

# Особенности клинических проявлений и диагностики сочетания туберкулеза органов дыхания с оппортунистическими инфекциями легких у взрослых больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом

А.В. Мишина<sup>✉1,2</sup>, В.Ю. Мишин<sup>1-3</sup>, А.Э. Эргешов<sup>3</sup>, А.Л. Собкин<sup>2</sup>, В.В. Романов<sup>3</sup>, А.С. Кононец<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница №3 им. проф. Г.А. Захарына» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Минобрнауки России, Москва, Россия

✉av.mishina@yandex.ru

## Аннотация

**Цель.** Изучить особенности клинических проявлений и диагностики сочетания туберкулеза органов дыхания (ТОД) с оппортунистическими инфекциями легких (ОИЛ) у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

**Материалы и методы.** В исследование включены 338 впервые выявленных больных ТОД с выделением *Mycobacterium tuberculosis*, в возрасте 25–60 лет, со стадией 4В и 5 ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и без антиретровирусной терапии, разделенных на 2 группы: 169 пациентов с сочетанием ТОД с ОИЛ (основная группа) и 169 – с ТОД (группа сравнения). Всем больным проводилось клинико-лабораторное, лучевое и бронхологическое исследование, а для выявления ОИЛ – микробиологическое, иммунологическое, молекулярно-генетическое, цитологическое и гистологическое исследование диагностического материала респираторного тракта, спинномозговой и плевральной жидкости, крови, мочи и кала. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного интервала.

**Результаты.** Установлено, что туберкулез у больных основной группы и группы сравнения имел генерализованный характер с множественными поражениями, внелегочными проявлениями, что характеризовалось выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем. Это не позволяет дифференцировать сочетание ТОД с ОИЛ и с ТОД, и их диагностика возможна только при выявлении *M. tuberculosis* и этиологии возбудителей других ОИЛ. На компьютерной томограмме органов грудной клетки при одновременном сочетании нескольких болезней легких визуализируется синдром диссеминации, синдром аденопатии и синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани по типу «матового стекла». В этих случаях не последнюю роль играло одновременное сочетание ТОД с ОИЛ, а также с наслоением поражений легких непосредственно ВИЧ, что не представляло возможным дифференцировать эти патологии. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis* и этиологии возбудителей других ОИЛ.

**Заключение.** На основании проведенного исследования предложен алгоритм последовательной этиологической диагностики сочетания ТОД с ОИЛ у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

**Ключевые слова:** туберкулез органов дыхания, оппортунистические инфекции легких, поздние стадии ВИЧ-инфекции, микробиологическая диагностика, молекулярно-генетическая диагностика, иммунодиагностика, лучевая диагностика.

**Для цитирования:** Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э. и др. Особенности клинических проявлений и диагностики сочетания туберкулеза органов дыхания с оппортунистическими инфекциями легких у взрослых больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 78–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200184

Original Article

## Features of clinical manifestations and diagnostics of pulmonary tuberculosis and opportunistic lung infections combination in adult patients with advanced HIV infection and immunodeficiency

Anastasiia V. Mishina<sup>✉1,2</sup>, Vladimir Yu. Mishin<sup>1-3</sup>, Atadzhan E. Ergeshov<sup>3</sup>, Aleksandr L. Sobkin<sup>2</sup>, Vladimir V. Romanov<sup>3</sup>, Aleksandr S. Kononets<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Zakharin Tuberculosis Clinical Hospital №3, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

✉av.mishina@yandex.ru

## Abstract

**Aim.** To study the features of clinical manifestations and diagnostics of a combination of pulmonary tuberculosis (PTB) and opportunistic lung infections (OLI) in patients in advanced stage of HIV infection with immunodeficiency.

**Materials and methods.** The study included 338 patients with newly diagnosed PTB with isolation of *Mycobacterium tuberculosis*, aged 25–60 years, having stage 4B and 5 HIV infection in a stage of progression, with no antiretroviral therapy, who were divided into 2 groups: 169 patients with a combination of PTB and OLI (main group) and 169 – with PTB (comparison group). All patients underwent clinical and laboratory, radiation and bronchological examination, as well as microbiological, immunological, molecular and genetic, cytological and histological examination of the diagnostic material from the respiratory tract, cerebrospinal and pleural fluid, blood, urine and feces in order to reveal OLI. Statistical analysis was carried out using Microsoft Office Excel 2010, data are presented as mean and standard deviation, the confidence interval.

**Results.** It was found that tuberculosis in patients of the main group and the comparison group was generalized with multiple lesions and extrapulmonary phenomena, which include severe intoxication syndrome, bronchopulmonary lesions and symptoms of other organs and systems disorders. These made it difficult to differentiate between the PTB+OLI combination and PTB, and their diagnosis is possible only when *M. tuberculosis* and causative agents of other OLI are detected. If there is a combination of several lung diseases, chest computed tomography shows dissemination syndrome, adenopathy syndrome and lung pattern pathology syndrome, which looks like ground-glass opacity. In these cases, the PTB+OLI combination played not the least role, which together with direct lung lesions by HIV, made it impossible to differentiate these pathologies. The difference was possible only when *M. tuberculosis* and causative agents of other OLI were identified.

**Conclusion.** With study data, an algorithm for the sequential etiological diagnosis of the PTB and OLI combination in patients with advanced stages of HIV infection with immunodeficiency was proposed.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, opportunistic lung infections, advanced stages of HIV infection, microbiological diagnostics, molecular and genetic diagnostics, immunodiagnosics, radiation diagnostics.

**For citation:** Mishina A.V., Mishin V.Yu., Ergeshov A.E. et al. Features of clinical manifestations and diagnostics of pulmonary tuberculosis and opportunistic lung infections combination in adult patients with advanced HIV infection and immunodeficiency. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 78–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200184

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2017 г. туберкулез послужил причиной 1,3 млн смертей (в диапазоне 1,2–1,4 млн) среди ВИЧ-отрицательных людей и еще было 300 тыс. смертей от туберкулеза (в диапазоне 266 тыс.–335 тыс.) среди ВИЧ-положительных, из которых 85% больных не получали антиретровирусную терапию (АРВТ), но сведения об оппортунистических заболеваниях у этих больных не приводятся [1].

В Российской Федерации продолжается рост впервые выявленных больных туберкулезом, взятых на учет противотуберкулезных диспансеров, их процент увеличился с 6,1% в 2010 г. до 21,0% в 2018 г., а умерших от всех причин пациентов соответственно с 11,7 до 36,4%. Ситуация осложняется еще тем, что доля пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с CD4+ лимфоцитами менее 200 в 1 мкл крови, которые болеют туберкулезом, нарастает, и если в 2010 г. она составляла 11,3%, то в 2018 г. – 22,8%, но статистические данные об оппортунистических инфекциях легких (ОИЛ) отсутствуют [2]. В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией также отсутствуют данные по диагностике и лечению ОИЛ у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [3].

В зарубежной и отечественной литературе имеются публикации по клиническим проявлениям и диагностике туберкулеза и ОИЛ у больных с ВИЧ/СПИД [4–16]. При этом нет сведений по особенностям клиники и диагностики одновременного сочетания туберкулеза органов дыхания (ТОД) с ОИЛ в сравнительном аспекте только с ТОД, но без ОИЛ у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

В данной публикации обобщены результаты наших исследований по сочетанию ТОД с *Mycobacterium tuberculosis* и с ОИЛ, вызываемыми *Mycobacterium nontuberculosis*, *Pneumocystis jiroveci*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Herpes simplex virus* и *Cytomegalovirus hominis* [17–29]. При этом впервые рассматриваются вопросы сложности диагностики сочетанной патологии, развивающейся на фоне поражения легких, вызываемой непосредственно ВИЧ и проявляющейся в виде лимфоидной (ЛИП) и неспецифической интерстициальной пневмонии (НИП), первичной легочной гипертензии (ПЛГ) и повышенной реактивности бронхов, ведущей к высокой частоте развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [8, 30, 31]. При этом делается акцент, что одновременное сочетание нескольких патологий представляет собой совершенно новое качество единой болезни и требует совершенно новых подходов в этиологической диагностике сочетания ТОД с ОИЛ с использованием комплекса современных лабораторных и инструментальных исследований, что остается практически неизученным.

**Цель** – изучить особенности клинических проявлений и диагностики сочетания ТОД с ОИЛ у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

## Материалы и методы

В исследование были включены 338 впервые выявленных больных ТОД с выделением *M. tuberculosis*, в возрасте 25–60 лет, со стадией 4В и 5 ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и без АРВТ, мужчин – 223 (66,0±2,6%) и женщин – 115 (34,0±2,6%). У всех пациентов *M. tuberculosis* были выявлены в диагностическом материале из респираторного тракта (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж и биоптаты,

полученные при бронхоскопическом исследовании) при микроскопии по Циль–Нельсену, при посеве на питательную среду Левенштейна–Йенсена и в системе ВАСТЕС [3].

Все больные постоянно употребляли наркотические и психоактивные вещества, алкогольные напитки, табачные изделия, а также страдали вирусным гепатитом С или В и ХОБЛ. Длительность ВИЧ-инфекции составляла 5–8 лет, и все пациенты состояли на учете СПИД-центра, который практически не посещали ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности обследованию и лечению. ТОД был выявлен при обращении пациентов в лечебные учреждения первичной медико-санитарной помощи или в СПИД-центр с симптомами острого воспалительного респираторного заболевания.

Все 338 пациентов были госпитализированы в туберкулезную больницу в специализированное отделение для больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией. Для выявления этиологии ОИЛ проводилось клинико-лабораторное, иммунологическое и молекулярно-генетическое (полимеразная цепная реакция – ПЦР) исследование диагностического материала респираторного тракта, а также спинномозговой и плевральной жидкости, крови, мочи, кала. Также использовались компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование внутренних органов, цитологическое и гистологическое исследование биопсийного материала внутригрудных и периферических лимфатических узлов и различных органов [30, 31].

На основании комплексного обследования 338 больных ТОД были рандомизированы на основную группу и группу сравнения. В основную группу были включены 169 пациентов с ТОД, у которых были выявлены *M. tuberculosis* и возбудители ОИЛ различной этиологии. В этой группе у 26 больных диагностировано сочетание ТОД с микобактериозом легких (МЛ), у 20 – ТОД с пневмоцистной пневмонией (ПЦП), у 26 – ТОД с внебольничной пневмонией, у 21 – ТОД с внутрибольничной пневмонией, у 28 – ТОД с кандидозной пневмонией (КП), у 26 – ТОД с герпес-вирусной пневмонией (ГВП) и у 22 – ТОД с цитомегаловирусным пневмонитом (ЦМВП).

Группу сравнения составили также 169 больных ТОД, у которых были выявлены *M. tuberculosis*, но не были обнаружены вышеперечисленные возбудители ОИЛ. Больные отобраны по принципу копия–пара и были количественно равные и идентичные по возрастным, половым, социальным и клиническим параметрам с каждой из основных групп сочетания ТОД с ОИЛ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного интервала. Критерий достоверности  $p$  определялся по таблице Стьюдента. Статистически значимыми различия признавались при значении  $p < 0,05$ , а недостоверными –  $p > 0,05$ . При статистической обработке клинического материала учитывались относительные величины и их ошибки и достоверность количественных признаков.

## Результаты и обсуждение

### Сочетание ТОД с МЛ у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом

У 26 больных основной группы с сочетанием ТОД с МЛ при микробиологическом исследовании диагностического

материала была выявлена культура *M. tuberculosis* и *M. nontuberculosis* в двух последовательных посевах на питательные среды, что позволило, в соответствии с критериями Американского и Британского торакальных обществ, установить диагноз МЛ и исключить колонизацию *M. nontuberculosis* респираторного тракта [32–34].

Видовую принадлежность *M. nontuberculosis* устанавливали путем молекулярно-генетической идентификации методом ПЦР с использованием наборов ДНК-стрипов Hain Lifescience (Германия) и GenoType Mycobacterium CM и GenoType Mycobacterium AS [19, 27]. При этом были идентифицированы *Mycobacterium avium complex* у 22 (84,6±7,1%) больных, *Mycobacterium kansasii* – у 2 (7,7±5,2%), *Mycobacterium fortuitum* – у 1 (3,8±3,8%) и *Mycobacterium xenopi* – у 1 (3,8±3,8%). Группу сравнения составили также 26 больных ТОД с выявлением *M. tuberculosis*, которые были идентичны по всем параметрам с основной группой.

Клиническая картина у 26 больных основной группы и 26 – группы сравнения существенно не отличалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем. Вместе с тем у пациентов основной группы чаще отмечались боль в животе и диарея, а при КТ и ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлялись увеличенные внутрибрюшные лимфатические узлы, сливавшиеся в конгломераты. Однако эти клинические особенности подтверждались только при выявлении *M. nontuberculosis*.

Среди больных основной группы и группы сравнения туберкулез имел генерализованный характер с множественными поражениями различных органов. К тому же были диагностированы и другие ОИЛ: ПЦП была у 6 пациентов основной группы и 3 – группы сравнения, КП соответственно у 6 и 8, ГВП – у 8 и 4 и ЦМВП – у 12 и 4.

В основной группе с сочетанием ТОД с МП у 26 пациентов среднее количество CD4+ лимфоцитов составляло 15,0±0,35 кл./мкл крови, а в группе сравнения с ТОД у 26 – 19,7±0,44 кл./мкл ( $p>0,05$ ). При этом у больных основной группы и группы сравнения вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ-копий/мл крови.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания трех основных патологических синдромов. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров, с тенденцией к слиянию и развитием деструкции легочной ткани. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер вследствие развития специфической интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнение междолевой и висцеральной плевры. В этих случаях не последнюю роль играло одновременное сочетание ТОД и МЛ, а также наслоение поражения легких непосредственно ВИЧ-инфекцией, и не исключалось развитие подобных изменений, связанных и с проявлениями ПЦП, КП, ГВП и ЦМВП. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis*, *M. nontuberculosis* и других ОИЛ.

Таким образом, сочетание ТОД с МП и ТОД у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции проявляется выраженным иммунодефицитом при количестве CD4+ лимфоцитов менее 20 кл./мкл крови и высокой вирусной нагрузке. При таком одновременном сочетании нескольких болезней легких практически у всех пациентов клиническая картина и визуальные изменения на КТ органов грудной клетки были

однотипными, что не представляло возможности дифференцировать данные патологии. Это ставит вопрос о своевременной диагностике с использованием микробиологических и молекулярно-генетических исследований для выявления *M. tuberculosis*, *M. nontuberculosis* и возбудителей других ОИЛ, что необходимо для адекватного этиологического лечения.

### **Сочетание ТОД с ПЦП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции**

У 20 больных основной группы с сочетанием ТОД с ПЦП при микробиологическом, паразитологическом и ПЦР-исследовании выявлены *M. tuberculosis* и *P. jiroveci*. Для обнаружения *P. jiroveci* использовалось микроскопическое исследование диагностического материала респираторного тракта при окраске по Романовскому–Гимзе и по Гомори и реакция иммунофлюоресценции (РИФ) с моно- и поликлональными антителами. Дополнительно учитывались снижение функции внешнего дыхания, снижение сатураированного кислорода и повышение суммарной активности лактатдегидрогеназы в крови [30, 31]. Группу сравнения составили также 26 больных ТОД с выявлением *M. tuberculosis*, которые были идентичны по всем параметрам с основной группой.

Клиническая картина у 20 больных основной группы и у 20 – группы сравнения была схожая и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем. У больных основной группы были высокая температура тела, мучительный коклюшеподобный кашель и прогрессирующая одышка. Однако эти клинические особенности подтверждались только при выявлении *P. jiroveci*. Среди больных основной группы и группы сравнения туберкулез имел генерализованный характер с множественными поражениями различных органов. К тому же были диагностированы и другие ОИЛ: КП была у 14 пациентов основной группы и у 9 – группы сравнения; МП соответственно у 4 и 4, ГВП – у 11 и 6 и ЦМВП – у 7 и 5.

В основной группе с сочетанием ТОД с ПЦП у 20 пациентов среднее количество CD4+ лимфоцитов составляло 14,1±0,64 кл./мкл крови, а в группе сравнения с ТОД у 26 – 19,7±0,44 кл./мкл ( $p>0,05$ ). При этом у больных основной группы и группы сравнения вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ-копий/мл крови.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания трех основных патологических синдромов. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров, с тенденцией к слиянию и развитием деструкции легочной ткани. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер вследствие развития специфической интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнение междолевой и висцеральной плевры. В этих случаях не последнюю роль играло одновременное сочетание ТОД и ПЦП, а также наслоение поражения легких непосредственно ВИЧ-инфекцией, и не исключалось развитие подобных изменений, связанных и с проявлениями КП, МП, ГВП и ЦМВП. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis*, *P. jiroveci* и других ОИЛ.

Таким образом, сочетание ТОД с ПЦП и ТОД у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции проявляется выраженным иммунодефицитом при количестве CD4+ лимфоцитов менее 20 кл./мкл крови и высокой вирусной нагрузке. При

таком одновременном сочетании нескольких болезней легких практически у всех пациентов клиническая картина заболевания и визуальные изменения на КТ органов грудной клетки были однотипными, что не представляло возможности дифференцировать эти патологии. Это ставит вопрос о своевременной диагностике с использованием микробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований для выявления *M. tuberculosis*, *P. jiroveci* и возбудителей других ОИЛ, что необходимо для адекватного этиологического лечения.

#### **Сочетание ТОД с внебольничной пневмонией, вызванной *S. pneumoniae*, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции**

У 26 больных основной группы с сочетанием ТОД с внебольничной пневмонией при микробиологическом и ПЦР-исследовании выявлены *M. tuberculosis* и *S. pneumoniae*. Для обнаружения *S. pneumoniae* использовались микроскопическое исследование диагностического материала при окраске по Граму и получение культуры в двух последовательных посевах на питательные среды для исключения колонизации *S. pneumoniae* респираторного тракта. Применялись также РЛА для выявления антигенов и антител и определение пневмококкового антигена в моче [30, 31]. Группу сравнения составили также 26 больных ТОД с выявлением *M. tuberculosis*, которые были идентичны по всем параметрам с основной группой.

У больных основной группы сочетание ТОД с внебольничной пневмонией *S. pneumoniae* было выявлено до госпитализации в туберкулезную больницу в специализированное отделение для больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

Клиническая картина у 26 пациентов основной группы и 26 – группы сравнения практически не различалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем. В основной группе кашель был более выражен, мокрота имела гнойный характер с кровохарканьем, были бронхоспазм и легочно-сердечная недостаточность. Однако эти клинические особенности подтверждались только при выявлении *S. pneumoniae*.

Среди больных основной группы и группы сравнения туберкулез имел генерализованный характер с множественными поражениями различных органов. К тому же были диагностированы и другие ОИЛ: ПЦП была у 5 пациентов основной группы и у 4 – группы сравнения, КП соответственно у 21 и 19, ГВП – у 18 и 7 и ЦМВП – у 9 и 5.

В основной группе с сочетанием ТОД с внебольничной пневмонией у 26 пациентов среднее количество CD4+ лимфоцитов составляло  $15,0 \pm 0,25$  кл./мкл крови, а в группе сравнения с ТОД у 26 –  $19,7 \pm 0,44$  кл./мкл крови ( $p > 0,05$ ). При этом у больных основной группы и группы сравнения вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ-копий/мл крови.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания 3 основных патологических синдромов. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров, с тенденцией к слиянию и развитием деструкции легочной ткани. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер, вследствие развития специфической интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнение междолевой и висцеральной плевры. В то же время у пациентов основной группы чаще

визуализировались инфильтраты с просветами бронхов на их фоне, преимущественно в нижних долях легких с образованием мелких абсцессов, а у более 1/2 больных – с развитием экссудативного плеврита. В этих случаях не последнюю роль играло одновременное сочетание ТОД и МЛ, а также наложение поражения легких непосредственно ВИЧ-инфекцией, и не исключалось развитие подобных изменений, связанных с проявлениями КП, ПЦП, ГВП и ЦМВП. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis*, *S. pneumoniae* и других ОИЛ.

Таким образом, сочетание ТОД с внебольничной пневмонией и ТОД у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции проявляется выраженным иммунодефицитом при количестве CD4+ лимфоцитов менее 20 кл./мкл крови и высокой вирусной нагрузке. При таком одновременном сочетании нескольких болезней легких практически у всех пациентов клиническая картина заболевания и визуальные изменения на КТ органов грудной клетки были однотипными, что не представляло возможности дифференцировать эти патологии. Это ставит вопрос о своевременной диагностике с использованием микробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований для выявления *M. tuberculosis*, *S. pneumoniae* и возбудителей других ОИЛ, что необходимо для адекватного этиологического лечения.

#### **Сочетание ТОД с внутрибольничной пневмонией, вызванной *S. aureus*, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции**

У 21 больного основной группы сочетания ТОД с внутрибольничной пневмонией при микробиологическом и ПЦР-исследовании выявлены *M. tuberculosis* и *S. aureus*. Для обнаружения *S. aureus* использовались микроскопическое исследование диагностического материала при окраске по Граму и получение культуры в двух последовательных посевах на питательные среды для исключения колонизации респираторного тракта. Выделенную культуру исследовали на наличие коагулазы (коагулазный тест), на способность к ферментативному расщеплению маннита, на способность синтезировать термостабильную ДНКазу, на способность агглютинировать сенсibilизированные эритроциты барана и проводили фаготипирование выделенного штамма [30, 31]. Применялись также РЛА для выявления антигенов и антител и определение пневмококкового антигена в моче [30, 31]. Группу сравнения составил также 21 больной ТОД с выявлением *M. tuberculosis*, которые были идентичны по всем параметрам с основной группой.

У больных основной группы сочетания ТОД с внутрибольничной пневмонией *S. aureus* был выявлен через 1–2 мес лечения в туберкулезной больнице в специализированном отделении для больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

Клиническая картина у 21 пациента основной группы и 21 – группы сравнения не различалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем. В основной группе кашель был более выражен, мокрота имела гнойный характер с кровохарканьем, были бронхоспазм и легочно-сердечная недостаточность. Кроме того, у 15 больных основной группы отмечались гнойные поражения кожи. Однако эти клинические особенности подтверждались только при выявлении *S. aureus*.

Среди больных основной группы и группы сравнения туберкулез имел генерализованный характер с множественными поражениями различных органов. К тому же были диагностированы и другие ОИЛ: ПЦП была у 7 пациентов основной группы и 5 – группы сравнения, КП соответственно у 19 и 16, ГВП – у 15 и 10 и ЦПВП – у 12 и 8.

В основной группе с сочетанием с внутрибольничной пневмонией у 20 больных среднее количество CD4+ лим-

фоцитов составляло  $14,5 \pm 0,19$  кл./мкл крови, а в группе сравнения с ТОД у 20 –  $19,7 \pm 0,44$  кл./мкл крови ( $p > 0,05$ ). При этом у больных основной группы и группы сравнения вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ-копий/мл крови.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания 3 основных патологических синдромов. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров, с тенденцией к слиянию и развитием деструкции легочной ткани. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер вследствие развития специфической интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнение междолевой и висцеральной плевры. В то же время у пациентов основной группы чаще визуализировались инфильтраты с просветами бронхов на их фоне, преимущественно в нижних долях легких с образованием мелких абсцессов, а у более 1/2 больных – с развитием экссудативного плеврита и эмпиемы плевры, но эти изменения также встречались у больных группы сравнения. В этих случаях не последнюю роль играло одновременное наложение поражения легких, непосредственно вызванное ВИЧ-инфекцией, и не исключалось развитие подобных изменений, связанных с проявлениями ПЦП, КП, ГВП и ЦМВП. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis*, *S. aureus* и других ОИЛ.

Таким образом, сочетание ТОД с внебольничной пневмонией и с ТОД у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции проявляется выраженным иммунодефицитом при количестве CD4+ лимфоцитов менее 20 кл./мкл крови и высокой вирусной нагрузке. При таком одновременном сочетании нескольких болезней легких практически у всех пациентов клиническая картина заболевания и визуальные изменения на КТ органов грудной клетки были однотипными, что не представляло возможности дифференцировать эти патологии. Это ставит вопрос о своевременной диагностике с использованием микробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований для выявления *M. tuberculosis*, *S. aureus* и возбудителей других ОИЛ, что необходимо для адекватного этиологического лечения.

#### **Сочетание ТОД с КП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом**

У 28 больных основной группы сочетания ТОД с КП при микробиологическом и молекулярно-генетическом исследовании выявлены *M. tuberculosis* и *C. albicans*. Для обнаружения *C. albicans* использовались также микроскопическое исследование, выделение чистой культуры из культуры диагностического материала, а также реакция агглютинации и реакция связывания комплемента для выявления антигенов и антител [30, 31]. Группу сравнения составили также 28 больных ТОД с выявлением *M. tuberculosis*, которые были идентичны по всем параметрам с основной группой.

Клиническая картина у 28 пациентов основной группы и 28 – группы сравнения характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем. В основной группе кашель носил изнуряющий характер с обильным выделением слизисто-гнойной мокроты с кровахарканьем, были бронхоспазм и легочно-сердечная недостаточность. Кроме КП у всех больных кандидоз имел ге-

нерализованный характер с поражением слизистой оболочки полости рта, пищевода, половых органов, перианальной области, кожи, а у 6 пациентов диагностирован кандидозный менингит и менингоэнцефалит. Однако эти клинические особенности подтверждались только при выявлении *C. albicans*.

Среди больных основной группы и группы сравнения туберкулез имел генерализованный характер с множественными поражениями различных органов. Кроме того, были диагностированы еще и другие ОИЛ: пневмония, вызванная *S. pneumoniae*, была у 10 пациентов основной группы и у 8 – группы сравнения, пневмония, вызванная *S. aureus*, соответственно у 9 и 8, ГВП – у 7 и 5 и ЦМВП – у 7 и 5.

В основной группе с сочетанием ТОД и внутрибольничной пневмонии у 28 больных среднее количество CD4+ лимфоцитов составляло  $15,2 \pm 0,41$  кл./мкл крови, а в группе сравнения с ТОД у 28 –  $19,7 \pm 0,44$  кл./мкл крови ( $p > 0,05$ ). При этом у больных основной группы и группы сравнения вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ-копий/мл крови.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания 3 основных патологических синдромов. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров, с тенденцией к слиянию и развитием деструкции легочной ткани. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер вследствие развития специфической интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнение междолевой и висцеральной плевры. В этих случаях не последнюю роль играло одновременное наложение поражения легких, непосредственно вызванное ВИЧ-инфекцией. Не исключалось развитие подобных изменений, связанных и с проявлениями пневмонии, вызванной *S. pneumoniae* или *S. aureus*, ГВП и ЦМВП. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis*, *C. albicans* и других ОИЛ.

Таким образом, сочетание ТОД с КП и с ТОД у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции проявляется выраженным иммунодефицитом при количестве CD4+ лимфоцитов менее 20 кл./мкл крови и высокой вирусной нагрузке. При таком одновременном сочетании нескольких болезней легких практически у всех пациентов клиническая картина заболевания и визуальные изменения на КТ органов грудной клетки были однотипными, что не представляло возможным дифференцировать данные патологии. Это ставит вопрос о своевременной диагностике с использованием микробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований для выявления *M. tuberculosis*, *C. albicans* и возбудителей других ОИЛ, что необходимо для адекватного этиологического лечения.

#### **Сочетание ТОД с ГВП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом**

У 26 больных основной группы с сочетанием ТОД с ГВП при микробиологическом, вирусологическом и молекулярно-генетическом исследовании выявлены *M. tuberculosis* и *Herpes simplex virus*. Для обнаружения *Herpes simplex virus* использовались также иммуногистохимический анализ, РИФ, реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) и иммуноферментный анализ (ИФА) с моноклональными вирусспецифическими антителами, а также выделения вируса в культуре фибробластов эмбриона и культуры диплоидных

клеток человека и выявление морфологических изменений в окрашенных по Граму или Папаниколу клетках или тканях при световой микроскопии [30, 31]. Группу сравнения составили также 26 больных ТОД с выявлением *M. tuberculosis*, которые были идентичны по всем параметрам с основной группой.

Клиническая картина у 26 больных основной группы и у 26 – группы сравнения была схожая и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем. У больных основной группы были высокая температура тела, мучительный коклюшеподобный кашель и прогрессирующая одышка, при этом на слизистых и на коже наблюдались высыпания сгруппированных везикулярных пузырьков, и поражение центральной нервной системы диагностировано у 5 пациентов. Однако эти клинические особенности подтверждаются только при выявлении *Herpes simplex virus*. Среди больных основной группы и группы сравнения туберкулез имел генерализованный характер с множественными поражениями различных органов. К тому же были диагностированы и другие ОИЛ: КП была у 7 пациентов основной группы и у 9 – группы сравнения; МЛ соответственно у 3 и 3 и ПЦП – у 6 и 4.

В основной группе с сочетанием ТОД с ЦМВП у 26 пациентов среднее количество CD4+ лимфоцитов составляло  $18,1 \pm 0,39$  кл./мкл крови, а в группе сравнения с ТОД у 26 –  $19,7 \pm 0,44$  кл./мкл крови ( $p > 0,05$ ). При этом у больных основной группы и группы сравнения вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ-копий/мл крови.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания 3 основных патологических синдромов. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров, с тенденцией к слиянию и развитием деструкции легочной ткани. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер вследствие развития специфической интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнение междолевой и висцеральной плевры. Данные патологические синдромы визуально практически не различались у 26 больных основной группы с сочетанием ТОД с ГВП и у 26 – группы сравнения. В этих случаях не последнюю роль играло одновременное сочетание ТОД и ГВП, а также наложение патологических поражений легких, вызванных непосредственно ВИЧ-инфекцией, и не исключалось развитие подобных изменений, связанных и с проявлениями ПЦП, КП и МЛ. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis*, *Herpes simplex virus* и других ОИЛ.

Таким образом, сочетание ТОД с ГВП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции проявляется выраженным иммунодефицитом при количестве CD4+ лимфоцитов менее 20 кл./мкл крови и высокой вирусной нагрузке. При таком одновременном сочетании нескольких болезней легких практически у всех пациентов клиническая картина заболевания и визуальные изменения на КТ органов грудной клетки были однотипными, что не представляло возможности дифференцировать эти патологии. Это ставит вопрос о своевременной диагностике с использованием микробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований для выявления *M. tuberculosis*, *Herpes simplex virus* и возбудителей других ОИЛ, что необходимо для адекватного этиологического лечения.

### Сочетание ТОД с ЦМВП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом

У 22 больных основной группы с сочетанием ТОД с ЦМВП при микробиологическом, вирусологическом и молекулярно-генетическом исследовании выявлены *M. tuberculosis* и *Cytomegalovirus hominis*. Для обнаружения *Cytomegalovirus hominis* использовались также иммуногистохимический анализ, РИФ, РПГА и ИФА с моноклональными вирус-специфическими антителами, а также выделения вируса в культуре фибробластов эмбриона и культуры диплоидных клеток человека и выявление морфологических изменений в окрашенных по Граму или Папаниколу клетках или тканях при световой микроскопии [30, 31]. Группу сравнения составили также 22 больных с ТОД с выявлением *M. tuberculosis*, которые были идентичны по всем параметрам с основной группой.

Клиническая картина у 22 больных основной группы и у 22 – группы сравнения была схожая и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем. У больных основной группы были высокая температура тела, мучительный коклюшеподобный кашель и прогрессирующая одышка, при этом на слизистых и на коже отмечались высыпания, представленные петехиальной или везикуло-буллезной сыпью, и поражение центральной нервной системы диагностировано у 8 пациентов. Однако эти клинические особенности подтверждаются только при выявлении *Cytomegalovirus hominis*. Среди больных основной группы и группы сравнения туберкулез имел генерализованный характер с множественными поражениями различных органов. К тому же были диагностированы и другие ОИЛ: КП была у 11 пациентов основной группы и у 9 – группы сравнения; МЛ соответственно у 5 и 5 и ПЦП – у 5 и 7.

В основной группе с сочетанием ТОД с ЦМВП у 22 пациентов среднее количество CD4+ лимфоцитов составляло  $16,1 \pm 0,35$  кл./мкл крови, а в группе сравнения с ТОД у 22 –  $19,7 \pm 0,44$  кл./мкл крови ( $p > 0,05$ ). При этом у больных основной группы и группы сравнения вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ-копий/мл крови.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания 3 основных патологических синдромов. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров, с тенденцией к слиянию и развитием деструкции легочной ткани. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер вследствие развития специфической интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнение междолевой и висцеральной плевры. В этих случаях не последнюю роль играло одновременное сочетание ТОД и ЦМВП, а также наложение патологических поражений легких, вызванных непосредственно ВИЧ-инфекцией, и не исключалось развитие подобных изменений, связанных и с проявлениями КП, МП и ПЦП. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis*, *Cytomegalovirus hominis* и других ОИЛ.

Таким образом, сочетание ТОД с ЦМВП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции проявляется выраженным иммунодефицитом при количестве CD4+ лимфоцитов менее 20 кл./мкл крови. Клиническая картина заболевания и визуальные изменения на КТ органов грудной клетки были практически однотипными, что не представляло возможности дифференцировать эти патологии. Это ставит

вопрос о своевременной диагностике с использованием микробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований для выявления *M. tuberculosis*, *Cytomegalovirus hominis* и возбудителей других ОИЛ, что необходимо для адекватного этиологического лечения.

### Заключение

Установлено, что среди 169 больных с сочетанием ТОД с выявлением *M. tuberculosis* и ОИЛ (основная группа) у 26 пациентов диагностирован МЛ с обнаружением *M. nontuberculosis*, у 20 – ПЦП – *P. jiroveci*, у 26 – внебольничная пневмония – *S. pneumoniae*, у 21 – внутрибольничная пневмония – *S. aureus*, у 28 – КЛ – *C. albicans*, у 26 – ГВП – *Herpes simplex virus* и у 22 – ЦМВП – *Cytomegalovirus hominis*. Больные были в возрасте 25–60 лет со стадией 4В и 5 ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования, с выраженным иммунодефицитом (среднее количество CD4+ лимфоцитов менее 20 в 1 мкл крови), с высокой вирусной нагрузкой (более 500 000 РНК ВИЧ-копий/мл крови) и без АРВТ. При этом длительность ВИЧ-инфекции составляла 5–8 лет, и все они состояли на учете СПИД-центра, который практически не посещали ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности обследованию и лечению, так как были постоянными потребителями наркотических и психоактивных веществ, алкогольных напитков, табачных изделий и страдали вирусным гепатитом С или В и ХОБЛ. В группе сравнения у 169 пациентов с ТОД с выявлением *M. tuberculosis*, но без сочетания с ОИЛ все вышеперечисленные параметры были практически идентичными.

Сравнительный анализ клинических проявлений у больных основной группы и группы сравнения установил отсутствие существенных различий. Туберкулез имел генерализованный характер с множественными поражениями и внелегочными проявлениями, что характеризовалось выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем.

Вместе с тем у 169 больных с сочетанием ТОД с ОИЛ имелись некоторые особенности в клинических проявлениях. Это более частое поражение внутрибрюшных лимфатических узлов при МЛ, более выраженные бронхолегочные проявления при ПЦП, внебольничной и внутрибольничной пневмонии, кожные проявления при КП, ГВП и ЦМВП, поражение ЦНИ при ГВП и ЦМВП. Однако подобные особенности в клинических проявлениях развиваются на фоне генерализованного туберкулеза с поражением многих органов и систем, что не позволяет достоверно дифференцировать сочетания ТОД с ОИЛ и только ТОД, и их диагностика возможна только при выявлении *M. tuberculosis* и этиологии возбудителей других ОИЛ, тем более что у одного больного могут одновременно быть сразу несколько заболеваний.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания 3 основных патологических синдромов. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров, с тенденцией к слиянию и развитием деструкции легочной ткани. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер вследствие развития специфической интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнение междолевой и висцеральной плевры. При таком одновременном сочетании нескольких болезней легких практически у всех пациентов визуальные изменения на КТ органов груд-

ной клетки были однотипными, что не представляло возможности дифференцировать эти патологии. В этих случаях не последнюю роль играло одновременное сочетание ТОД с ОИЛ, а также с наложением поражений легких непосредственно ВИЧ, проявляющихся ЛИП, НИП, ПЛГ и ХОБЛ. Различие было возможным только при выявлении *M. tuberculosis* и возбудителей других ОИЛ.

Таким образом, выявленные особенности в клинических проявлениях и в визуализации патологических изменений на КТ органов грудной клетки у больных с сочетанием ТОД с ОИЛ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции ставят вопрос о своевременной микробиологической, паразитологической, вирусологической, молекулярно-генетической и иммунологической диагностике выявления *M. tuberculosis* и возбудителей других ОИЛ, что необходимо для назначения комплексного индивидуализированного лечения, так как именно данная категория имеет высокую летальность от сочетанной патологии.

На основании проведенного исследования предлагаем алгоритм последовательной этиологической диагностики сочетания ТОД с ОИЛ у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

### Алгоритм этиологической диагностики ТОД и ОИЛ у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом

#### Первичная диагностика:

- микроскопия мокроты на кислотоустойчивые микобактерии, *P. jiroveci* не менее 3 раз;
- определение *C. albicans* в мокроте (количественно) не менее 3 раз;
- посев мокроты, крови, мочи и кала на специальные питательные среды на *M. tuberculosis*, *M. nontuberculosis*, бактериальную микрофлору (*S. pneumoniae*, *S. aureus*) не менее 3 раз;
- ПЦР мокроты, крови, мочи и кала на *M. tuberculosis*, *M. nontuberculosis*, *P. jiroveci*, бактериальную микрофлору; *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus hominis*;
- ИФА с моноклональными антителами на возбудители ОИЛ.

#### Диагноз поставлен:

- лечение ВИЧ-инфекции, туберкулеза и ОИЛ.

#### Нет диагноза:

- получение индуцированной мокроты из глубоких отделов дыхательных путей;
- исследование методами микроскопии, посева и ПЦР полученного диагностического материала.

#### Нет диагноза:

- проведение фибробронхоскопии для получения бронхоальвеолярного лаважа и биоптатов бронхов, лимфатических узлов и легких; цитология, гистология, микроскопия, посев и ПЦР полученного диагностического материала.

#### Нет диагноза:

- трансторакальная игловая биопсия легкого, плевры;
- цитология, гистология, микроскопия, посев и ПЦР полученного диагностического материала.

#### Нет диагноза:

- хирургическая биопсия легкого;
- цитология, гистология, микроскопия, посев и ПЦР полученного диагностического материала.

#### Диагноз поставлен:

- лечение ВИЧ-инфекции, туберкулеза и ОИЛ.

Своевременное установление этиологического диагноза минимизирует стоимость лечения, сокращает сроки госпитализации и сопровождается снижением летальности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

- Global tuberculosis report 2018 WHO, 2019. (<http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0809/biblio04.php>)
- Нечаева О.Б., Гордина А.В., Стерликов С.А. и др. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений Российской Федерации в 2017–2018 гг. (статистические материалы). М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2019. [Nechaeva O.B., Gordina A.V., Sterlikov S.A. et al. Resources and activities of TB facilities of the Russian Federation in 2017–2018 (statistical materials). Moscow: RIO TsNIOIZ, 2019 (in Russian).]
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М. – Тверь: Триада, 2014. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection. Moscow – Tver: Triada, 2014 (in Russian).]
- Ермак Т.Н., Самитова Э.Р., Токмалев А.К. и др. Пневмоцистная пневмония, туберкулез легких и их сочетание у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008; 3: 31–4. [Ermak T.N., Samitova E.R., Tokmalev A.K. and others. Pneumocystis pneumonia, pulmonary tuberculosis and their combination in patients with HIV infection. Epidemiology and infectious diseases. 2008; 3: 31–4 (in Russian).]
- Byers DK, Decker CF. Unusual case of Pneumocystis jiroveci Pneumonia during primary HIV infection. AIDS Read 2008; 18 (6): 313–7.
- Азовцева О.В. Особенности течения герпетической инфекции на фоне ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2010; 2 (3): 37–41. [Azovtseva O.V. Features of the course of herpetic infection against the background of HIV infection. HIV infection and immunosuppression. 2010; 2 (3): 37–41 (in Russian).]
- Madeddu G, Laura Fiori M, Stella Mura M. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. Curr Opin Pulm Med 2010; 16 (3): 201–7.
- Бартлетт Дж., Галланта Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Р. Валента, 2012. [Bartlett Dzh., Gallanta D., Fam P. Clinical Aspects of HIV. Moscow: R. Valenta, 2012 (in Russian).]
- Зимина В.Н., Кравченко А.В., Зюзя Ю.Р. и др. Особенности течения туберкулеза в сочетании с другими вторичными заболеваниями у больных с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2011; 3 (3): 45–51. [Zimina V.N., Kravchenko A.V., Zuzia Yu.R. et al. Osobennosti techeniya tuberkuleza v sochetanii s drugimi vtorichnymi zabolevaniyami u bolnykh s VICH-infektsiei. VICH-infektsiia i immunosupressii. 2011; 3 (3): 45–51 (in Russian).]
- Рахманова А.Г., Бубочкин А.В., Виноградова А.Н. и др. Кандидоз у больных с ВИЧ/СПИДом. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2015; 7 (1): 60–8. [Rakhmanova A.G., Bubochkin A.V., Vinogradova A.N. et al. Kandidoz u bolnykh s VICH/SPIDom. VICH-infektsiia i immunosupressiia. 2015; 7 (1): 60–8 (in Russian).]
- Henkle E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. Clin Chest Med 2015; 36 (1): 91–9.
- Пантелеев А.М., Драчева М.С., Никулина О.В. и др. Клинико-лабораторные особенности микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией. Журн. инфектологии. 2016; 8 (3): 40–5. [Panteleev A.M., Dracheva M.S., Nikulina O.V. et al. Kliniko-laboratornye osobennosti mikobakterioza u bolnykh VICH-infektsiei. Zhurn. infekologii. 2016; 8 (3): 40–5 (in Russian).]
- Зимина В.Н., Астафьев А.В. Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и лечения, профилактика. Пульмонология. 2016; 26 (4): 488–97. [Zimina V.N., Astaf'ev A.V. Vnebol'nichnye pnevmonii u vzroslykh bolnykh VICH-infektsiei: osobennosti techeniya i lecheniya, profilaktika. Pul'monologiya. 2016; 26 (4): 488–97 (in Russian).]
- Зимина В.Н., Альварес М.В., Дегтярева С.Ю. и др. Диагностика микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией. Инфекционные болезни. 2016; 14 (4): 63–70. [Zimina V.N., Al'vares M.V., Degtyareva S.Yu. et al. Diagnostika mikobakterioza u bolnykh VICH-infektsiei. Infektsionnye bolezni. 2016; 14 (4): 63–70 (in Russian).]
- Азовцева О.В., Богачева Т.Е., Семенова О.Д., Особенности клинического течения пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных. Int J Med Psychol 2018; 1 (1): 9–13. [Azovtseva O.V., Bogacheva T.E., Semenova O.D., Osobennosti klinicheskogo techeniya pnevmotsistnoi pnevmonii u VICH-infitsirovannykh bolnykh. Int J Med Psychol 2018; 1 (1): 9–13 (in Russian).]
- Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. ВИЧ-инфекция и внебольничная пневмония. Причины смерти. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2019; 11 (1): 56–63. [Borodulina E.A., Vdoushkina E.S., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V. VICH-infektsiia i vnebol'nichnaia pnevmoniia. Prichiny smerti. VICH-infektsiia i immunosupressii. 2019; 11 (1): 56–63 (in Russian).]
- Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э. и др. Диспансерное наблюдение и медицинская реабилитация больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2018; 10 (3): 81–90. [Mishin V.Iu., Mishina A.V., Ergeshov A.E. et al. Dispansernoe nabludenie i meditsinskaya reabilitatsiia bolnykh tuberkulezom, sochetannym s VICH-infektsiei. VICH-infektsiia i immunosupressii. 2018; 10 (3): 81–90 (in Russian).]
- Мишина А.В., Мишин В.Ю., Собкин А.Л., Осадчая О.А. Диссеминированный и генерализованный туберкулез легких и оппортунистические заболевания у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (12): 68–70. [Mishina A.V., Mishin V.Iu., Sobkin A.L., Osadchaia O.A. Disseminirovannyi i generalizovannyi tuberkulez legkikh i oportunisticheskie zabolevaniia u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii s immunosupressiei. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2018; 96 (12): 68–70 (in Russian).]
- Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э. и др. Туберкулез органов дыхания, сочетанный с микобактериозом, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2019; 11 (2): 34–41. [Mishin V.Iu., Mishina A.V., Ergeshov A.E. et al. Tuberkulez organov dykhaniia, sochetannyy s mikobakteriozom, u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. VICH-infektsiia i immunosupressii. 2019; 11 (2): 34–41 (in Russian).]
- Мишина А.В., Мишин В.Ю., Собкин А.Л. Туберкулез и микобактериоз легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Туберкулез и болезни легких. 2019; 97 (12): 58–9. [Mishina A.V., Mishin V.Iu., Sobkin A.L. Tuberkulez i mikobakterioz legkikh u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2019; 97 (12): 58–9 (in Russian).]
- Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э. и др. Особенности клиники и диагностики сочетания туберкулеза и микобактериоза легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. VIII Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров. Тезисы докладов. СПб, 2019; с. 201–3. [Mishin V.Iu., Mishina A.V., Ergeshov A.E. et al. Osobennosti kliniki i diagnostiki sochetaniia tuberkuleza i mikobakterioza legkikh u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. VIII Kongress Natsional'noi Assotsiatsii ftiziatrov. Tezisy dokladov. SPb, 2019; s. 201–3 (in Russian).]
- Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э. и др. Особенности клиники и диагностики сочетания туберкулеза и внебольничной пневмонии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Тезисы докладов. VIII Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров. СПб, 2019; с. 203–5. [Mishin V.Iu., Mishina A.V., Ergeshov A.E. et al. Osobennosti kliniki i diagnostiki sochetaniia tuberkuleza i vnebol'nichnoi pnevmonii u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. Tezisy dokladov. VIII Kongress Natsional'noi Assotsiatsii ftiziatrov. SPb, 2019; s. 203–5 (in Russian).]
- Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э. и др. Особенности клиники и диагностики сочетания туберкулеза и внутрибольничной пневмонии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. VIII Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров. Тезисы докладов. СПб, 2019; с. 205–7. [Mishin V.Iu., Mishina A.V., Ergeshov A.E. et al. Osobennosti kliniki i diagnostiki sochetaniia tuberkuleza i vnutribol'nichnoi pnevmonii u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. VIII Kongress Natsional'noi Assotsiatsii ftiziatrov. Tezisy dokladov. SPb, 2019; s. 205–7 (in Russian).]
- Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э. и др. Особенности клиники и диагностики сочетания туберкулеза и пневмоцистной пневмонии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. VIII Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров. Тезисы докладов. СПб, 2019; с. 207–9. [Mishina A.V., Mishin V.Iu., Ergeshov A.E. et al. Osobennosti kliniki i diagnostiki sochetaniia tuberkuleza i pnevmotsistnoi pnevmonii u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. VIII Kongress Natsional'noi Assotsiatsii ftiziatrov. Tezisy dokladov. SPb, 2019; s. 207–9 (in Russian).]
- Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э. и др. Особенности клиники и диагностики сочетания туберкулеза и кандидоза легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. VIII Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров. Тезисы докладов. СПб, 2019; с. 209–11. [Mishina A.V., Mishin V.Iu., Ergeshov A.E. et al. Osobennosti kliniki i diagnostiki sochetaniia tuberkuleza i kandidoza legkikh u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. VIII Kongress Natsional'noi Assotsiatsii ftiziatrov. Tezisy dokladov. SPb, 2019; s. 209–11 (in Russian).]
- Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э. и др. Особенности клиники и диагностики сочетания туберкулеза и вирусной инфекции у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. VIII Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров. Тезисы докладов. СПб, 2019; с. 211–2. [Mishina A.V., Mishin V.Iu., Ergeshov A.E. et al. Osobennosti kliniki i diagnostiki sochetaniia tuberkuleza i virusnoi infektsii u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. VIII Kongress Natsional'noi Assotsiatsii ftiziatrov. Tezisy dokladov. SPb, 2019; s. 211–2 (in Russian).]
- Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э. и др. Сочетание туберкулеза и микобактериоза легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Вестн. ЦНИИТ (CTRI Bulletin). 2019; 2: 26–34. [Mishin V.Iu., Mishina A.V., Ergeshov A.E. et al. Sochetanie tuberkuleza i mikobakterioza legkikh u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. Vestn. TsNIIT (CTRI Bulletin). 2019; 2: 26–34 (in Russian).]
- Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э., Романов В.В. Диссеминированные поражения легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией. Вестн. ЦНИИТ (CTRI Bulletin). 2019; 4: с. 14–29. [Mishin V.Iu., Mishina A.V., Ergeshov A.E., Romanov V.V. Disseminirovannye porazheniia legkikh u bolnykh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii s immunosupressiei. Vestn. TsNIIT (CTRI Bulletin). 2019; 4: s. 14–29 (in Russian).]



29. Мишин В.Ю., Мишина А.В. Туберкулез и ВИЧ-инфекции: особенности клиники и диагностики. Болезни органов дыхания (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2019; 17–22. [Mishin V.Yu., Mishina A.V. Tuberculosis and HIV infection: clinical features and diagnosis sticks. Respiratory Organs Diseases Respiratory Organs Diseases (Suppl. Consilium Medicum). 2019; 17–22 (in Russian).]
30. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации. Под ред. В.В. Покровского. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [VICH-infektsiia i SPID. Clinical recommendations. Pod red. V.V. Pokrovskogo. 4-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
31. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Infectious diseases: national guidelines. Pod red. N.D. Iushchuka, Yu.Ya. Vengerova. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
32. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee, American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. 2007. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 367–416.
33. British Thoracic Society (BTS) for guidelines for the management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax. 2017.
34. Шульгина М.В., Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Васильева И.А. Патогенные и условно-патогенные микобактерии. М.: НЬЮ-ТЕРРА. [Shul'gina M.V., Narvskaia O.V., Mokrousov I.V., Vasil'eva I.A. Pathogenic and opportunistic mycobacteria. Moscow: N'yu-TERRA (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Мишина Анастасия Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», ГКУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина». E-mail: av.mishina@yandex.ru

**Мишин Владимир Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», ГКУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина». E-mail: mishin.vy@mail.ru

**Эргешов Атаджан Эргешович** – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: cniit@ctri.ru

**Собкин Александр Лазаревич** – канд. мед. наук, глав. врач ГКУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина». E-mail: Tkb\_3@mail.ru

**Романов Владимир Викторович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. фтизиатрии ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: romanov-vladimir.nkj@yandex.ru

**Кононец Александр Семенович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пенитенциарной медицины ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: 79680260975@yandex.ru

**Anastasiia V. Mishina** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3

**Vladimir Yu. Mishin** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3, Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: mishin.vy@mail.ru

**Atadzhan E. Ergeshov** – D. Sci. (Med.), Prof., Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: cniit@ctri.ru

**Aleksandr L. Sobkin** – Cand. Sci. (Med.), Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3. E-mail: Tkb\_3@mail.ru

**Vladimir V. Romanov** – D. Sci. (Med.), Prof., Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: romanov-vladimir.nkj@yandex.ru

**Aleksandr S. Kononets** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: 79680260975@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020