-1 in T-cells by Mycobacterium tuberculosis-infected mononuclear phagocytes. *J. Lab. Clin. Med.*, 2004, vol. 144, pp. 108–115.

Авторы:

Азовцева О.В., к.м.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия;

Пантелеев А.М., д.м.н., профессор кафедры социально значимых инфекций ФГБУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Карпов А.В., д.м.н., профессор кафедры специализированной терапии ФГБОУ ВО Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия;

Архипов Г.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия;

Вебер В.Р., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия;

Беляков Н.А., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой социально значимых инфекций ФГБУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; руководитель Северо-Западного Окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Архипова Е.И., д.м.н., профессор кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия.

Authors:

Azovtseva O.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and Infectious Diseases, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Velikiy Novgorod, Russian Federation;

Panteleev A.M., PhD, MD (Medicine), Professor of the Department of Socially Significant Infections Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Karpov A.V., PhD, MD (Medicine), Professor of the Department of Specialized Therapy of the Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Velikiy Novgorod, Russian Federation;

Arhipov G.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Microbiology, Immunology and Infectious Diseases of the Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Velikiy Novgorod, Russian Federation;

Veber V.R., RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Internal Diseases of the Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Velikiy Novgorod, Russian Federation;

Belyakov N.A., RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Socially Significant Infections, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; Head of the Northwest Regional AIDS Prevention and Control Centre, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

Arhipova E.I., PhD, MD (Medicine), Professor of the Department of Microbiology, Immunology and Infectious Diseases of the Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Velikiy Novgorod, Russian Federation.