

*На правах рукописи*

**ЗИМИНА ВЕРА НИКОЛАЕВНА**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ПРИ  
РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ИММУНОСУПРЕССИИ**

14.01.16 – Фтизиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2012

Работа выполнена в ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Российской академии медицинских наук и ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница №7 Департамента здравоохранения г. Москвы».

**Научные консультанты:**

Доктор мед. наук, профессор, Васильева Ирина Анатольевна.

Доктор мед. наук, профессор, Батыров Фарит Ахатович.

**Официальные оппоненты:**

Свистунова Анна Семеновна, доктор мед. наук, профессор кафедры фтизиарики ГБОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования Минздравсоцразвития России.

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор мед. наук, профессор заведующий кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».

Максимов Семен Леонидович, доктор мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития России.

Выражаю благодарность профессору А.В. Кравченко за научную консультацию главы по сочетанной терапии туберкулеза и ВИЧ-инфекции

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО "Ярославская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития России.

Защита состоится 19 июня 2012 г. в 11<sup>00</sup> на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 в учреждении ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН, по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНИИТ РАМН (107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2)

Автореферат разослан «\_\_» марта 2012 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Фирсова Вера Аркадьевна

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** ВИЧ-инфекция на стадии глубокого иммунодефицита - самый мощный фактор для прогрессирования латентной инфекции туберкулеза в заболевание. В странах Южной Африки, Восточной Европы и Российской Федерации 30-75% больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (4Б-В, 5) заболевают туберкулезом, а смертность у них достигает 65% (Кравченко А.В. и соавт., 1996; Пантелеев А.М. и соавт., 2007; Фролова О.П. и соавт., 2009; Kaplan J. E. et al., 1996; Thwe M. et al., 2008; Trans R. et al., 2009; Kittikraisak W. et al., 2009; UNAIDS 2010). Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации продолжает ухудшаться. На 31 декабря 2010 г. зарегистрировано 588 616 российских граждан, у которых выявлены антитела к ВИЧ. Среди больных ВИЧ-инфекцией растет число лиц, у которых развиваются поздние стадии болезни. Это приводит к росту заболеваемости туберкулезом среди больных с выраженным иммунодефицитом: к 2011 г. заболеваемость сочетанной инфекцией выросла более чем в 18 раз по сравнению с 2001г. (с 576 в 2001 до 10617 случаев в 2010 г.).

Сочетанная инфекция является актуальной проблемой для общественного здравоохранения так как в эпидемический процесс вовлечены преимущественно люди молодого трудоспособного возраста.

В отличие от большинства вторичных заболеваний, возникающих при выраженном иммунодефиците, туберкулез может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции и при любом количестве CD4+лимфоцитов (Фролова О.П., 1998; Батыров Ф.А., 2006; Пантелеев А.М., 2010; Duncanson F. P. et al., 1986; Kenneth G., 1995; Hsieh S. M et al., 1996; Murray J. et al., 1999). Однако в настоящее время остается открытым вопрос о критериях, которые являются значимыми в вопросе трактовки туберкулеза как вторичного заболевания на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции и которые позволяют установить позднюю стадию ВИЧ-инфекции.

Проведенные к настоящему времени исследования показывают, что ВИЧ-инфекция и туберкулез имеют эпидемиологическую и патогенетическую общность, оказывая взаимоусугубляющее патологическое воздействие на макроорганизм, изменяя морфологию туберкулезного воспаления (Пархоменко Ю.Г. 2008, 2010; 2011; Михайловский А.М. 2010; Цинзерлинг В.А. 2009). На сегодняшний день в литературе имеются лишь единичные работы, посвященные изучению информативности исследования операционно-биопсийного материала у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии. Остается открытым вопрос о диагностических подходах и оптимальном алгоритме дифференциальной диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от исходного количества CD4+лимфоцитов.

Сведения об обнаружении возбудителя туберкулеза в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией носят противоречивый характер. Некоторые ученые считают, что бактериовыделение при туберкулезе на поздних стадиях ВИЧ-инфекции регистрируется реже и колеблется в диапазоне от 17,4% до 36,3% (Фролова

О.П. и соавт., 2002; Алексеева Л.П., 2008; Champ M. E. Et al., 1993; Hsieh S. M. Et al., 1996; Vouza E. et al., 1993). По мнению других исследователей, бактериовыделение у больных ВИЧ-инфекцией при иммунодефиците встречается даже чаще, чем у ВИЧ-негативных пациентов (Пантелеев А. М., 2010; Загдын З. М. и соавт., 2010; Smith R. L. et al., 1994; Prego V. et al., 1999). В научной литературе недостаточно данных о распространенности первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ среди больных ВИЧ-инфекцией. Не в полной мере изучена роль обнаружения генетического материала микобактерий в обследовании больного ВИЧ-инфекцией при подозрении на туберкулез.

Данные об эффективности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией носят противоречивый характер, так как группы больных, представленные в большинстве исследований, разнородны по исходному количеству CD4+лимфоцитов. Не удалось найти работ, посвященных эффективности комплексного лечения туберкулеза (этиотропного и хирургического), а также туберкулеза и ВИЧ-инфекции в сочетании с другими вторичными заболеваниями. До настоящего времени недостаточно изучены вопросы иммунологической эффективности и переносимости сочетанной противотуберкулезной (ПТТ) и антиретровирусной терапии (АРВТ), дискутируется вопрос о необходимости назначения АРВТ у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией при количестве CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл.

Таким образом, в проблеме, связанной с диагностикой и лечением сочетанного течения ВИЧ-инфекции и туберкулеза, в мире существует много неразработанных вопросов, нуждающихся в дальнейших исследованиях.

**Цель исследования.** Повышение эффективности диагностики и лечения впервые выявленного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией путем изучения клинико-рентгенологических, бактериологических и морфологических проявлений туберкулеза в зависимости от степени иммуносупрессии и разработка оптимальных подходов к диагностике и лечению.

**Задачи исследования.**

1. Изучить особенности клинико-рентгенологических проявлений туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии.
2. Провести сравнительный анализ частоты бактериовыделения и характера лекарственной чувствительности МБТ у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции.
3. Определить роль метода ПЦР в диагностике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.
4. Изучить патоморфологические особенности туберкулезного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии по данным операционно-биопсийного материала и аутопсий.

5. Изучить особенности течения туберкулеза с поражением множественных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии и объема специфического поражения.

6. Оценить эффективность химиотерапии туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии.

7. Оценить эффективность лечения туберкулеза при его сочетании с другими вторичными заболеваниями у больных ВИЧ-инфекцией.

8. Оценить безопасность, переносимость и иммунологическую эффективность сочетанной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии.

9. Изучить частоту и сроки возникновения воспалительного синдрома восстановления иммунной системы у больных ВИЧ-инфекцией на фоне АРВТ и оценить прогноз течения туберкулеза при его развитии.

10. Разработать алгоритмы диагностики и лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии.

#### **Научная новизна.**

В данном исследовании впервые во фтизиатрической практике:

определены основные клинические, рентгенологические, лабораторные и морфологические критерии диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии;

изучен спектр первичной лекарственной устойчивости МБТ у больных ВИЧ/ТБ. Выявлено, что частота обнаружения МЛУ МБТ у больных ВИЧ-инфекцией зависит от степени иммуносупрессии;

показана клиническая значимость метода ПЦР в верификации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией;

определены основные предикторы летального исхода у больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/ТБ);

выявлено, что эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией зависит от степени иммуносупрессии;

изучены безопасность и переносимость комбинированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии, позволяющие прогнозировать развитие нежелательных явлений;

разработан алгоритм диагностического обследования при подозрении на туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии;

разработаны научно-обоснованные подходы к назначению этиотропной терапии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в зависимости от исходного количества CD4+лимфоцитов.

#### **Практическая значимость.**

Разработан диагностический алгоритм для больных ВИЧ-инфекцией с различной степенью иммуносупрессии при подозрении на туберкулез органов дыхания.

Определен лабораторный критерий (снижение количества CD4+лимфоцитов менее 350 клеток/мкл), при котором развитие туберкулеза можно расценивать как вторичное заболевание (СПИД-индикаторное). Это позволит объективно оценивать эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности туберкулеза и смертности от него у больных ВИЧ-инфекцией.

Показано, что применение ПЦР-диагностики позволило повысить частоту выявления микобактерий туберкулеза в диагностическом материале на 25,9%.

По результатам изучения эффективности и переносимости сочетанной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии определены подходы к выбору терапевтической тактики у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Клинико-рентгенологические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией зависят от степени иммуносупрессии, при этом ВИЧ-инфекция не оказывает влияния на течение туберкулеза у больных с количеством CD4+лимфоцитов более 500 клеток/мкл.

2. Частота первичной МЛУ МБТ у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией зависит от степени иммуносупрессии и чаще регистрируется у больных при исходном количестве CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл.

3. Характер морфологических изменений при туберкулезе у больных ВИЧ-инфекцией зависит от степени иммуносупрессии, и при количестве CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл необходима углубленная морфологическая диагностика.

4. Темпы купирования интоксикационного синдрома, прекращения бактериовыделения и регрессии специфических изменений в легочной ткани у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией зависят от степени иммуносупрессии.

5. Эффективное лечение туберкулеза у пациентов с умеренно выраженным иммунодефицитом ( $CD4 > 350$  клеток/мкл) приводит к увеличению количества CD4+лимфоцитов у большинства больных без применения анитретровирусной терапии.

6. Применение сочетанной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии сопровождается существенным увеличением частоты развития побочных эффектов лекарственных препаратов.

7. Наличие вторичных заболеваний не увеличивает вероятность летального исхода у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией при условии их своевременной диагностики и адекватной этиотропной терапии.

#### **Внедрение результатов исследования.**

Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница №7 Департамента здравоохранения г. Москвы» и Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, а также используются на сертификационных циклах последипломного образования ФГБУ «ЦНИИТ»

РАМН, Федеральном научно-методическом центре по профилактике и борьбе со СПИДом.

**Апробация работы и публикации:**

Апробация диссертации проведена на совместном заседании научных отделов ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН при участии сотрудников Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом и Туберкулезной клинической больницы №7 Департамента здравоохранения г. Москвы 26 декабря 2011 г.

По теме диссертации опубликовано 48 работ в отечественных и зарубежных изданиях, в том числе 21 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 15 научно-практических форумах, в том числе: XIX Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания, Москва, 2009 г.; 10 международном конгрессе «Drug therapy in HIV Infection», Глазго, 2010 г.; III Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням, Москва, 2011 г.; IX съезде фтизиатров России, Москва, 2011г.; на конгрессе Европейского респираторного общества, Амстердам, 2011; 13<sup>th</sup> European AIDS conference/EACS, Белград, 2011г. и еще 9 научно-практических конференциях.

**Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 299 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, 7 глав с изложением материалов и результатов проведенных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 167 отечественных и 213 иностранных источников. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 78 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Характеристика клинических наблюдений и методы исследования.**

Настоящее исследование выполнено в отделе фтизиатрии Центрального НИИ туберкулеза РАМН (директор – член-корреспондент РАМН, профессор В.В. Ерохин) на клинической базе – ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница №7 Департамента здравоохранения г. Москвы» (главный врач – д.м.н., профессор Ф.А. Батыров). Набор больных с моноинфекцией ВИЧ проведен на базе Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом (руководитель – академик РАМН, профессор В.В. Покровский).

Объектом исследования были 553 пациента: 304 больных с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ/ТБ), 159 пациентов с впервые выявленным туберкулезом без ВИЧ-инфекции (ТБ) и 90 больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза (ВИЧ). Среди обследованных преобладали мужчины – 415 (75,0%), женщин было 138 (25,0%). Возраст пациентов варьировал от 18 до 60 лет, но большинство составляли люди молодого и среднего возраста (средний возраст – 32,5±7,4 лет). Среди больных ВИЧ/ТБ ВИЧ-инфекция диагностирована одновременно с туберкулезом у 74

(24,3%) человек, в остальных наблюдениях она была выявлена ранее, при этом продолжительность ВИЧ-инфекции от момента обнаружения антител к ВИЧ до установления диагноза туберкулеза составила  $4,7 \pm 3,3$  года (медиана 5 лет).

Материалом для исследования явились результаты обследования и лечения больных. Анализировалась вся медицинская документация, сопровождающая больного: медицинские карты стационарных больных (учетная форма 003/у), выписки с предшествующих этапов лечения, рентгенологические архивы. Для пациентов 3 группы (ВИЧ) анализировались медицинские карты амбулаторных больных (учетная форма 025/у). Результаты обследования каждого больного вносились в специально разработанную электронную анкету по следующим признакам: паспортная часть, данные анамнеза, результаты клинического и параклинического обследования, использованные методы лечения и их результаты.

Для установления диагноза и получения информации о динамике процесса в ходе наблюдения всем больным проводили комплексное клиническое, лабораторное, инструментальное и рентгенологическое обследование.

У всех больных проводилось исследование мокроты для обнаружения кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) и микобактерий туберкулеза (МБТ) методом люминесцентной микроскопии и посевом. Диагностический материал исследовали трехкратно до начала лечения и двукратно – при последующем ежемесячном мониторинге. При подозрении на внелегочный туберкулез различный биологический материал (экссудат, ликвор, мочу, отделяемое из свища и др.) исследовали на МБТ методом простой микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену и посевом. При положительном культуральном исследовании обязательно определяли лекарственную чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам методом абсолютных концентраций. У всех больных ВИЧ-инфекцией при поступлении в стационар (перед началом антитретровирусной терапии для больных моноинфекцией ВИЧ), а затем через 1 и 3 месяца определяли процентное и абсолютное содержание CD4+лимфоцитов методом проточной цитофлуорометрии. У 172 пациентов ВИЧ/ТБ проводилось исследование на выявление ДНК МБТ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в различном диагностическом материале с использованием тест-системы «С. Amplicor MTB» производства компании «Ф. Хоффман-Ла Рош». В сложных диагностических случаях с целью верификации диагноза у 160 больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией проводили различные виды биопсий. Комплексное поэтапное морфологическое изучение биопсийного материала включало обзорную микроскопию с окраской срезов гематоксилином, эозином и по ван Гизону, гистобактериоскопическое исследование с окраской по Цилю-Нильсену, а у части пациентов иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с мышинными моноклональными антителами Mус. Tuberculosis (n=20) и метод ПЦР с выявлением ДНК МБТ с использованием тест-системы «АмплиСенс® МТС-FL» производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (n=34). У 34 из 40 умерших больных



с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией было проведено патоморфологическое исследование аутопсийного материала. Секционные исследования проводили в полном объеме в соответствии с установленным протоколом.

Лечение туберкулеза проводили по стандартным режимам химиотерапии согласно приказу Минздрава России №109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» и включало 4-6 противотуберкулезных препаратов. Коррекцию режимов химиотерапии туберкулеза осуществляли с учетом спектра лекарственной устойчивости МБТ и схемы антиретровирусной терапии. В качестве базовой терапии в состав схемы АРВТ включали два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ и один «усиленный» ритонавиром ингибитор протеазы ВИЧ или ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ.

Безопасность схем лечения оценивали по частоте нежелательных явлений (НЯ), связанных с терапией, и изменению лабораторных показателей (гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, аминотрансфераз, билирубина, креатинина).

Статистическая обработка материалов исследования выполнялась с помощью прикладных программ «BIOSTAT» и «STATISTICA». При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 2007. Выявление статистических различий между изучаемыми признаками проводилось с помощью дисперсионного анализа, критериев  $\chi^2$ , точного критерия Фишера, расчета отношения шансов (ОШ), определения для него границ 95% доверительного интервала. За величину уровня статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$ . Для характеристики тесноты (силы) связи между переменными вычислялся коэффициент корреляции Пирсона.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для изучения особенностей течения и диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией пациенты ВИЧ/ТБ в зависимости от исходного количества CD4+лимфоцитов были разделены на 5 подгрупп: первую подгруппу (ВИЧ/ТБ-1) составили 124 пациента (40,8%) с количеством CD4+лимфоцитов менее 100 клеток/мкл; вторую подгруппу (ВИЧ/ТБ-2) - 68 пациентов (22,4%) - CD4+лимфоциты - 100-199 клеток/мкл; третью подгруппу (ВИЧ/ТБ-3) - 69 пациентов (22,7%) - CD4+лимфоциты от 200-349 клеток/мкл; четвертую подгруппу (ВИЧ/ТБ-4) - 19 пациентов (6,2%) - CD4+лимфоциты от 350-500 клеток/мкл и пятую подгруппу (ВИЧ/ТБ-5) - 24 пациента (7,9%) с уровнем CD4+лимфоцитов более 500 клеток/мкл. Группой сравнения были 159 пациентов с моноинфекцией туберкулеза.

Анализ метода выявления туберкулеза (по обращаемости или при флюорографическом обследовании (ФГ)) у больных ВИЧ-инфекцией показал тесную корреляционную связь способа выявления и степени иммуносупрессии ( $r = -0,93$  для ФГ). Было обнаружено, что 57 (29,7%) больных с исходным

количеством CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл (подгруппы ВИЧ/ТБ-1,2) проходили профилактическую флюорографию в течение полугода, что документально подтверждалось в медицинской документации с указанием на отсутствие изменений в корнях и легочных полях, в последующем туберкулез во всех случаях был выявлен по обращаемости.

Учитывая, что туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией при прогрессировании иммунодефицита выявляли преимущественно по обращаемости, знание особенностей клинических и рентгенологических проявлений специфического процесса у этой категории больных формирует у врачей любой специальности так называемую фтизионастороженность и является начальным этапом диагностического поиска.

При изучении воздействия ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии на клиничко-рентгенологические проявления туберкулезной инфекции выявлено, что ВИЧ-инфекция практически не оказывает влияния на течение туберкулеза у больных с исходным количеством CD4+лимфоцитов более 500 клеток/мкл, хотя поражение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) (16,7%) и развитие плеврита (25,0%) среди этих пациентов имело место чаще, чем у больных без ВИЧ-инфекции (2,5% и 6,9% соответственно,  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Отмечено, что при снижении количества CD4+лимфоцитов менее 500 клеток/мкл, туберкулез начинает приобретать атипичные признаки: быстрое и, нередко, острое развитие заболевания, ярко выраженный интоксикационный синдром, снижение частоты выявления деструктивных форм туберкулеза и частое вовлечение в процесс серозных оболочек. При изучении характера лихорадочных реакций в дебюте заболевания выявлено, что у больных с иммунодефицитом менее 500 клеток/мкл достоверно чаще температурная реакция достигала фебрильных и высоких цифр, чем у больных ВИЧ/ТБ с относительно сохранным иммунитетом (CD4+лимфоциты менее 500 клеток/мкл) и у больных без ВИЧ-инфекции (табл. 1). Острое начало туберкулезного процесса также достоверно чаще отмечали пациенты с исходным количеством CD4+лимфоцитов менее 500 клеток/мкл, при этом у больных с выраженной иммуносупрессией (CD4+лимфоциты  $< 200$  клеток/мкл) ни в одном случае не наблюдали бессимптомного течения заболевания. В свою очередь среди пациентов, у которых количество CD4-клеток было более 500 в мкл, отсутствие клинической симптоматики туберкулезного процесса наблюдали также часто как и у больных без ВИЧ-инфекции (29,1% и 28,3% соответственно,  $p > 0,05$ ).

Важно отметить, что у пациентов ВИЧ/ТБ с количеством CD4+лимфоцитов в диапазоне 350-499 клеток/мкл проявления туберкулеза по

большинству критериев еще сохраняют признаки своего классического течения, а выявленные различия по выраженности интоксикационного синдрома и острому началу заболевания были обусловлены развитием специфического плеврита практически у каждого второго пациента (47,4%) среди этой категории пациентов.

При числе CD4+лимфоцитов в диапазоне 200-349 клеток/мкл особенностью туберкулеза органов дыхания было преимущественное поражение внутригрудных лимфатических узлов (52,2%) и плевры (43,5%), а также значительно более частое вовлечение в специфический процесс внеторакальных локализаций (37,7%) (табл. 1, 2).

Для туберкулезного процесса, который развивается у пациентов с уровнем CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, оказались характерными поражение ВГЛУ (62,5%), специфический плеврит и/или перикардит (37,0%), милиарная и/или лимфогенная диссеминация (22,9%), полиорганное поражение (52,4%), выраженная интоксикация с лихорадочными реакциями до фебрильных и высоких цифр (72,4%).

Таким образом, анализ особенностей течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с разной степенью иммунодефицита показывает, что основные клиничко-рентгенологические различия между специфическим процессом у пациентов с ВИЧ-позитивным и ВИЧ-негативным статусом проявляются при уровне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии менее 200 клеток/мкл. Туберкулез, развивающийся при иммунодефиците в диапазоне 200-349 клеток/мкл, характеризуется уже значительными различиями в сравнении с классическим туберкулезным воспалением: поражение ВГЛУ, плевры, нередко милиарная диссеминация. Однако процесс преимущественно локализуется в пределах органов грудной клетки, либо с вовлечением еще одной локализации (чаще периферических лимфатических узлов), поэтому клиничко-рентгенологическую характеристику туберкулеза у этой категории больных следует оценить как переходную между классическим специфическим воспалением и ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Таблица 1

**Характеристика начала заболевания, лихорадочных реакций и частота встречаемости полиорганного туберкулеза у больных ТБ и ВИЧ/ТБ в зависимости от исходного количества CD4+лимфоцитов**

Признак	ВИЧ/ТБ-1 N (%)	ВИЧ/ТБ-2 N (%)	ВИЧ/ТБ-3 N (%)	ВИЧ/ТБ-4 N (%)	ВИЧ/ТБ-5 N (%)	ТБ-6 N (%)
<b>Начало заболевания</b>						
Острое начало	36 (29,0)* <sup>5,6</sup>	20 (29,4) * <sup>5,6</sup>	17 (24,6) * <sup>6</sup>	4 (21,1)* <sup>6</sup>	1(4,2)* <sup>1,2</sup>	5 (3,2) * <sup>1,2,3,4</sup>
Подострое	88 (71,0)	48 (70,6)	46 (66,7)	13 (68,4)	16 (66,7)	109 (68,5)
Длительность (месяцев)	2,0±1,1	2,0±1,1	2,5±1,0	2,8±1,2	3,15±1,6	3,8±0,9
бессимптомное	0 (0,00)* <sup>3,5,6</sup>	0 (0,00) * <sup>3,5,6</sup>	6 (8,7) * <sup>1,2,5,6</sup>	2 (10,5)	7 (29,1)* <sup>1,2,3</sup>	45 (28,3)* <sup>1,2,3</sup>
<b>Лихорадка</b>						
Отсутствие лихорадки	7 (5,6%)* <sup>5,6</sup>	1 (1,5)* <sup>3,5,6</sup>	8 (11,6)* <sup>2,6</sup>	2 (10,5)* <sup>6</sup>	6 (25,0)* <sup>1,2</sup>	59 (37,1)* <sup>1,2,3,4</sup>
Субфебрильная	22 (17,8)* <sup>2,5,6</sup>	23 (33,8)* <sup>1,6</sup>	16 (23,2)* <sup>5</sup>	5 (26,3)	12 (50,0)* <sup>1,3</sup>	58 (36,5)* <sup>1,2</sup>
Фебрильная и высокая	95 (76,6%)* <sup>5,6</sup>	44 (64,7)* <sup>5,6</sup>	45 (65,2)* <sup>5,6</sup>	12 (63,2)* <sup>5,6</sup>	6 (25,0)* <sup>1,2,3,4</sup>	42 (26,4)* <sup>1,2,3,4</sup>
<b>Полиорганный туберкулез</b>						
	72 (58,1%)* <sup>4,5,6</sup>	35 (51,5%)* <sup>4,5,6</sup>	26 (37,7%)* <sup>5,6</sup>	4 (21,1%)* <sup>1,2,6</sup>	3 (12,5%)* <sup>1,2,3</sup>	7 (4,4%)* <sup>1,2,3,4</sup>

\* разница достоверна между столбцами, указанными цифрой ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

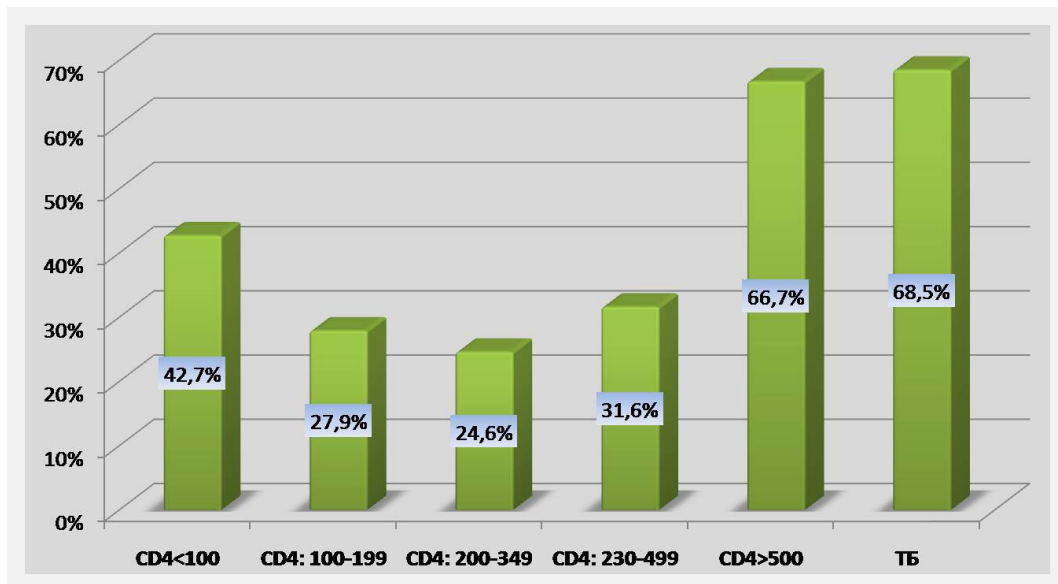
**Особенности рентгенологической картины туберкулеза органов дыхания у больных ТБ и ВИЧ/ТБ в зависимости от исходного количества CD4+лимфоцитов**

Рентгенологический симптом	ВИЧ/ТБ-1 N (%)	ВИЧ/ТБ-2 N (%)	ВИЧ/ТБ-3 N (%)	ВИЧ/ТБ-4 N (%)	ВИЧ/ТБ-5 N (%)	ТБ-6 N (%)
CV+	14 (11,3)* <sup>4,5,6</sup>	9 (13,2)* <sup>5,6</sup>	14 (20,3)* <sup>5,6</sup>	6 (31,6)* <sup>1,5,6</sup>	17 (70,8)* <sup>1,2,3,4</sup>	120 (75,5)* <sup>1,2,3,4</sup>
Поражение корня за счет ВГЛУ	82 (66,1)* <sup>4,5,6</sup>	38 (55,9)* <sup>4,5,6</sup>	36 (52,2)* <sup>4,5,6</sup>	4 (21,1)* <sup>1,2,3,6</sup>	4 (16,7)* <sup>1,2,3,6</sup>	4 (2,5)* <sup>1,2,3,4,5</sup>
Милиарная диссеминация	13 (10,5)* <sup>6</sup>	7 (10,3)* <sup>6</sup>	4 (5,8)* <sup>6</sup>	1 (5,2)	1 (4,2)	2 (1,25)* <sup>1,2,3</sup>
Лимфогенная диссеминация	19 (15,3)* <sup>6</sup>	5 (7,3)* <sup>6</sup>	4 (5,8)	1 (5,2)	0 (0,0)	2 (1,25)* <sup>1,2</sup>
Поражение плевры	34 (27,4)* <sup>2,3,6</sup>	29 (42,6)* <sup>1,6</sup>	30 (43,5)* <sup>1,6</sup>	9 (47,4)* <sup>6</sup>	6 (25,0)* <sup>6</sup>	11 (6,9)* <sup>1,2,3,4,5</sup>

\* разница достоверна между столбцами, указанными цифрой ( $p < 0,05$ ).

Учитывая выявленные особенности клинических проявлений туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, предполагалось, что диагностическая значимость лабораторных и морфологических методов исследования у пациентов при различном уровне иммунодефицита будет отличаться. Проведен анализ информативности комплексной диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от исходного количества CD4+лимфоцитов.

При использовании метода люминесцентной микроскопии и/или посева МБТ были обнаружены у 173 (56,9%) больных ВИЧ/ТБ, в том числе из мокроты у 111 (36,5 %) человек, а у остальных из другого диагностического материала (экссудата, мочи, ликвора, отделяемого из свища и др). В группе ТБ обнаружение возбудителя имело место у 112 (70,5%) больных, в том числе из мокроты у 109 (68,5%) пациентов ( $p < 0,05$ ). Анализ частоты обнаружения МБТ в мокроте у больных ВИЧ/ТБ не выявил корреляционной связи между степенью иммуносупрессии и частотой бактериовыделения ( $r = 0,44$ ). У пациентов с количеством CD4+лимфоцитов более 500 клеток/мкл частота выявления МБТ оказалась сопоставима с пациентами без ВИЧ-инфекции (66,7% и 68,5% соответственно,  $p < 0,05$ ) По мере снижения количества CD4+лимфоцитов уменьшалась и частота обнаружения возбудителя в мокроте, что было обусловлено снижением регистрации полостей распада в легочной ткани (табл.2). Однако у пациентов с количеством CD4+лимфоцитов менее 100 клеток/мкл частота выявления МБТ оказалась существенно выше (42,7%), даже при редкой регистрации деструктивных изменений в легких (11,3%) (рис. 1).



**Рис. 1.** Частота обнаружения бактериовыделения из мокроты у больных ТБ и ВИЧ/ТБ в зависимости от исходного количества CD4-лимфоцитов.

С учетом полученных данных, можно предположить, что у больных ВИЧ-инфекцией при количестве CD4+лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, несмотря на крайне редкое выявление полостей распада в легких, проникновение МБТ в мокроту является значительным ввиду очень большой их концентрации в

легочной ткани (из-за лимфогематогенной диссеминации) и, у части больных, за счет наличия бронхо-нодулярных свищей. У больных ВИЧ-инфекцией при более высоком содержании CD4+лимфоцитов доля бактериовыделителей увеличивается по мере роста частоты регистрации деструктивных форм туберкулеза.

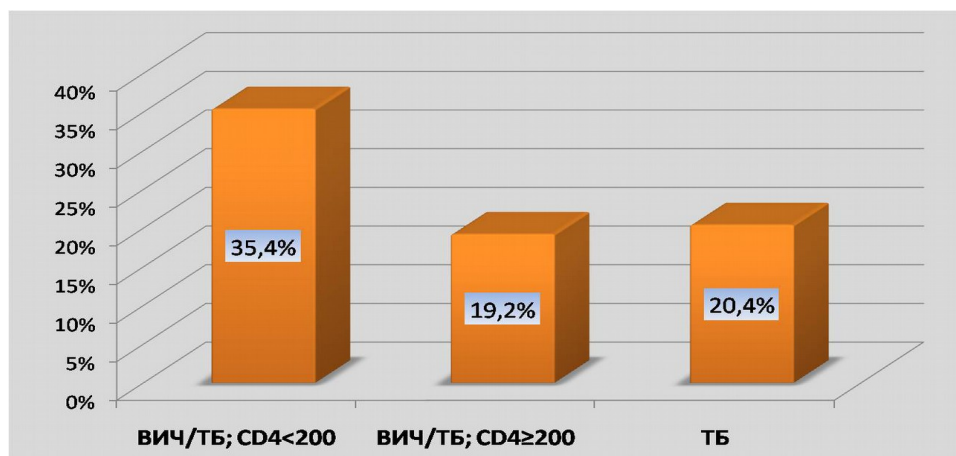
Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам была определена 126 пациентам группы ВИЧ/ТБ и 103 больным с моноинфекцией туберкулеза. Выявлено, что лекарственная чувствительность ко всем химиопрепаратам была сохранена у 48,4% больных группы ВИЧ/ТБ и у 44,6% - группы ТБ,  $p>0,05$ . Изучение спектра первичной лекарственной устойчивости МБТ показало неблагоприятную картину как у пациентов с ВИЧ-инфекцией, так и без нее. У 7,1% больных группы ВИЧ/ТБ выявляли резистентность к одному противотуберкулезному препарату (в большинстве случаев к стрептомицину или к изониазиду), тогда как у пациентов группы сравнения (ТБ) – в 19,6% ( $p<0,05$ ). Полирезистентный туберкулез регистрировали у 16,8% и 15,5% больных обеих групп,  $p>0,05$ . Уровень МЛУ МБТ превысил 20% в обеих группах (29,4% и 20,4% соответственно,  $p>0,05$ ) (табл. 3).

Таблица 3

**Характеристика спектра лекарственной устойчивости МБТ у больных ВИЧ/ТБ и ТБ**

Дефиниция лекарственной устойчивости	ВИЧ/ТБ		ТБ		p
	n	%	n	%	
Монорезистентность	9	7,1	20	19,4	$<0,05$
Полирезистентность	19	15,1	16	15,5	$>0,05$
МЛУ	37	29,4	21	20,4	$>0,05$
В т.ч. ШЛУ	4	3,2	0	0	
ЛУ к Fq	9	7,1	1	1,0	$>0,05$
Всего больных с ЛУ	65	51,6	57	55,4	$>0,05$
<b>Всего больных с тестом на ЛУ</b>	<b>126</b>	<b>100</b>	<b>103</b>	<b>100</b>	

Углубленный анализ связи первичной МЛУ МБТ и степени иммуносупрессии выявил, что у больных ВИЧ-инфекцией достоверно чаще МЛУ ТБ регистрировали при исходном количестве CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл (35,4%), чем у больных с большим количеством CD4-клеток (19,2%), ( $p<0,05$ ), что соответствовало частоте встречаемости МЛУ МБТ (20,4%) у пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции ( $p>0,05$ ). (рис. 2).



**Рис. 2.** Частота выявления МЛУ МБТ у больных ВИЧ/ТБ в зависимости от исходного количества CD4+лимфоцитов и у пациентов только ТБ.

Для изучения клинической значимости выявления возбудителя туберкулеза посредством ПЦР-диагностики 172 больным ВИЧ/ТБ проведено 209 исследований различного диагностического материала на обнаружение ДНК МБТ методом ПЦР. Анализировался респираторный материал, который включал результаты исследования мокроты и бронхоальвеолярного лаважа (n=82); плевральный экссудат (n=67), перикардальный экссудат (n=6), ликвор (n=13), содержимое периферического лимфатического узла (n=17), содержимое брюшной полости (n=24); при этом туберкулез органов дыхания, туберкулезный плеврит и перикардит были подтверждены во всех случаях, а специфический менингоэнцефалит у 10 из 13 пациентов, туберкулез периферических лимфатических узлов у 13 из 17, абдоминальный туберкулез у 19 из 24 обследованных. Результаты анализа показали, что из 197 образцов диагностического материала от пациентов ВИЧ/ТБ ДНК МБТ методом ПЦР выявлена в 121 случае (чувствительность - 61,4%), а МБТ методом микроскопии и/или посева у 70 больных (чувствительность – 35,5%) ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). Таким образом, использование ПЦР-диагностики повышает частоту выявления микобактерий туберкулеза в диагностическом материале на 25,9% в сравнении с традиционными микробиологическими методами исследования.

В группе ВИЧ/ТБ лабораторные признаки анемии выявлены у 256 (84,2%) пациентов, а в группе ТБ у 107 (67,3%) больных,  $p < 0,05$ . Частота встречаемости и выраженность анемии у больных ВИЧ/ТБ в зависимости от исходного количества CD4+лимфоцитов имела тесную корреляционную связь ( $r = -0,96$ ). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), является одним из маркеров системного воспалительного ответа. Отмечено, что ускоренная СОЭ встречалась у пациентов ВИЧ/ТБ достоверно чаще, чем в группе больных моноинфекцией ТБ (86,2% и 73,6% соответственно,  $p < 0,05$ ). Следует отметить, что у больных с исходным количеством CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл доля пациентов со значительным увеличением СОЭ (более 50 мм/ч) составляла 35,9% (табл. 5).

Таблица 4

**Информативность выявления ДНК МБТ методом ПЦР у больных ВИЧ/ТБ из различных диагностических жидкостей**

Исследуемый материал	N образцов	N С ТБ+	М/П* «+» ПЦР**«+» N (%)	М/П «+» ПЦР«-» N (%)	М/П «-» ПЦР«+» N (%)	М/П «-» ПЦР«-» N (%)	Чувствительность ПЦР	Чувствительность М/П
Респираторный	82	82	25 (30,4)	4 (4,9)	26 (31,8)	27 (32,9)	62,2%	35,3%
Плевральный экссудат	67	67	17 (25,4)	4 (6,0)	18 (26,8)	28 (41,8)	52,2%	31,3%
Перикардиальный экссудат	6	6	3 (50,0)	0	3 (50,0)	0	100,0%	50,0%
Ликвор	13	10	3 (30,0)	0	3 (30,0)	4 (40,0)	60,0%	30,0%
Содержимое лимфатического узла	17	13	8 (61,6)	0	4 (30,7)	1 (8,0)	92,3%	61,5%
Содержимое брюшной полости	24	19	5 (26,3)	1 (5,3)	6 (31,6)	7 (36,8)	57,8%	31,5%
Всего	209	197	61 (30,9)	9 (4,6)	60 (30,5)	67 (34,0)	61,4%	35,5%

\*М/П – выявление МБТ методом микроскопии и/или посева; \*\*ПЦР – выявление ДНК МБТ методом ПЦР.

Таблица 5

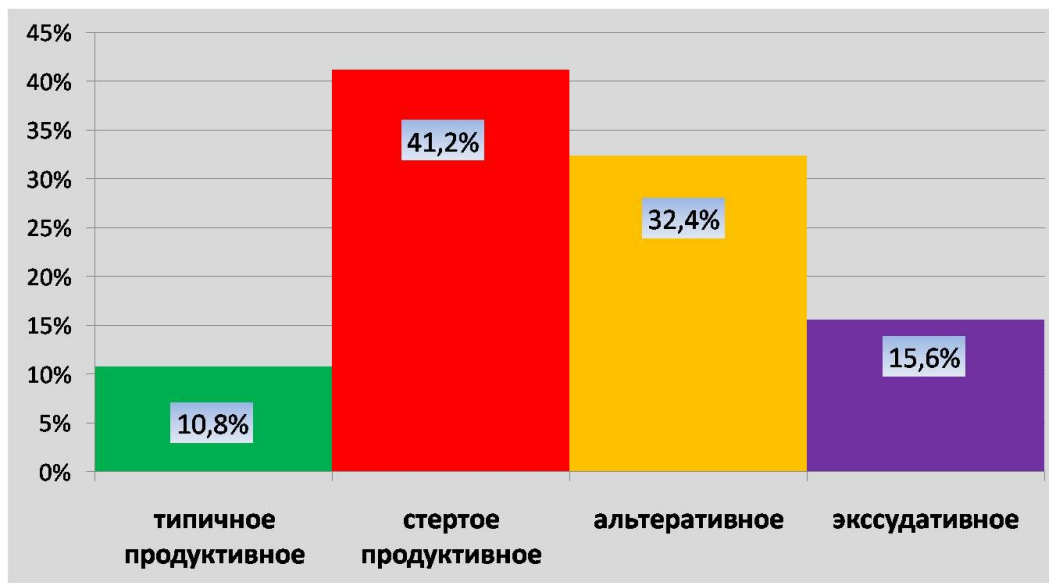
**Характеристика гематологических показателей в начале заболевания в группах сравнения**

Показатель	ВИЧ/ТБ-1 N (%)	ВИЧ/ТБ-2 N (%)	ВИЧ/ТБ-3 N (%)	ВИЧ/ТБ-4 N (%)	ВИЧ/ТБ-5 N (%)
Нет анемии	12 (9,7)* <sup>4,5</sup>	6 (8,8)* <sup>4,5</sup>	14 (20,3)	16 (37,2)* <sup>1,2</sup>	52 (32,7)* <sup>1,2</sup>
Легкой степени (Hb >90 мкмоль/л)	55 (44,4)	34 (50,0)	44 (63,8)	23 (53,5)	82 (51,6)
Средней степени (Hb 70-89 мкмоль/л)	36 (29,0)* <sup>3,4,5</sup>	19 (28,0)* <sup>3,4,5</sup>	6 (8,7)* <sup>1,2</sup>	4 (9,3)* <sup>1,2</sup>	21 (13,2)* <sup>1,2</sup>
Тяжелая (Hb <70 мкмоль/л)	21 (16,9)* <sup>4,5</sup>	9 (13,2)* <sup>3,4,5</sup>	5 (7,2)	0 (0)* <sup>1,2</sup>	4 (2,5)* <sup>1,2</sup>
Hb (M±SD)	94,5±23,6* <sup>3,4,5</sup>	96,2±23,3* <sup>3,4,5</sup>	108,5±24,0* <sup>1,2</sup>	117,1±21,0* <sup>1,2</sup>	115,4±15,6* <sup>1,2</sup>
СОЭ в норме	8 (6,5)* <sup>3,4,5</sup>	8 (11,8)* <sup>4,5</sup>	13 (18,8)* <sup>1</sup>	13 (30,0)* <sup>1,2</sup>	42 (26,4)* <sup>1,2</sup>
Повышение СОЭ от 15 до 50 мм/ч	69 (55,6)	38 (55,9)	43 (62,4)	21 (48,9)	108 (67,9)
Повышение СОЭ >50 мм/ч	47 (37,9)* <sup>3,4,5</sup>	22 (32,3)* <sup>5</sup>	13 (18,8)* <sup>1</sup>	9 (20,1)* <sup>1,5</sup>	9 (5,7)* <sup>1,2,3,4</sup>
СОЭ (M±SD) мм/ч	37,3±12,7* <sup>3,4,5</sup>	35,7±14,7* <sup>3,4,5</sup>	29,3±12,3* <sup>1,2</sup>	30,2±12,1* <sup>1,2</sup>	28,4±14,7* <sup>1,2</sup>

\* разница достоверна между столбцами, указанными цифрой (p<0,05).



При отсутствии достоверных признаков в пользу этиологического диагноза, а также для верификации внелегочного туберкулеза 160 (52,6%) больным ВИЧ/ТБ выполнены 178 видов различных биопсий. В 104 случаях применялись малоинвазивные хирургические и эндоскопические методики, а у 56 пациентов биопсийный материал получен во время проведения лечебных хирургических вмешательств. Маркеры туберкулеза были выявлены у 148 из 160 больных (92,5%). Важно отметить, что, несмотря на то, что биопсийный материал был представлен тканями различных органов, морфологические проявления туберкулезного воспаления в них были идентичны. В результате гистологического исследования в зависимости от преобладающего типа тканевой реакции выделено 4 группы воспаления: I группа - типичное продуктивное гранулематозное туберкулезное воспаление; II группа - слабо выраженное продуктивное воспаление со стертой чертой специфического гранулематозного воспаления; III группа - преобладание альтеративного компонента воспаления; IV группа - преобладание экссудативной тканевой реакции (рис. 3).



**Рис. 3.** Распределение больных ВИЧ/ТБ в зависимости от преобладающего типа воспалительной тканевой реакции.

Для изучения особенностей морфологической картины туберкулеза больные ВИЧ-инфекцией, у которых по результатам биопсийного исследования был верифицирован туберкулез (n=148), в зависимости от степени иммуносупрессии были разделены на 3 группы. Первую группу составили 94 (63,5%) пациента с количеством CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл. Во вторую группу вошли 38 (25,7%) пациентов с количеством CD4+лимфоцитов в диапазоне от 200 до 349 клеток/мкл. Третью группу составили 16 (10,8%) пациентов с количеством CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл.

Морфологическое исследование операционно-биопсийного материала показало, что у больных с количеством CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл сохранялась способность к формированию типичной гранулематозной реакции в 62,6% наблюдений, а у 37,5% больных этой группы констатирована стертая гранулематозная реакция, обусловленная неполноценной дифференцировкой клеток и снижением количества и функциональной активности макрофагов.

В биоптатах пациентов с более тяжелой степенью иммуносупрессии (CD4+лимфоциты от 200 до 350 клеток/мкл) преобладала несовершенная стертая гранулематозная реакция (55,2%). Однако встречали как классическое гранулематозное продуктивное воспаление (у 15,8% больных) так и преобладающие альтеративный (13,2%) или экссудативный (15,8%) типы воспаления. Эти изменения свидетельствовали о смене реакции гиперчувствительности замедленного типа, типичной для туберкулеза, реакцией гиперчувствительности немедленного типа и отражали дисфункцию иммунной системы.

Состояние выраженного иммунодефицита (при количестве CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл), характеризовалось в большинстве случаев некротическими изменениями с выраженным экссудативным компонентом воспаления (63,8%) и определением гистобактериоскопически кислотоустойчивых бактерий в большом количестве (20-50 и более в одном поле зрения), лишь у 36,2% пациентов обнаруживали признаки стертого гранулематозного воспаления (табл. 6).

Комплексное поэтапное изучение биопсийного материала у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом в случаях отсутствия гистологических маркеров специфического воспаления позволило достоверно верифицировать патологический процесс. Так, у 71 (47,9%) пациента с уровнем иммуносупрессии менее 350 клеток/мкл при отсутствии признаков даже стертого гранулематозного воспаления туберкулезная этиология процесса была подтверждена обнаружением возбудителя в тканях во всех случаях. Кислотоустойчивые бактерии при гистобактериоскопии с окраской по Цилю-Нильсену обнаружены у 51 больного (51 из 71 обследованных; чувствительность метода – 71,8%), микобактерии при ИГХ-исследовании в 18 случаях (18 из 20 обследованных, чувствительность метода – 90,0%) и ДНК МБТ в материале из парафиновых гистологических блоков выявлена в 18 биоптатах (18 из 34 обследованных, чувствительность метода – 52,9%).

**Распределение больных ВИЧ/ТБ по типу воспалительной реакции, преобладающей в биоптатах, в зависимости от степени иммуносупрессии**

Преобладающий тип воспалительной реакции		Группа Б1 CD4<200		Группа Б2 CD4:200-349		Группа Б3 CD4≥350	
		n	%	n	n	%	n
I	<i>Гранулематозное воспаление с явлениями организации</i>	0	0* <sup>3</sup>	2	5,3	3	18,8* <sup>1</sup>
	<i>Гранулематозное воспаление с формированием казеозного некроза в центре гранулем</i>	0	0* <sup>3</sup>	4	10,5	7	43,7* <sup>1</sup>
Итого больных с I группой воспалительных реакций		0	0* <sup>2,3</sup>	6	15,8* <sup>1,3</sup>	10	62,6* <sup>1,2</sup>
II	<i>Стертый характер гранулематозного воспаления без казеозного некроза</i>	8	8,5* <sup>3</sup>	6	15,8	6	37,5* <sup>1</sup>
	<i>Стертый характер гранулематозного воспаления с участками казеозного некроза</i>	23	24,5	13	34,2* <sup>1</sup>	0	0* <sup>2</sup>
	<i>Тяжи эпителиоидных клеток без формирования гранулем</i>	3	3,2	2	5,2	0	0
Итого больных со II группой воспалительных реакций		34	36,2	21	55,2	6	37,5
III	Гнойно-некротическое воспаление	43	45,7* <sup>2,3</sup>	5	13,2* <sup>3</sup>	0	0* <sup>1</sup>
IV	Изменения по типу неспецифического воспаления	17	18,1	6	15,8	0	0
<b>Всего больных</b>		<b>94</b>	<b>100</b>	<b>38</b>	<b>100</b>	<b>16</b>	<b>100</b>

\* *разница достоверна между столбцами, указанными цифрой (p<0,05).*

В целом у больных ВИЧ/ТБ достоверная этиологическая принадлежность специфического воспаления посредством обнаружения возбудителя (методом микроскопии, посева, ПЦР) и/или морфологической верификации была доказана в 79,9% наблюдений (у 87,1% больных с полиорганным туберкулезом и у 73,8% больных с туберкулезом органов дыхания). В остальных случаях диагноз выставлялся на основании косвенных критериев и эффекта от проведения специфической тест-терапии.

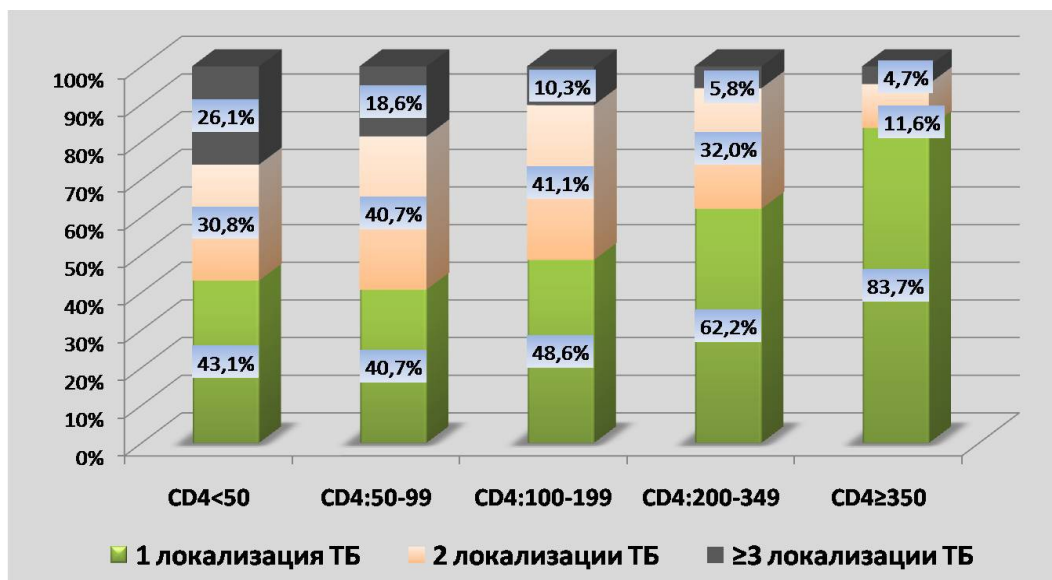
Результаты проведенного исследования позволили определить основные диагностические критерии специфического процесса у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии (табл. 7)

**Основные диагностические критерии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии**

Критерии	CD4 < 200 клеток/мкл	CD4: 200-349 клеток/мкл	CD4 > 350 клеток/мкл
Клинические Начало заболевания	Острое, подострое (2,2±1,1 месяца).	Подострое (2,3±1,1 месяца)	Подострое (3,1±1,3 месяца), малосимптомное.
Лихорадка Полиорганное поражение	Высокая и фебрильная. Часто (более 50%)	Фебрильная. Встречается	Субфебрильная. Не часто
Рентгенологические	Внутригрудная лимфаденопатия. Очаговая, милиарная и лимфогенная диссеминация. <i>При CD4&lt;50 кл/мкл нередко диссеминация проявляется лишь усилением легочного рисунка (субмилиарная).</i> Отсутствие распада в легочной ткани. Признаки гидроторакса и/или гидроперикарда	Внутригрудная лимфаденопатия. Сегментарное и долевое бронхолегочное поражение. Очаговая диссеминация. Признаки гидроторакса	Инфильтративное затемнение с распадом. Полиморфная очаговая диссеминация с распадом
Лабораторные	Повышение СОЭ более 50 мм/час. Анемия средней степени и тяжелая. Лимфопения	Повышение СОЭ до 50 мм/час. Анемия легкой степени	Повышение СОЭ до 50 мм/час. Анемия легкой степени
Морфологические	Преимущественно альтеративный и экссудативный тип реакций с признаками неспецифического воспаления. При гистобактериоскопии – выявление МБТ в большом количестве	Продуктивная реакция со значительной стертой черт гранулематозного процесса	Преимущественно продуктивный тип реакций с классическим гранулематозным воспалением

Для более глубокого анализа связи иммуносупрессии с вероятностью развития полиорганного туберкулеза, других вторичных заболеваний и наступления летального исхода мы посчитали целесообразным выделить группу больных ВИЧ/ТБ с очень глубоким иммунодефицитом (CD4+лимфоциты менее 50 клеток/мкл), а данные от пациентов с количеством CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл для увеличения статистической мощности - объединить. Таким образом, в зависимости от выраженности снижения количества CD4+лимфоцитов больные ВИЧ/ТБ были разделены на 5 подгрупп: первую подгруппу (ВИЧ/ТБ-1) составили 65 пациентов (21,4%) с количеством CD4+лимфоцитов менее 50 клеток/мкл; вторую подгруппу (ВИЧ/ТБ-2) - 59 пациентов (19,4%) - CD4+лимфоциты – 50-99 клеток/мкл; третью подгруппу (ВИЧ/ТБ-3) – 68 пациентов (22,4%) – CD4+лимфоциты от 100-199 клеток/мкл; четвертую подгруппу (ВИЧ/ТБ-4) – 69 пациентов (22,7%) – CD4+лимфоциты от 200-349 клеток/мкл и пятую подгруппа (ВИЧ/ТБ-5) – 43 пациента (14,1%) с числом CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл.

Выявлено, что частота встречаемости полиорганного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией тесно коррелирует с глубиной иммунодефицита ( $r=0,87$ ). При этом доля туберкулеза с поражением трех и более локализаций у больных с количеством CD4+лимфоцитов менее 50 клеток/мкл достигала 26,1% и уменьшалась по мере снижения степени иммуносупрессии, составляя только 4,7% у больных с исходным количеством CD4-клеток более 350/мкл ( $p<0,05$ ) (рис. 4).

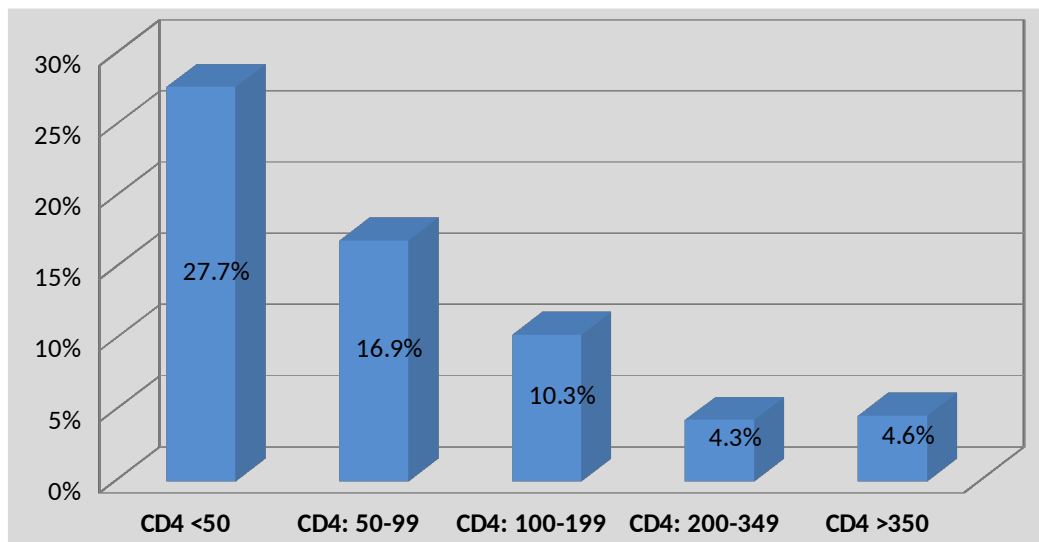


**Рис. 4.** Распределение больных ВИЧ/ТБ в зависимости от объема туберкулезного поражения и степени иммуносупрессии.

Частота летальных исходов среди больных с генерализованным туберкулезом (три локализации и более) более чем в 5 раз превышала аналогичный показатель в группах с поражением двух локализаций и только туберкулезом органов дыхания (64,1%, 12,8% и 1,2% соответственно,  $p<0,05$

между группами). При этом, среди выживших пациентов (с высокой приверженностью к терапии), эффективность лечения в анализируемых группах оказалась сопоставима (90,0%, 93,2% и 95,8% соответственно,  $p>0,05$ ).

Несмотря на адекватную, минимум четырехкомпонентную специфическую противотуберкулезную терапию, по показаниям дополненную антиретровирусной, летальность у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией составила 13,5% ( $n=40$ ) (в группе ТБ – 3,8% ( $n=6$ )),  $p<0,05$ . Медиана количества CD4+лимфоцитов у умерших была 58 клеток/мкл ( $92,2\pm 81,1$  клеток/мкл), а среди выживших пациентов – 165,5 клеток/мкл ( $219,6\pm 155,8$  клеток/мкл),  $p<0,05$ . Показано, что частота наступления летального исхода у больных ВИЧ/ТБ связана со степенью иммуносупрессии ( $r=-0,81$ ) и достоверно чаще имеет место у пациентов с исходным количеством CD4+лимфоцитов менее 50 клеток/мкл (27,7%) (рис. 5). Выявлено, что при развитии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с исходным количеством CD4+лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, риск летального исхода увеличивается более чем в 16 раз по сравнению с пациентами при большем их количестве (ОШ=16,27;  $p<0,001$ ).



**Рис. 5.** Частота летальных исходов в зависимости от исходного количества CD4+лимфоцитов.

Проведен анализ отношения шансов развития летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией с различными клиничко-рентгенологическими проявлениями специфического процесса, оказывающих влияние на прогноз течения туберкулеза. Результаты анализа выявили 6 наиболее значимых предикторов летального исхода у больных ВИЧ/ТБ:

1. Туберкулез с поражением трех локализаций и более (ОШ=29,8,  $p<0,001$ ).
2. Туберкулезный менингоэнцефалит (ОШ=23,15,  $p<0,001$ ).
3. МЛУ ТБ (ОШ=10,6,  $p<0,001$ ).
4. Туберкулез органов брюшной полости (ОШ=7,95,  $p<0,001$ ).

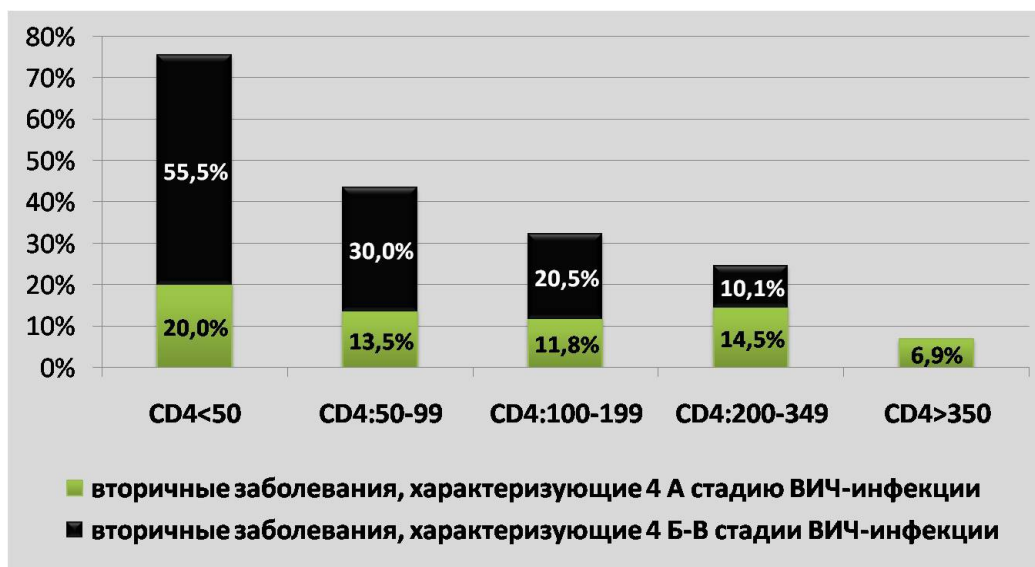
5. Туберкулезный перикардит (ОШ=3,15,  $p < 0,001$ ).

6. Милиарный туберкулез (ОШ=3,08,  $p < 0,001$ ).

Аутопсии проведены у 34 из 40 умерших ВИЧ/ТБ. Во всех секционных случаях констатирован генерализованный остро прогрессирующий туберкулез с множественным поражением внутренних органов и лимфатических узлов. Особую трудность для морфологической верификации, также как и для рентгенологической диагностики, представляли случаи с мельчайшей «субмилиарной» диссеминацией, которая не визуализировалась при макроскопическом исследовании вследствие ярко проявляющейся экссудативной тканевой реакции (массивное полнокровие легких, альвеолярный и интерстициальный отек, перифокальная воспалительная реакция неспецифического реактивного характера) и малых размеров очагов поражения.

При сопоставлении клинического и патологоанатомического диагнозов выявлено, что поражение внутригрудных лимфатических узлов и милиарную диссеминацию при аутопсии выявляли существенно чаще, чем в процессе лучевого обследования при жизни больных (на 23,3% и 47,1% соответственно). Важно отметить, что туберкулезная «субмилиарная» диссеминация с полиорганным поражением, как правило, развивалась у пациентов с глубоким иммунодефицитом. Так, из 8 умерших с «субмилиарной» диссеминацией, которая не выявлялась на обзорной рентгенограмме ОГК, у 7 количество CD4+лимфоцитов не превышало 50 клеток/мкл.

Результаты исследования по изучению спектра, клинической характеристики и эффективности лечения вторичных заболеваний у больных с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией показали, что они были диагностированы у 38,5% пациентов сочетанной инфекцией, при этом среди больных с исходным количеством CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл - в 50,5% случаев. Подавляющее большинство всех вторичных заболеваний выявляли одновременно с туберкулезом (94,0%). Как и ожидалось, анализ частоты встречаемости вторичных заболеваний показал корреляционную зависимость от выраженности иммуносупрессии ( $r = -0,88$ ). При этом, самой неблагоприятной оказалась группа больных с исходным количеством CD4+лимфоцитов менее 50 клеток/мкл, среди которых в 55,4% случаях выявлялись вторичные заболевания которые сами по себе свидетельствовали о наличии поздней (4Б или 4В) стадии ( $p < 0,05$  с данными остальных групп ВИЧ/ТБ) (рис. 6). У 15 больных (7,8% от числа пациентов с количеством CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл) поражение легких было обусловлено одновременно несколькими вторичными инфекциями (туберкулез и грибковое поражение; туберкулез и пневмоцистная пневмония; туберкулез и цитомегаловирусная инфекция).



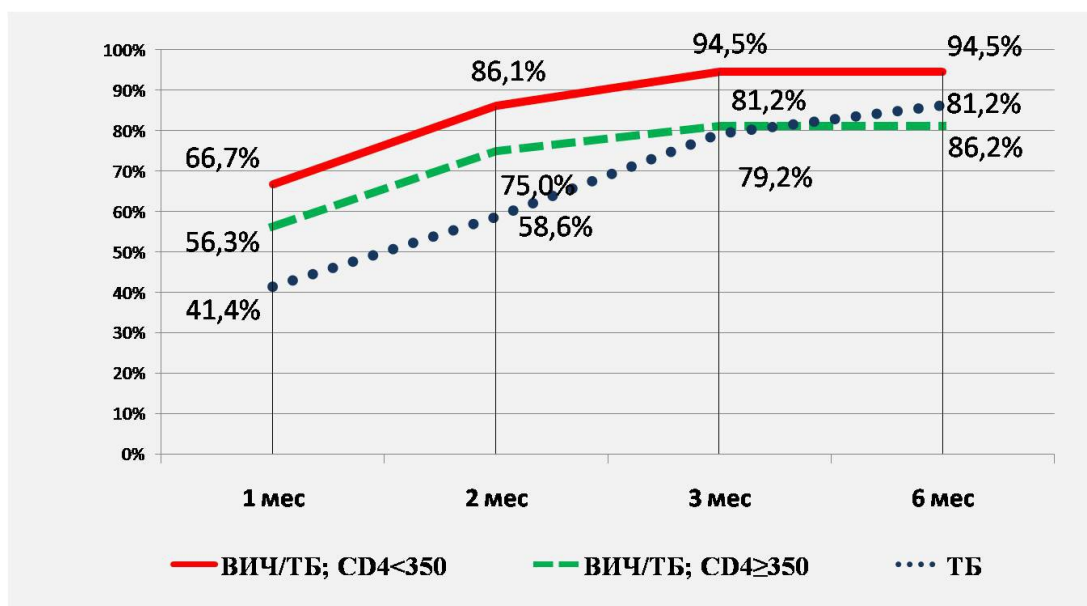
**Рис. 6.** Доля пациентов с наличием вторичных заболеваний среди больных ВИЧ/ТБ в зависимости от исходного количества CD4+лимфоцитов.

Проведен анализ влияния вторичных заболеваний на течение и прогноз туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. С этой целью были сформированы 2 группы сравнения. В первую группу вошли 75 пациентов ВИЧ/ТБ с наличием вторичных заболеваний (медиана CD4+лимфоцитов – 62 клеток/мкл), характеризующих 4 Б-В стадии ВИЧ-инфекции, вторую группу составили 97 пациентов с туберкулезом без других вторичных заболеваний сопоставимых по характеристике туберкулезного процесса и степени иммуносупрессии (медиана CD4+лимфоцитов – 69 клеток/мкл). 69 (92,0%) больных первой группы получали этиотропную терапию по поводу вторичных заболеваний. У 6 пациентов СПИД-индикаторные заболевания не были диагностированы при жизни: пневмоцистная пневмония (n=1), церебральный токсоплазмоз (n=1), манифестная ЦМВ-инфекция (n=4). По частоте наступления летального исхода не выявлено различий в группах сравнения. В первой группе умерло 26,6% (n=20), во второй - 19,6% (n=19) пациентов, (ОШ=1,49, p>0,05). Однако оказалось, что длительность пребывания в стационаре умерших ВИЧ/ТБ с наличием вторичных заболеваний была достоверно меньше чем в группе сравнения (19,6±14,8 дней и 48,9±38,2 дней соответственно, p<0,05). Таким образом, результаты исследования показали, что наличие вторичных заболеваний у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией при проведении своевременной диагностики и адекватной этиотропной терапии не увеличивает вероятность летального исхода при сравнении с пациентами у которых вторичные заболевания отсутствуют.

Анализ сравнительной эффективности 6 месяцев противотуберкулезной терапии проводили среди 149 выживших больных, которые в зависимости от степени иммуносупрессии были разделены на две группы. Первую группу

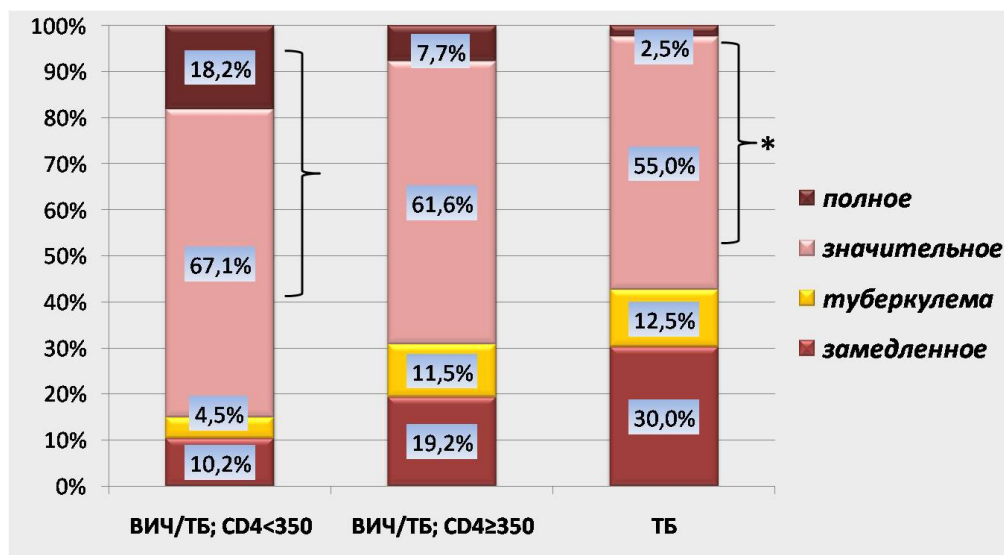


составили 117 пациентов с исходным количеством CD4+лимфоцитов менее 350 клеток/мкл (медиана CD4+лимфоцитов – 92 клеток/мкл), во вторую вошли 32 пациента с количеством CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл (медиана CD4+лимфоцитов – 496 клеток/мкл). Третью группу составили 46 больных с моноинфекцией туберкулеза. Выявлено, что у больных с количеством CD4+лимфоцитов менее 350 клеток/мкл темпы и сроки прекращения бактериовыделения были быстрее, чем у пациентов ВИЧ-инфекцией с количеством CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл и больных без ВИЧ-инфекции ( $36,4 \pm 10,5$ ,  $46,9 \pm 18,2$  и  $51,8 \pm 19,6$  дней соответственно,  $p < 0,05$  между группами 1 и 2; 1 и 3) (рис. 7).



**Рис. 7.** Темпы прекращения бактериовыделения у больных ВИЧ/ТБ в зависимости от степени иммуносупрессии и у больных ТБ.

При проведении сравнительного анализа регрессии воспалительных изменений в легких выявлено, что на фоне терапии значительное рассасывание инфильтрации в легочной ткани регистрировали у 67,1%, 61,6% и 55,0% пациентов в группах сравнения. У 18,2%, 7,7% и 2,5% больных наблюдали полное рассасывание изменений в легочной ткани. Формирование туберкулем отмечено у 4,5%, 11,5% и 12,5% больных. Замедленная динамика рассасывания специфических изменений в легочной ткани регистрировалась в 10,2%, 19,2% и 30,0% случаев в группах сравнения соответственно. У пациентов первой группы значительное и полное рассасывание воспаления в легких имело место чаще чем в группах сравнения, однако достоверная разница получена только с данными от больных с моноинфекцией туберкулеза (у 85,3% и 57,5% соответственно,  $p < 0,05$ ) (рис. 8).



**Рис. 8.** Частота рассасывания специфических воспалительных изменений в легочной ткани среди больных ВИЧ/ТБ в зависимости от исходного количества CD4+лимфоцитов.

\* разница достоверна между блоками, указанными скобкой ( $p < 0,05$ ).

Важно отметить, что результаты эффективности лечения у пациентов с количеством CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл по оцениваемым критериям были сопоставимы с группой пациентов без ВИЧ-инфекции.

Быстрые темпы прекращения бактериовыделения на фоне противотуберкулезной терапии у больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом вероятно связаны с хорошим проникновением препаратов в очаг поражения по сравнению с классически протекающим туберкулезом, ввиду морфологических особенностей туберкулезного воспаления у этой категории пациентов. Препаратам не приходится преодолевать барьер продуктивного воспаления к участку экссудации и альтерации. В результате хорошего бактерицидного эффекта резко снижается объем микобактериальной популяции в тканях, и прежде всего в легких. При этом, учитывая отсутствие полостей распада, которые в силу отграничения участка воспаления от системного кровообращения способствуют длительному сохранению бактериовыделения, проникновение возбудителя в мокроту значительно снижается уже в первые недели лечения. У больных ВИЧ-инфекцией с относительно сохранным уровнем Т-клеточного иммунитета (количество CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл) течение туберкулезного процесса еще не утрачивает свои классические признаки, поэтому темпы и сроки абациллирования в этой группе оказались сопоставимы с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Зависимость частоты значительного или полного рассасывания патологических изменений в легочной ткани у больных ВИЧ-инфекцией от степени иммуносупрессии также вероятно связана с морфологическими особенностями. Учитывая отсутствие сдерживающих факторов в виде элементов продуктивного воспаления, процесс динамичен во времени и имеет тенденцию к быстрому распространению, при этом деструктивные изменения часто отсутствуют.

Однако на фоне успешной этиотропной терапии, инволюция воспалительного компонента происходит более быстрыми темпами с незначительными остаточными изменениями, так как изначально отсутствовали труднообратимые морфологические изменения в виде фиброза и полостей распада.

Особо важно отметить роль лечебных хирургических вмешательств в эффективности лечения туберкулеза в группах сравнения. За период наблюдения у 24,7% пациентов первой группы, у 18,8% - второй и у 8,7% – третьей по лечебным показаниям выполнены различные оперативные вмешательства ( $p < 0,05$  между 1 и 3 группами). Среди больных ВИЧ-инфекцией с выраженной иммуносупрессией (группа 1) 23,0% больным требовалось проведение операций по абсолютным показаниям ( $p < 0,05$  между группами 1 и 3), в то время как у пациентов 2 группы (количество CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл) только в 12,6% случаев, а среди пациентов без ВИЧ-инфекции - ни у одного больного. Важно отметить, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией в большей степени хирургическое лечение потребовалось для лечения внеторакальных локализаций процесса и прежде всего туберкулеза органов брюшной полости и периферических лимфатических узлов, в то время как у пациентов с количеством CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл и у больных без ВИЧ-инфекции - по поводу туберкулеза органов дыхания.

Для изучения безопасности, переносимости и клинико-иммунологической эффективности комбинированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии оценены результаты лечения от 239 пациентов с ВИЧ-инфекцией. Первую группу составили 103 пациента ВИЧ/ТБ, получавших сочетанную ПТТ и АРВТ терапию (медиана CD4+лимфоцитов – 78 клеток/мкл). Во вторую группу вошли 46 больных ВИЧ/ТБ, у которых АРВТ на период интенсивной фазы лечения не проводилась, ввиду отсутствия показаний (медиана CD4+лимфоцитов – 394 клеток/мкл). Третью группу составили 90 пациентов ВИЧ-инфекцией без туберкулеза, получавших АРВТ (медиана CD4+лимфоцитов – 196 клеток/мкл). Длительность наблюдения пациентов всех групп составила минимум 12 недель терапии.

У больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, получавших одновременно ПТТ и АРВТ, переносимость комбинированного лечения была существенно хуже, по сравнению с пациентами сочетанной патологией, получавшими только ПТТ. У больных первой группы достоверно чаще наблюдали развитие гепатотоксических реакций (38,8% и 19,5% соответственно,  $p < 0,05$ ), токсической анемии (18,5% и 0%,  $p < 0,05$ ) и гранулоцитопении (17,5% и 0%,  $p < 0,05$ ). Вследствие развития нежелательных явлений у больных, получавших одновременно ПТТ и АРВТ, в 1,6 раза чаще приходилось корректировать стартовый режим ПТТ (56,3% и 34,8% соответственно,  $p < 0,05$ ).

В связи с развитием нежелательных явлений начальные схемы сочетанной ПТТ и АРВТ приходилось корректировать чаще, чем схемы изолированной АРВТ у пациентов с моноинфекцией ВИЧ: в 29,1% и 6,7% случаев соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом выявлена достоверная разница по частоте встречаемости гепатотоксичных реакций (19,5% и 4,4% соответственно,

$p < 0,05$ ), кожных аллергических реакций (17,4% и 1,1% соответственно,  $p < 0,05$ ) и токсической гранулоцитопении (17,5% и 2,2% соответственно,  $p < 0,05$ ).

Анализ прироста CD4+лимфоцитов в группах больных с туберкулезом показал, что на фоне АРВТ у пациентов 1 группы с исходно очень низким количеством CD4+клеток (медиана – 78 клеток/мкл) к 12 неделям лечения отмечена значительная положительная динамика (+146 клеток/мкл по медиане). В свою очередь у больных туберкулезом в отсутствии АРВТ (медиана – 394 клеток/мкл) на фоне только эффективной противотуберкулезной терапии также выявлен значительный прирост числа CD4+лимфоцитов (+187 клеток/мкл по медиане). Однако у 10,9% ( $n=5$ ) пациентов было отмечено снижение исходного количества CD4+лимфоцитов, при этом во всех случаях наблюдалась замедленная или отрицательная динамика течения туберкулезного процесса (табл. 8).

Таблица 8

**Динамика количества CD4+лимфоцитов в процессе лечения у больных ВИЧ-инфекцией в группах сравнения**

Показатель	Группа	До лечения	Срок лечения	
			4 недели	12 недель
CD4+лимфоциты клеток/мкл ( $M \pm SD$ ; медиана)	1 $n=103$	115,9 $\pm$ 85,4 78	213,4 $\pm$ 115,7 193	283,7 $\pm$ 139,5 224
	2 $n=46$	429,6 $\pm$ 178,4; 394	488,9 $\pm$ 220,6; 440	672,4 $\pm$ 284,2; 581
	3 $n=90$	193,4 $\pm$ 75,5 196	241,1 $\pm$ 106,0 228	309,6 $\pm$ 126,6 288
Прирост числа CD4 (по медиане) клеток/мкл	1 $n=103$	-	+115	+146
	2 $n=46$	-	+46	+187
	3 $n=90$	-	+32	+ 92
CD4 < 200 клеток/мкл $n$ (%)	1 $n=103$	87 (84,4)	54 (52,4)	44 (42,7)
	2 $n=46$	7 (15,2)	3 (6,5)	2 (2,1)
	3 $n=90$	47 (52,2)	38 (42,2)	23 (25,5)

*M-среднее значение; SD-стандартное отклонение.*

Из 123 пациентов ВИЧ-инфекцией, получавших АРВТ у 22% ( $n=27$ ), имело место развитие воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС), проявившегося либо дебютом туберкулеза ( $n=16$ ), либо прогрессированием уже имевшегося специфического процесса ( $n=11$ ). У 74,0% больных появление клинических симптомов ВСВИС наблюдали в течение первых 4 недель после начала АРВТ. Сравнение больных ВИЧ/ТБ, у которых отмечали или не отмечали развитие ВСВИС, показало, что у пациентов с проявлениями синдрома исходное количество CD4-лимфоцитов было существенно меньше (медиана 28 и 85 клеток/мкл соответственно,  $p < 0,05$ ). В то время как после 12 недель АРВТ прирост количества CD4-лимфоцитов и снижение уровня вирусной нагрузки у этих пациентов были более

существенными (различия между группами составили +33 клетки/мкл и -0,6  $\log_{10}$  копий/мл по медиане соответственно). Проведение ПТТ и АРВТ терапии было эффективным у большинства больных, вне зависимости от наличия или отсутствия ВСВИС. Летальный исход имел место у 4,1% больных при наличии и у 7,9% - при отсутствии ВСВИС, (ОШ=0,51,  $p>0,05$ ). Во всех случаях причиной летального исхода был генерализованный туберкулез.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что больным ВИЧ-инфекцией и туберкулезом при исходном количестве CD4+лимфоцитов менее 100 клеток/мкл целесообразно как можно раньше (через 2-3 недели после начала ПТТ) назначать АРВТ. У больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом при количестве CD4+лимфоцитов 100-349 клеток/мкл необходимо начинать с назначения ПТТ, а АРВТ присоединять как можно раньше (в течение первых двух месяцев). При наличии нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты, существенных лекарственных взаимодействий между АРВТ и ПТП, низкой приверженности пациента, АРВТ можно присоединять после окончания интенсивной фазы терапии туберкулеза. При снижении количества CD4+лимфоцитов менее 100 клеток/мкл в процессе лечения туберкулеза АРВТ следует назначить незамедлительно. Больным с исходным количеством CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл целесообразно начинать лечение туберкулеза, и мониторировать число CD4-клеток (при росте количества CD4+лимфоцитов необходимо проводить мониторинг иммунного статуса 1 раз в 3 месяца, при их снижении - ежемесячно). Если на фоне лечения туберкулеза количество CD4-клеток становится ниже 350 клеток/мкл следует начинать АРВТ (табл. 9). При подозрении на развитие воспалительного синдрома восстановления иммунной системы на фоне АРВТ для проведения дифференциальной диагностики с неадекватной противотуберкулезной терапией, а также у пациентов с количеством CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл (ввиду высокого риска МЛУ МБТ) необходимы молекулярно-генетические методы выявления возбудителя с быстрым определением лекарственной устойчивости.

Таблица 9

**Подходы к этиотропной терапии у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией с различной степенью иммуносупрессии**

Степень иммуносупрессии	Противотуберкулезная терапия	Антиретровирусная терапия		
		Режимы лечения	Схема лечения	Срок назначения
CD4<100 клеток/мкл	Стандартные с учетом особенностей назначения ПТТ с АРВТ и коррекцией по результатам ЛУ МБТ*	Стандартная с учетом особенностей назначения с ПТТ.	Через 1-2 недели от начала ПТТ ( <i>как можно раньше</i> )	Через 1 мес, затем каждые 3 мес
CD4:100-349 клеток/мкл			Через 2-8 недель от начала ПТТ	
CD4>350 клеток/мкл	Стандартные с коррекцией по результатам ЛУ МБТ*	Не показана	При снижении CD4<350 клеток/мкл	При росте CD4-клеток – каждые 3 месяца; при снижении CD4-клеток - ежемесячно

\* Учитывая высокий уровень первичной МЛУ МБТ, необходимы ускоренные молекулярно-генетические методы определения ЛУ МБТ до начала ПТТ.

## ВЫВОДЫ

1. Клинико-рентгенологические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией зависят от степени иммуносупрессии: у пациентов с количеством CD4+лимфоцитов более 500 клеток/мкл туберкулез характеризуется преимущественно поражением только органов дыхания (87,5%) с распадом в легочной ткани (70,8%) и не отличается от его течения у больных без ВИЧ-инфекции. При исходном количестве CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл характерны поражение ВГЛУ (62,5%), специфический плеврит и/или перикардит (37,0%), милиарная и/или лимфогенная диссеминация (22,9%), снижение частоты регистрации распада в легочной ткани (11,9%) и полиорганное поражение (52,4%).

2. У больных ВИЧ-инфекцией достоверно реже (36,5%) регистрировали частоту бактериовыделения, чем у пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции (68,5%), ( $p < 0,05$ ). Чаще микобактерии обнаруживали у больных с количеством CD4+лимфоцитов менее 100 клеток/мкл (42,7%) и количеством их более 500 клеток/мкл (66,7%) по сравнению с пациентами с уровнем CD4+лимфоцитов в диапазоне от 100 до 499 клеток/мкл (26,9%), ( $p < 0,05$ ).

3. Первичную МЛУ МБТ у пациентов с сочетанной инфекцией достоверно чаще регистрировали при исходном количестве CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл (35,4%), чем у больных с большим количеством CD4-клеток (19,2%), ( $p < 0,05$ ), что соответствовало частоте встречаемости МЛУ МБТ (20,4%) у пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции ( $p > 0,05$ ).

4. Использование ПЦР-диагностики повышает частоту выявления микобактерий туберкулеза в диагностическом материале на 25,9% в сравнении с традиционными микробиологическими методами исследования (ПЦР -61,4%, микроскопия и/или посев – 35,5%,  $p < 0,05$ ).

5. При исследовании операционно-биопсийного материала от больных инфекцией ВИЧ/ТБ была выявлена зависимость между степенью иммуносупрессии и типом тканевой воспалительной реакции: при количестве CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл преобладал продуктивный компонент воспаления (62,5%); при иммунодефиците с содержанием CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл - альтеративный и экссудативный (63,8%), а признаки стертого гранулематозного воспаления отмечены лишь у 36,2% пациентов.

6. Развитие полиорганного туберкулеза и вероятность летального исхода тесно коррелируют со степенью иммуносупрессии ( $r = -0,87$  и  $r = -0,81$ ). Выявлено, что туберкулез с поражением трех локализаций и более увеличивает вероятность летального исхода в 29,8 раз (ОШ=29,8,  $p < 0,05$ ) и является основным предиктором летальности у больных сочетанной инфекцией.

7. Степень иммуносупрессии определяет эффективность противотуберкулезной терапии. При количестве CD4+лимфоцитов менее 350 клеток/мкл темпы прекращения бактериовыделения и частота значительного или полного рассасывания воспалительных изменений в легочной ткани через 6 месяцев терапии оказались достоверно выше, чем у пациентов без ВИЧ-

инфекции (36,4±10,5 и 51,8±19,6 дней,  $p<0,05$  и 85,3% и 57,5%,  $p<0,05$ , соответственно). Эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с исходным количеством CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл по указанным критериям была сопоставима с результатами лечения больных моноинфекцией туберкулеза (46,9±18,2 и 51,8±19,6 дней,  $p>0,05$ ; 69,3% и 57,5%,  $p>0,05$ , соответственно).

8. Вторичные заболевания, помимо туберкулеза, диагностированы у 38,5% больных ВИЧ/ТБ. Наличие вторичных заболеваний у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией при проведении своевременной диагностики и адекватной этиотропной терапии не увеличивает вероятность летального исхода при сравнении с пациентами у которых вторичные заболевания отсутствуют (26,6% и 19,6% соответственно; ОШ=1,49,  $p>0,05$ ).

9. Переносимость комбинированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных сочетанной инфекцией была существенно хуже, по сравнению с пациентами, получавшими только противотуберкулезное лечение: достоверно чаще наблюдали развитие гепатотоксических реакций (38,8% и 19,5%,  $p.<0,05$ ), токсической анемии (18,5% и 0%,  $p<0,05$ ) и гранулоцитопении (17,5% и 0%,  $p<0,05$ ).

10. Применение антиретровирусной терапии в комплексном лечении больных ВИЧ/ТБ при исходно низком количестве CD4+лимфоцитов (медиана 78 клеток/мкл) приводит к существенному увеличению CD4+лимфоцитов через 12 недель лечения: прирост составил 146 клеток/мкл (по медиане). При адекватном лечении туберкулеза у пациентов с количеством CD4>350 клеток/мкл отмечается прирост медианы числа CD4+лимфоцитов на 187 клеток/мкл (по медиане) без применения АРВТ.

1. Развитие воспалительного синдрома восстановления иммунной системы на фоне АРВТ регистрировали в 21,9% случаев сочетанной инфекцией (медиана CD4+лимфоцитов у больных, получавших АРВТ, - 78 клеток/мкл). У 74,0% больных клинические проявления синдрома развились в первый месяц терапии. Наличие воспалительного синдрома восстановления иммунной системы не увеличивало вероятность летального исхода у больных ВИЧ/ТБ (4,2% и 7,9% соответственно; ОШ=0,51,  $p>0,05$ ).



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных ВИЧ-инфекцией с исходным количеством CD4+лимфоцитов менее 350 клеток/мкл при развитии туберкулеза рекомендуется рассматривать специфический процесс в качестве вторичного заболевания (стадии ВИЧ-инфекции 4Б или 4В). В этом случае туберкулезный процесс является основанием для определения поздней стадии ВИЧ-инфекции.

2. При развитии туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией с исходным количеством CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл рекомендуется рассматривать специфический процесс как основное заболевание, непосредственно не связанное с прогрессированием иммунодефицита. В таком случае целесообразно установить субклиническую стадию ВИЧ-инфекции (3 стадия).

3. Учитывая высокий риск наличия МЛУ МБТ у больных ВИЧ/ТБ с выраженным иммунодефицитом (количество CD4+лимфоцитов < 200 клеток/мкл) перед назначением ПТТ рекомендуется использовать молекулярно-генетические методы для ускоренной диагностики лекарственной чувствительности МБТ.

4. У больного ВИЧ-инфекцией при подозрении на туберкулез необходимо использовать тест на выявление ДНК МБТ методом ПЦР при исследовании любых диагностических жидкостей (мокрота, БАЛ, экссудат, ликвор, содержимое лимфатических узлов и др.).

5. С целью выявления возбудителя в пораженной ткани у больных ВИЧ-инфекцией с количеством CD4+лимфоцитов менее 350 клеток/мкл при исследовании операционно-биопсийного материала рекомендуется применять комплексное морфологическое исследование с использованием гистобактериоскопических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов диагностики.

6. У больных ВИЧ/ТБ с исходным количеством CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл, не получающих АРВТ, рекомендуется проводить иммунологический мониторинг через 1 месяц после начала ПТТ и при увеличении количества CD4+лимфоцитов в дальнейшем исследовать этот показатель 1 раз в 3 месяца, а при снижении – ежемесячно. При уменьшении количества CD4+лимфоцитов менее 350 клеток/мкл к ПТТ рекомендуется присоединять АРВТ.

7. Разработан алгоритм диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии (на основании полученных собственных результатов исследования и существующих рекомендаций по диагностике и лечению вторичных заболеваний) (рис. 9):

при количестве CD4+лимфоцитов более 500 клеток/мкл диагностическая тактика остается такой же, как и у больных с ВИЧ-негативным статусом;

при количестве CD4+лимфоцитов в диапазоне 200-499 клеток/мкл, если изменения в легких определяют классические для туберкулеза

скиалогические синдромы (очаговая, округлая, инфильтративная тень или очаговая диссеминация с преимущественными локализациями в верхне-базальных отделах) диагностика туберкулеза также базируется на традиционном алгоритме обследования. При наличии плеврального выпота целесообразно применение лечебно-диагностической тактики №4 (рис. 10);

при количестве CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл и скиалогическом синдроме поражения корня и средостения рекомендовано применение лечебно-диагностической тактики №1 (рис. 11); при синдроме диссеминации легочной ткани - лечебно-диагностической тактики №2 (рис. 12); при наличии интоксикационного синдрома и отсутствии видимых изменений на рентгенограмме - лечебно-диагностической тактики №3 (рис. 13).

### Список сокращений

АРВТ – антиретровирусная терапия.

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж.

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы.

ВИЧ/ТБ - сочетанная инфекция ВИЧ и туберкулеза.

ВСВИС – воспалительный синдром восстановления иммунной системы.

ИГХ– иммуногистохимия.

КУМ– кислотоустойчивые микобактерии.

ЛУ – лекарственная устойчивость.

МБТ – микобактерии туберкулеза.

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость.

НЯ – нежелательные явления.

ОШ – отношение шансов.

ПТТ – противотуберкулезная терапия.

ПЦР – полимеразная цепная реакция.

ПЦР – полимеразная цепная реакция.

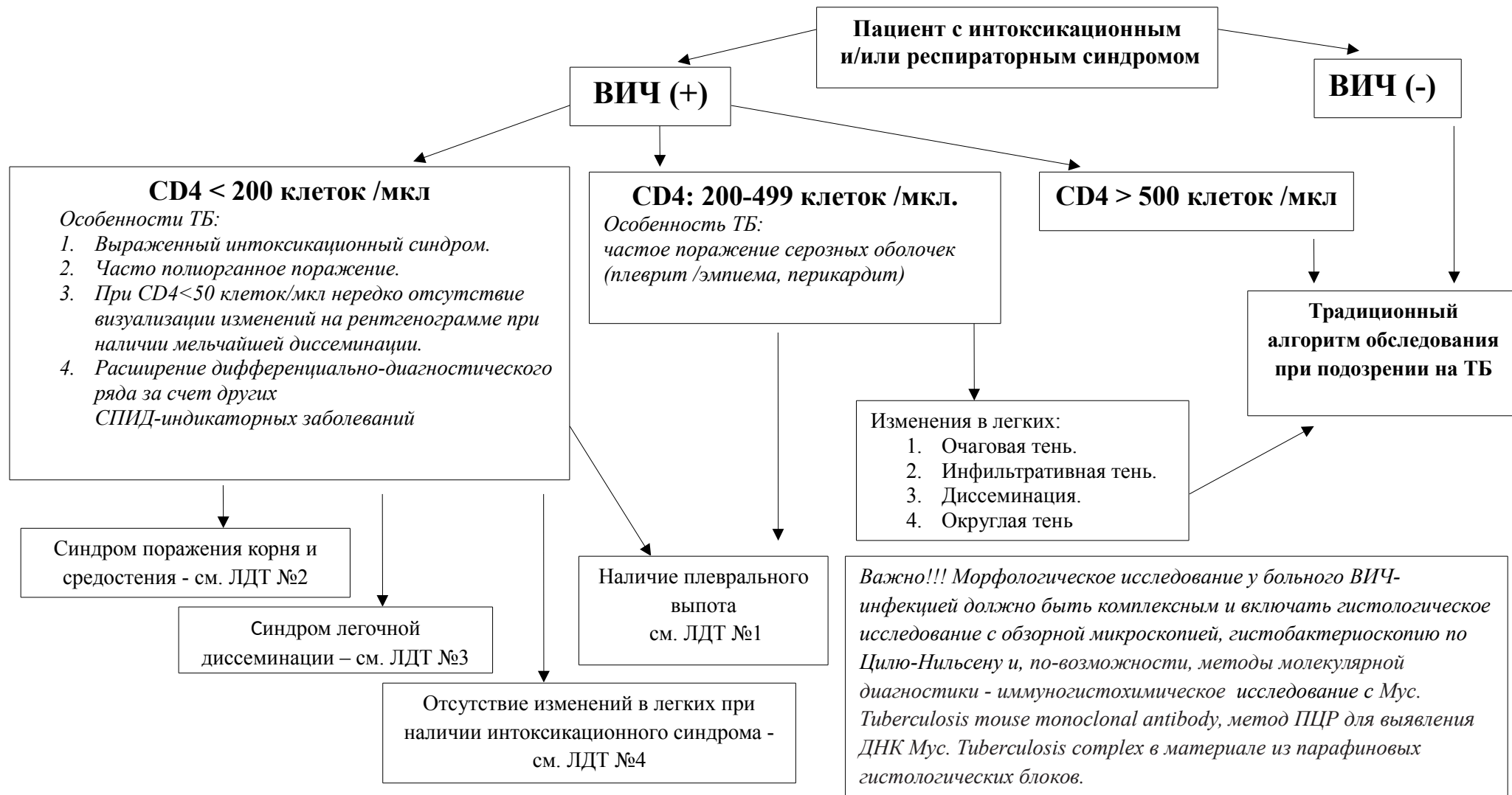
CD4+лимфоциты – Т-хелперы/индукторы.

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита.

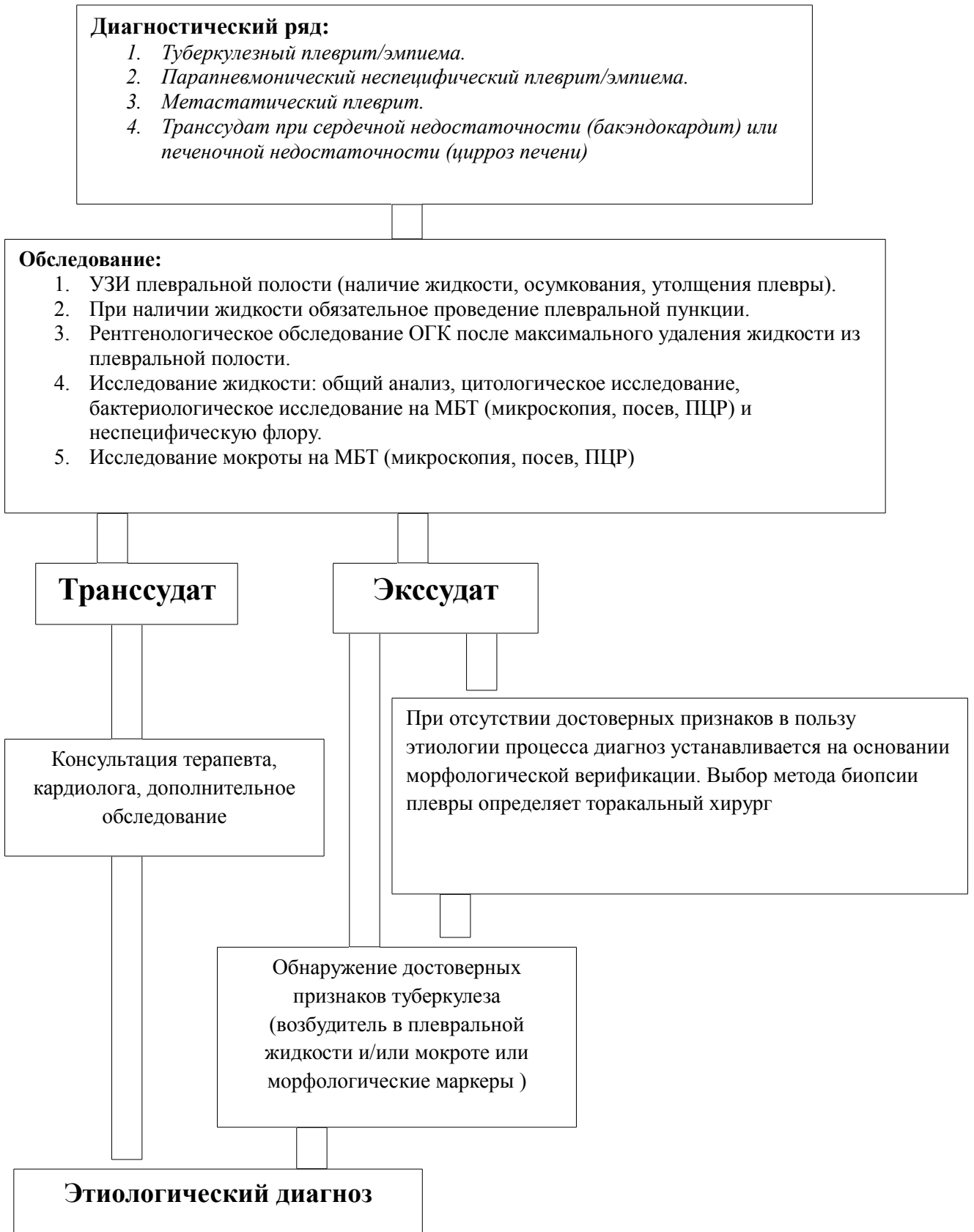
ТБ – туберкулез.

ФГ – флюорографическое обследование.

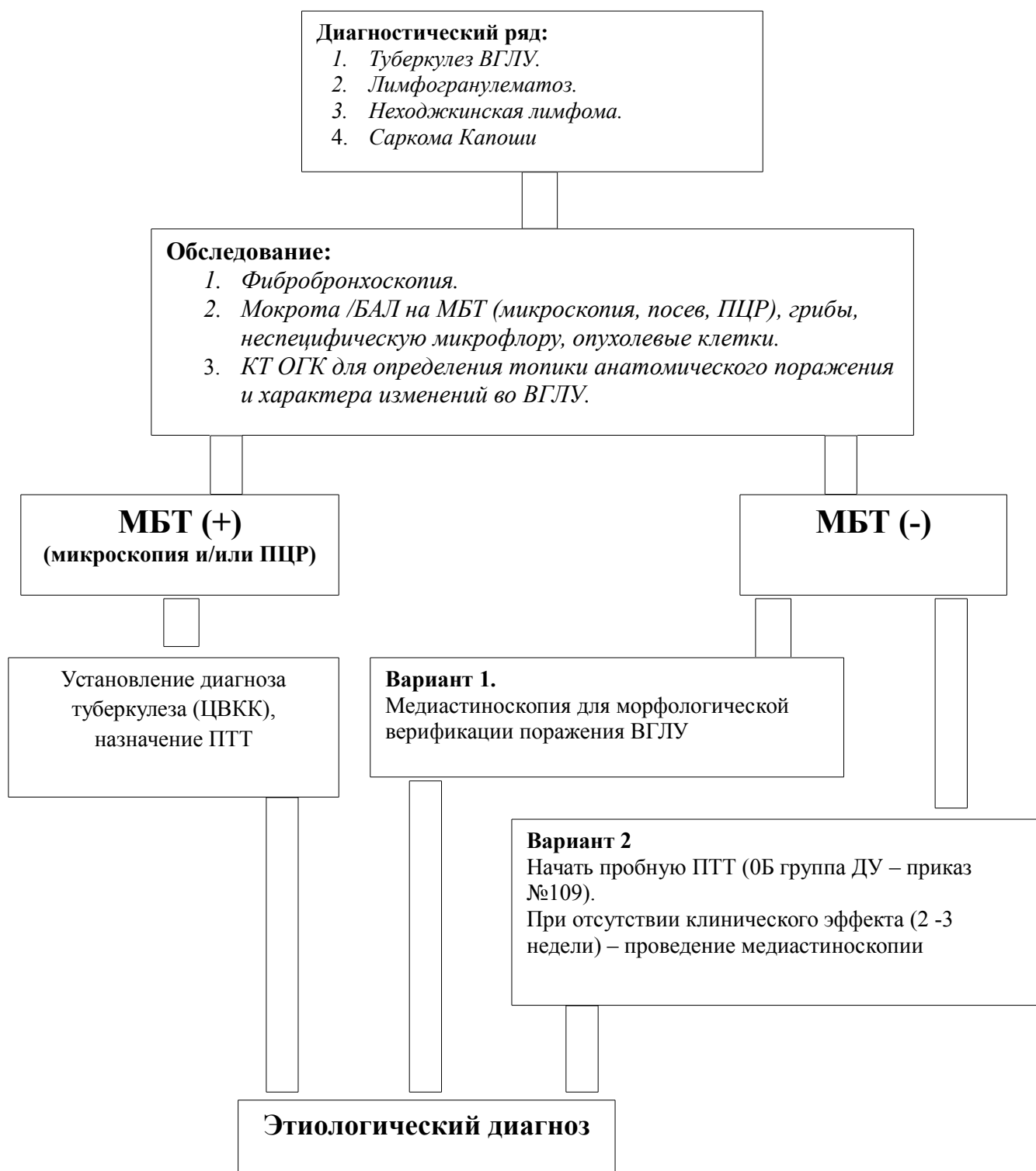
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.



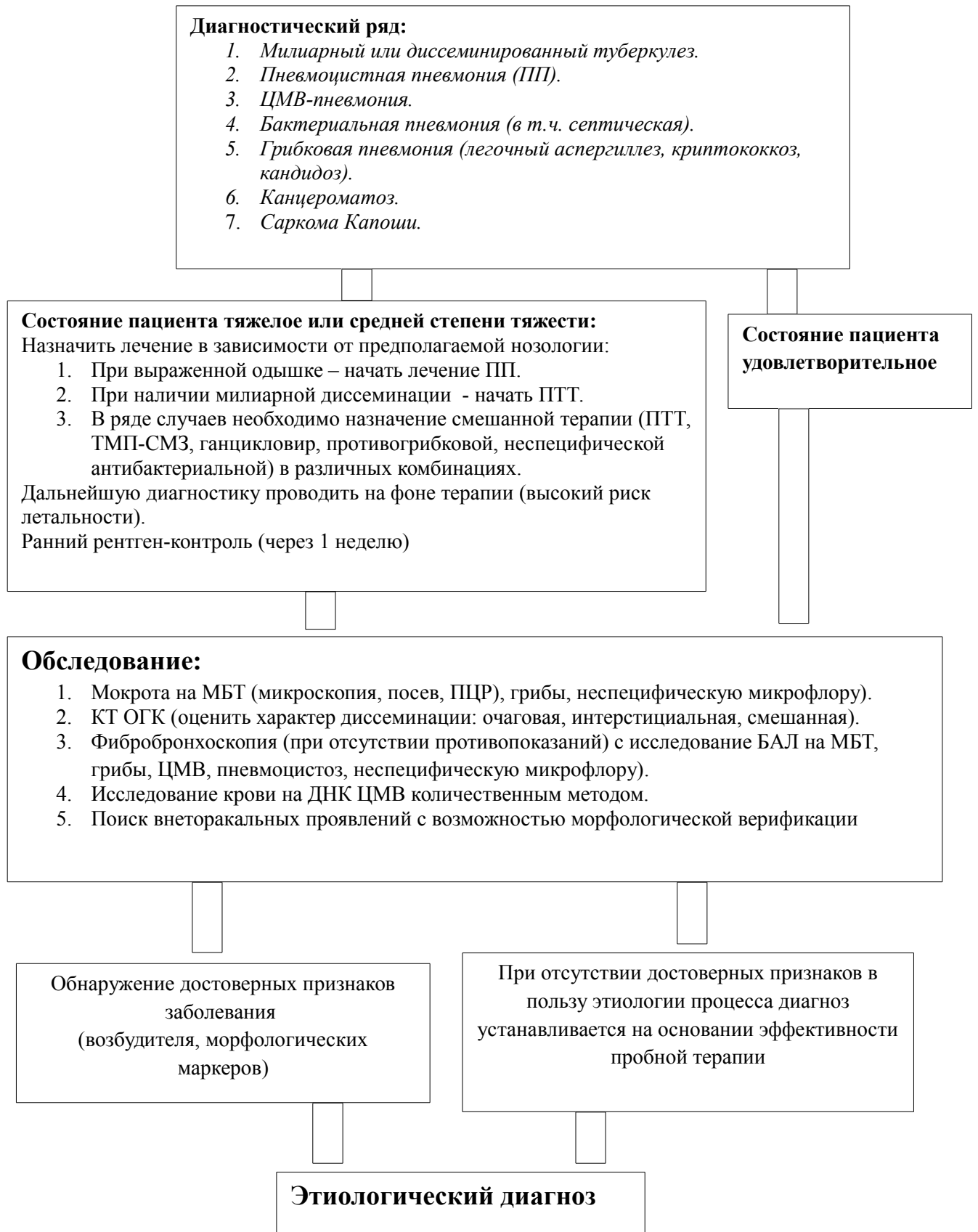
**Рис. 9.** Диагностический алгоритм при подозрении на туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии.



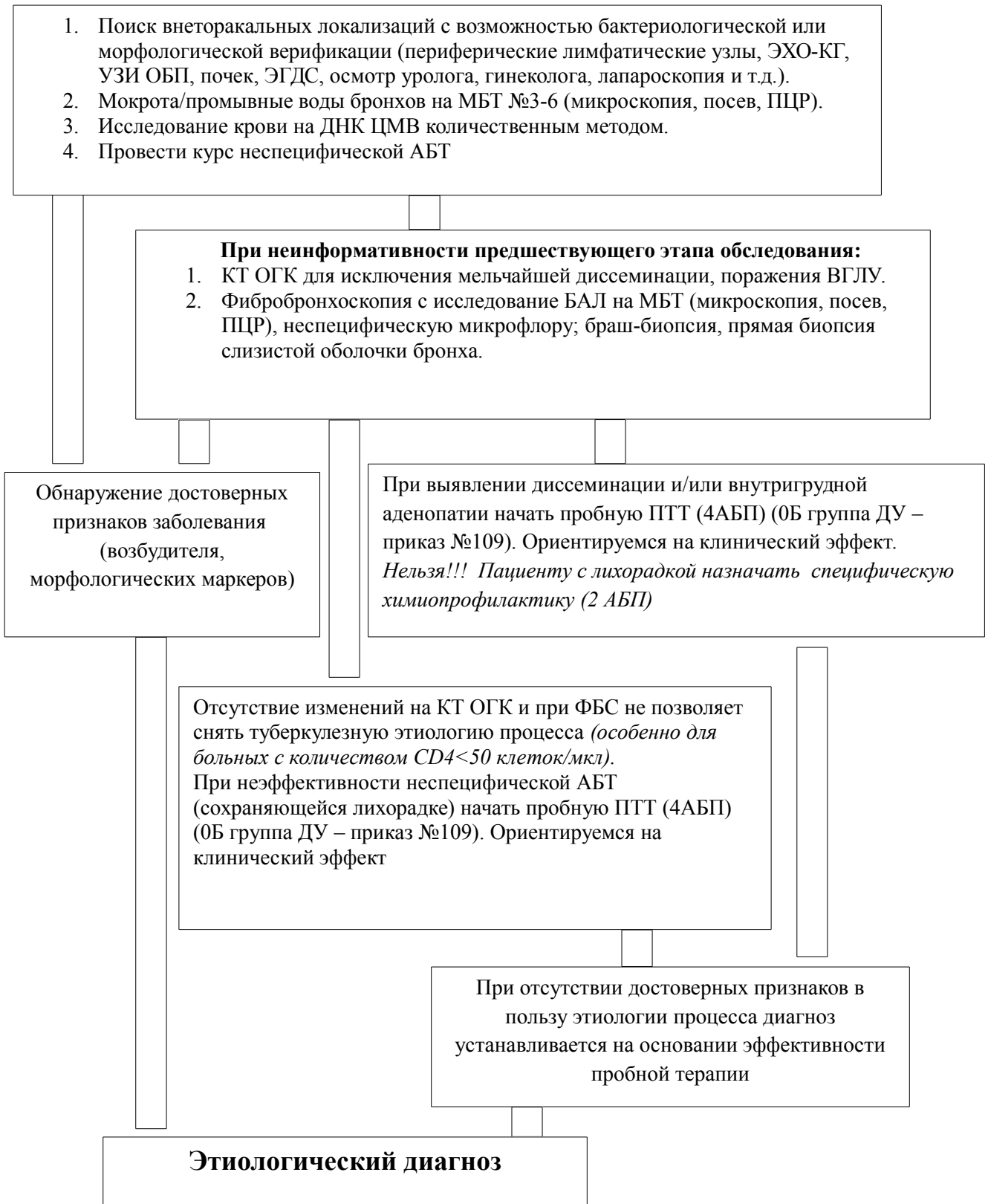
**Рис. 10.** Лечебно-диагностическая тактика №1 при наличии плеврального выпота у больных ВИЧ-инфекцией.



**Рис. 11.** Лечебно-диагностическая тактика №2 при рентгенологическом синдроме поражения корня и средостения у больных ВИЧ-инфекцией с количеством CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл.



**Рис. 12.** Лечебно-диагностическая тактика №3 при рентгенологическом синдроме диссеминации легочной ткани у больных ВИЧ-инфекцией с количеством CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл.



**Рис. 13.** Лечебно-диагностическая тактика №4 при наличии интоксикационного синдрома и отсутствии видимых изменений в легких при рентгенологическом обследовании у больных ВИЧ-инфекцией с количеством CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Зими́на, В.Н. Особенности диагностики и течения туберкулеза органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / В.Н.Зими́на, И. А. Васильева, Ф.А.Батыров // Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией : материалы III всерос. науч.- практ. конф. с междунар. участием. –М., 2009. – С. 87-88.
2. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний / В.Н.Зими́на, А.В.Кравченко, Ф.А.Батыров, И.А. Васильева, М.В. Тощевиков, Р.В. Мальцев // **Инфекционные болезни**. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 5-8.
3. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы, проявившийся туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко, Ф.А. Батыров, И.В. Рыманова, И.Г. Семенцова, И.А. Васильева // **Инфекционные болезни**. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 18-22.
4. Диагностика туберкулеза множественных локализаций на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / В.Н. Зими́на, И.А. Васильева, Ф.А. Батыров, И.Г. Семенцова, М.В. Тощевиков, Р.В. Мальцев // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. – 2010. – Вып. 14, № 3-4. – С.64-65.
5. Диагностика туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / Ф.А. Батыров, В.Н. Зими́на, И.А. Васильева, И.Г. Семенцова, М.В. Тощевиков // Материалы научных трудов к 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, проф. М. М. Авербаха. – М., 2010. – С. 254-257.
6. Зими́на, В. Н. Острое развитие туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов как проявление синдрома восстановления иммунитета у больного с ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зими́на, И.А. Васильева, Ф.А. Батыров// **Туберкулез и болезни легких**. – 2010. – № 4. – С. 58-60.
7. Ингибитор слияния энфувиртид в схемах АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом / А.В. Кравченко, А.В. Кузнецова, О.А. Козырев, В.А. Лукьянова, В.Г. Канестри, В.Н. Зими́на // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 35-41.
8. Комплексный подход к диагностике туберкулеза множественных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зими́на, Ф.А. Батыров, И.А. Васильева, А.В. Кравченко, М.С. Скопин // Совершенствование медицинской помощи больным с туберкулезом : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2010. – С. 242-245.
9. Особенности течения туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / В.Н. Зими́на, И.А. Васильева, Ф.А. Батыров, Ж.Ю. Яровая // **Туберкулез и болезни легких**. – 2010. – № 3. – С. 23-27.



10. Особенности течения туберкулезного перикардита у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко, Ф.А. Батыров, И.А. Васильева, М.В. Тощевиков, А.Б. Яковлев // ВИЧ/ТБ. Путь к универсальному доступу : сб. материалов II Центральноазиат. науч.-практ. конф. по ВИЧ/ТБ. – Душанбе, 2010. – С. 108-113.
11. Generalized Tuberculosis in HIV Infected Patients in AIDS stage / V.N. Zimina, I.A. Vasilieva, A.V. Kravchenko, F.A. Batyrov // Tenth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. – Glasgow, 2010. – P. 195.
12. Анализ летальных исходов у больных с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко, Ю.Р. Зюзя, Ф.А. Батыров, А.А. Попова, Г.В. Климов, Ю.Г. Пархоменко, И.А. Васильева // **Терапевтический архив.** – 2011. – Т. 83, № 11. – С. 25-31.
13. Анализ причин смертности больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации в 1987-2009гг. / А.В. Кравченко, Н.Н. Ладная, О.Г. Юрин, Л.А. Дементьева, В.И. Шахгильдян, М.С. Туманова, Н.В. Козырина, Т.Н. Ермак, В.Н. Зими́на, В.В. Покровский // **Инфекционные болезни.** – 2011. – Т. 9. – Прил. 1. – С.187.
14. Безопасность и переносимость комбинированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией/ В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко, В.Г. Канестри, Ф.А. Батыров, И.А. Васильева // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом : материалы конф., 20-22 октября 2011 г. – СПб., 2011. – С. 402-403.
15. Влияние предыдущих курсов химиотерапии на формирование МЛУ/ШЛУ возбудителя / И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, Т.Р. Багдасарян, В.Н. Зими́на // Материала Юбилейной сессии, посвященной 90-летию ЦНИИТ РАМН, 9-11 ноября 2011 г. – М., 2011. – С. 43-44.
16. Влияние ускоренной диагностики лекарственной устойчивости возбудителя стриповыми методами Geno Type MTBDRplus и Geno Type MTBDRsl (Hain Lifescience GmbH, Germany) МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких // И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, Т.Р. Багдасарян, В.Н. Зими́на, Е.Е. Ларионова, Л.Н. Черноусова // Материала Юбилейной сессии, посвященной 90-летию ЦНИИТ РАМН , 9-11 ноября 2011 г. – М., 2011. – С. 44-45.
17. Диагностика абдоминального туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко, Ф.А. Батыров, М.С. Скопин, М.Н. Решетников // **Инфекционные болезни.** – 2011. – Т. 9. – Прил. 1. – С.138.
18. Диагностика туберкулезного перикардита у больных ВИЧ-инфекцией / В. Н. Зими́на, Ф. А. Батыров, А. В. Кравченко, М. В. Тощевиков, И. А. Васильева // **Туберкулез и болезни легких.** – 2011. – № 10. – С. 38-43.

19. Динамика CD8+CD57-CD28- у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом в процессе лечения / А.А. Попова, А.В. Кравченко, В.Н. Зими́на, Л.В. Серебровская // *Инфекционные болезни.* – 2011. – Т. 9. – Прил. 1. – С.298.
20. Зависимость результатов лечения больных туберкулезом легких от спектра лекарственной устойчивости возбудителя / И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, Т.Р. Багдасарян, В.Н. Зими́на, Л.Н. Черноусова // **Туберкулез и болезни легких.** – 2011. – № 10. – С. 28-32.
21. Зависимость эффективности комплексного лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя от спектра лекарственной устойчивости / И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, В.Н. Зими́на, Т.Р. Багдасарян// *Человек и лекарство : сб. тез. конгр.* – 2011. – С. 253.
22. Зими́на, В. Н. Особенности диагностики туберкулезного менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко // *Нейроинфекции в практике клинициста. Проблемы диагностики и лечения : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, 31 марта - 01 апреля 2011 г.* – Харьков, 2011. – С. 92-94.
23. Зими́на, В. Н. Эпидемиология, течение и особенности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко, И.Б. Викторова // **Медицина в Кузбассе.** – 2011. – Т. X, № 3. – С. 6-13.
24. Зюзя, Ю. Р. Туберкулез и ВИЧ-ассоциированные поражения легких: особенности морфологии и дифференциальная диагностика/ Ю.Р.Зюзя, Ю.Г.Пархоменко, В.Н. Зими́на // *Материала Юбилейной сессии, посвященной 90-летию ЦНИИТ РАМН , 9-11 ноября 2011.* –М., 2011. – С. 70-72.
25. Информативность морфологического исследования биопсийного материала для диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией/ В.Н. Зими́на, Ю.Р. Зюзя, Ф.А. Батыров, М.В. Тоцевиков, Р.В. Мальцев // *Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом :материалы конф.,20-22 октября 2011 г.– СПб., 2011.* – С. 400-401.
26. Клинико-рентгенологические особенности течения впервые выявленного туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от исходного количества CD4+лимфоцитов / В.Н. Зими́на, Ф.А. Батыров, А.В. Кравченко, Г.В. Климов, И.А. Васильева// **Туберкулез и болезни легких.**– 2011. – № 12. – С. 35-41.
27. Комплексное морфологическое исследование биопсийного материала у ВИЧ-инфицированных больных с подозрением на туберкулез – ранний доказательный метод диагностики / Ю.Р. Зюзя, В.Н. Зими́на, Д.М. Флигиль, М.В. Альварес-Фигероа// *Материалы II Международного Конгресса по внутрибольничным инфекциям, посвящ. 80-летию со дня рождения члена-корреспондента РАМН, профессора Н.А.Семиной,23-24 ноября 2011 г.– М., 2011.* – С. 45.

28. Кравченко, А. В. Поражение ЦНС у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией / А. В. Кравченко, В. Н. Зими́на // **Туберкулез и болезни легких**. – 2011. – № 4. – С. 215-216.
29. Лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко, И.Б. Викторова, А.Г. Самойлова, И.А. Васильева // **Туберкулез и болезни легких**. – 2011. – № 11. – С. 3-9.
30. Опыт применения линезолида в комплексном лечении больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, В.Н. Зими́на, Р.Б. Дауров, В.В. Ерохин// **Туберкулез и болезни легких**. – 2011. – № 3. – С. 17-20.
31. Особенности течения туберкулеза в сочетании с другими вторичными заболеваниями у больных ВИЧ-инфекцией / В. Н. Зими́на, А.В. Кравченко, Ю.Р. Зюзя, Ф.А. Батыров, А.А. Попова, Ю.Г. Пархоменко // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 45-51.
32. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / В.Н. Зими́на, Ф.А. Батыров, С.Н. Халина, И.А. Васильева // **Туберкулез и болезни легких**. – 2011. – № 4. – С. 153-154.
33. Причины летальных исходов у больных с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией / Ю.Р. Зюзя, В.Н. Зими́на, Ф.А. Батыров, А.В. Кравченко, И.А. Васильева // **Туберкулез и болезни легких**. – 2011. – № 4. – С. 158-159.
34. Проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы на фоне антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией/ А.В. Кравченко, В.Н. Зими́на, И.Б. Викторова, Ю.Р. Ситдыкова // **Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы**. – 2011. – №1. – С. 58-64.
35. Рентгенологические особенности туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии / В.Н. Зими́на, Ф.А. Батыров, Г.В. Климов, И.А. Васильева // **Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению : материалы науч.-практ. конф.**, 11-12 мая 2011 г. – СПб., 2011. – С. 188-190.
36. Спектр первичной лекарственной устойчивости микобактерий у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зими́на, Ф.А. Батыров, А.В. Кравченко, С.Н. Халина, А.Г. Самойлова, И. А. Васильева // **Туберкулез и болезни легких**. – 2011. – № 8. – С. 31-35.
37. Туберкулез как проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы на фоне антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко, Ф.А. Батыров, А.А. Попова, И.А. Васильева // **Инфекционные болезни**. – 2011. – Т. 9. – Прил 1. – С. 137.

38. Туберкулез периферических лимфатических узлов у больных ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко, Ф.А. Батыров, Р.В. Мальцев // Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению : материалы науч.-практ. конф., 11-12 мая 2011 г. – СПб., 2011. – С. 187-188.

39. Туберкулез плевры у больных ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко, Ф.А. Батыров, М.В. Тощевиков, И.А. Васильева // Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции : материалы II междунар. науч.-практ. конф., 12-13 мая 2011 г. – Гомель, 2011. – С. 77-79.

40. Туберкулезное поражение плевры у больных с ВИЧ-инфекцией – особенности течения, диагностики и лечения / В.Н. Зими́на, Ф.А. Батыров, А.В. Кравченко, А.Б. Яковлев, Ю.Р. Зюзя, И.А. Васильева // **Туберкулез и болезни легких**. – 2011. – № 9. – С. 27-32.

41. Эффективность лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / А.Г. Самойлова, В.Н. Зими́на, Т.Р. Багдасарян, И.А. Васильева // Человек и лекарство : сб. тез. конгр. – 2011. – С. 283.

42. Эффективность противотуберкулезной терапии у больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии / В.Н. Зими́на, Ф.А. Батыров, А.Г. Самойлова, И.А. Васильева // Материала Юбилейной сессии, посвященной 90-летию ЦНИИТ РАМН, 9-11 ноября 2011 г. – М., 2011. – С. 69-70.

43. Dynamics of level CD8+CD57-CD28-lymphocytes and therapy of the patients with HIV/TB co-infection//6<sup>th</sup> IAS / A.A. Popova, A.V. Kravchenko, V.N. Zimina, G.M. Kozhevnikova, L.V. Serebrovskaya // Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention, 17-20 July 2011. – Rome, Italy, 2011. –CDB142.

44. Primary drug resistance in HIV/TB patients /V. Zimina, I.Vasilyeva, A. Kravtchenko F. Batirov, I. Viktorova// Poster Discussion. European Respiratory Society Annual Congress. – Amsterdam, Netherlands, 2011. – P. 1937.

45. Therapeutic approach dealing with tuberculosis lesions of pericardium in HIV patients /V. N. Zimina, A. V. Kravchenko, F. A. Batyrov, M. V. Toshevnikov, A. A. Popova, I. A. Vasilieva //13<sup>th</sup> European AIDS conference/EACS, 12-15 October 2011. – Belgrade, Serbia, 2011. – PE 11.1/4.

46. Комбинированная противотуберкулезная и антиретровирусная терапия у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией: эффективность и переносимость / В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко, Ф.А. Батыров, А.Г. Самойлова, М.В. Титюхина, И.А. Васильева // **Туберкулез и болезни легких**. – 2012. – № 2. – С. 37-43.

47. Сочетанная терапия туберкулеза и ВИЧ-инфекции – анализ безопасности и переносимости / В.Г. Канестри, В.Н. Зими́на., А.В. Кравченко, Ф.А. Батыров., А.А. Попова, И.А. Васильева // **Инфекционные болезни**. – 2012. – №1.- С.

48. Туберкулез множественных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и диагностики/ В.Н.Зими́на, Ф.А. Батыров, Ю.Р. Зюзя, А.В. Кравченко, М.В. Тошеви́ков, М.Н. Решетников, И.А. Васи́льева // **Вестник РГМУ**. – 2012. – №2. – С.53-57.

