

ГЛАВА 2. ТУБЕРКУЛЕЗ, СОЧЕТАННЫЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ. КОМОРБИДНОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗА, СОЧЕТАННОГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, И COVID-19

В.Ю. Мишин, Д.А. Лежнев, А.В. Мишина

CHAPTER 2. TUBERCULOSIS COMBINED WITH HIV INFECTION. COMORBIDITY OF TUBERCULOSIS COMBINED WITH HIV INFECTION AND COVID-19

Vladimir Yu. Mishin, Dmitriy A. Lezhnev, Anastasiya V. Mishina

Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией

Туберкулез – это инфекционное антропоозоозное заболевание, вызванное патогенными микобактериями (домен *Bacteria*, отдел *Firmicutes*, тип *Actinobacteria*, класс *Actinobacteria*, порядок *Actinomycetales*, семейство *Mycobacteriaceae*, род *Mycobacterium*). Микобактерии туберкулеза (МБТ) относятся к сапрофитным микроорганизмам, вызывают специфическое воспаление в виде туберкулезной гранулемы и образуют группу из 8 видов – *Mycobacterium tuberculosis complex*. Туберкулез обычно поражает легкие, реже – другие органы и системы. МБТ – грамположительные, облигатные аэробы, имеют вид прямых или слегка изогнутых неподвижных палочек длиной 1–10 мкм, диаметром 0,2–0,6 мкм.

В составе клеточной стенки МБТ присутствуют специфические соединения. Пептидогликан представляет собой первичный каркас клеточной стенки. Снаружи пептидогликана располагается слой полисахаридов, представленный арабиногалактанами. Полисахаридный слой изнутри связан с пептидогликаном, а снаружи – с миколовыми кислотами. Миколовые кислоты представлены свободными сульфолипидами и корд-фактором. Слой внешних липидов – микозиды (специфические воски), определяющие антигенные свойства микобактерий. Липоарабиноманнан закреплен на цитоплазматической мембране, пронизывает клеточную стенку и выходит на поверхность микробной клетки терминальными фрагментами (маннозными радикалами). Клеточная стенка пронизана порами, обеспечивающими транспорт веществ. Высокое содержание липидов определяет спирто-, щелоче- и кислотоустойчивость МБТ, затрудняет окрашивание обычными методами, обуславливает вирулентность и длительную сохраняемость в окружающей среде. Кроме того, липиды защищают МБТ, подавляют фагоцитоз, блокируют активность клеточных ферментов, а терминальные фрагменты липоарабиноманнана подавляют активность Т-лимфоцитов и лейкоцитов [1].

Геном МБТ имеет длину в 4 411 529 пар нуклеотидов, представленных гуанином и цитозином. В геноме входят гены, обеспечивающие синтез ферментов

литогенезиса (миколовой кислоты, гликолипидов и воска для построения клеточной стенки) и липолизиса (корд-фактора для разрушения клеточных структур организма человека и животных).

МБТ имеют свой закономерный факультативный цикл развития: существуют и размножаются в виде типичных микобактерий, которые при благоприятных условиях, т. е. снижении иммунореактивности организма человека, ведут к развитию активного туберкулеза, а при неблагоприятных (высокой иммунореактивности) – утрачивают клеточную стенку и трансформируются в L-формы, обладающие повышенной устойчивостью к вредным воздействиям, в частности гипоксии, и к противотуберкулезным препаратам [1]. Данное состояние очень лабильно и при снижении иммунореактивности, вызванной ВИЧ-инфекцией, происходит обратная трансформация L-форм в типичные МБТ с развитием активного туберкулеза [2].

ВИЧ-инфекцию вызывает вирус иммунодефицита человека (*human immunodeficiency virus* – HIV). Это медленно прогрессирующее антропоозоозное заболевание с контактным путем передачи, характеризующееся поражением иммунной системы с развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) [3, 4]. ВИЧ относится к царству *Viridae*, семейству *Retroviridae*, подсемейству *Lentiviridae*; имеет округлую форму и сложную структуру.

В центре вириона (диаметр 100–120 нм) располагается геном вируса, представленный 2 нитями РНК, внутренними протеинами p7 и p9 и ферментами – обратной транскриптазой (ревертазой), протеазой, РНКазой и интегразой (эндонуклеазой). Геном окружает внутренняя белковая оболочка. В состав внутренней оболочки ВИЧ-1 входят белки p17, p24, p55. Белки p16, p25 и p56 образуют внутреннюю оболочку ВИЧ-2. Наружная липидная оболочка ВИЧ-1 пронизана гликопротеином gp160, состоящим из трансмембранного (gp41) и высокоиммуногенного (gp120) фрагментов. Оболочечные белки gp41 и gp120 соединены нековалентной связью и формируют на поверхности вириона отростки, обеспечивающие присоединение ВИЧ к рецепторам клеток-

мишеней человека. Геном вируса содержит 9 генов — 3 структурных и 6 регуляторных. Возбудитель вируса иммунодефицита человека имеет 2 типа — ВИЧ-1 и ВИЧ-2, различающиеся по структурным и антигенным характеристикам. На территории РФ эпидемиологическое значение имеет ВИЧ-1 [3].

Заболевание, вызываемое ВИЧ-инфекцией, стало в настоящее время одной из главных угроз здоровью населения Земли. Впервые обнаруженное в странах южнее Сахары в середине XX в., оно в большей или меньшей мере поразило все государства современного мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одной из основных причин роста заболеваемости населения планеты туберкулезом является ВИЧ-инфекция. Лица, инфицированные одновременно ВИЧ и туберкулезом, подвержены особенно высокому риску. Ежегодная вероятность развития туберкулеза у них превышает 70%, в то время как у остальных контингентов населения подобная вероятность составляет $\leq 10\%$ на протяжении всей жизни. По прогнозам ВОЗ, заболеваемость туберкулезом может вырасти втрое, если 10% взрослого населения страны будут инфицированы ВИЧ [5].

Эпидемиология

Источник ВИЧ-инфекции — ВИЧ-инфицированные люди, находящиеся на любой стадии заболевания, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений болезни, в т. ч. в период инкубации. Восприимчивость человека к ВИЧ составляет практически 100%. Основной путь передачи — искусственный (артифициальный) парентеральный, в подавляющем большинстве случаев реализующийся при внутривенном введении наркотиков (80% случаев от числа установленных путей передачи), что также определяет возникновение вирусных гепатитов В и С у этих пациентов. Среди остальных групп высокого риска (передача инфекции естественным половым путем, в т. ч. у лиц с гомосексуальной ориентацией) процент выявленных случаев ВИЧ значительно ниже (20%), однако в последние годы наблюдается рост заболеваемости при половом пути передачи [3].

Туберкулез передается от людей с активным легочным туберкулезом при чихании, кашле или разговоре. Механизм заражения аэрогенный. Пути передачи — воздушно-капельный и воздушно-пылевой. Реже заражение человека происходит алиментарным путем (при употреблении молока и мяса от больных животных без предварительной термической обработки) и контактно-бытовым путем — через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки при использовании предметов больного человека (одежды, посуды, книг и др.) или при уходе за больными животными. В случае латентного туберкулеза либо внелегочной формы заболевания МБТ не могут передаваться другому человеку [4].

Высокая инфицированность населения туберкулезом при заражении ВИЧ приводит к переходу ла-

тентной туберкулезной инфекции в заболевание; в то же время туберкулез усиливает репликацию ВИЧ, и оба заболевания приобретают прогрессирующее течение [4]. Лица, инфицированные одновременно МБТ и ВИЧ, подвержены особенно высокому риску активного туберкулеза.

Наиболее вероятна передача ВИЧ от человека, находящегося в конце инкубационного периода, в момент первичных проявлений и на поздней стадии инфекции, когда концентрация вируса достигает максимума, но он слабо нейтрализуется антителами в крови. Восприимчивость к ВИЧ у людей высокая. Практически все биологические жидкости ВИЧ-инфицированного человека (кровь, сперма, влагалищный и цервикальный секрет, моча, спинномозговая и плевральная жидкость, грудное молоко) в различной концентрации содержат вирусные частицы. Однако наибольшую эпидемиологическую опасность передачи ВИЧ представляют кровь и семенная жидкость.

Распространение ВИЧ-инфекции стало одним из факторов роста заболеваемости туберкулезом, внеся радикальные изменения в эпидемиологию последнего во всем мире. Показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза особенно возросли в развивающихся странах с характерным для них низким материальным и санитарным уровнем жизни населения. Именно там отмечено частое сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Данная сочетанная патология также является серьезной проблемой для общественного здравоохранения РФ. Так, показатель заболеваемости туберкулезом у ВИЧ-инфицированных лиц в РФ с 2012 г. по 2021 г. увеличился с 5,9 до 6,5 на 100 тыс. среднегодового населения, в то время как заболеваемость туберкулезом в целом за этот период снизилась с 52,9 до 31,1 на 100 тыс. населения. Аналогичная тенденция отмечается и в динамике смертности: соответственно 11,7 и 4,2 стандартизованного коэффициента на 100 тыс. населения [7]. При этом ежегодные темпы роста и снижения заболеваемости туберкулезом у ВИЧ-инфицированных лиц и заболеваемость туберкулезом среднегодового населения соответственно выросли на 7% и снизились на 3%. Также с 11,1% до 16,3% увеличилась доля ВИЧ-инфицированных лиц среди впервые выявленных больных туберкулезом; следует отметить, что из них на наличие ВИЧ обследовано 95% пациентов [8]. В 2012 г. Приказом Минздрава России № 932 определен «Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации», предусматривающий создание кабинета противотуберкулезной помощи ВИЧ-инфицированным в противотуберкулезном диспансере (ПТД). Основными функциями такого кабинета являются диспансерное наблюдения и контролируемое лечение больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, а основной задачей — достижение клинического излечения и медицинской реабилитации для восстановления здоровья и возврата к трудовой деятельности.

Авторами настоящей главы опубликованы приоритетные материалы 2-летнего проспективного наблюдения в кабинете противотуберкулезной помощи ПТД за когортой 178 впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным ВИЧ-инфекцией, что позволяет составить гендерный, возрастной, социальный и клинический портрет данной категории пациентов [9]. Среди наблюдаемых лиц было 74,2% мужчин и 25,8% женщин в возрасте от 24 лет до 61 года. Только 60 пациентов ($33,7 \pm 3,5\%$) состояли в браке, 29 больных ($16,3 \pm 2,8\%$) имели детей, 149 ($83,7 \pm 2,8\%$) были бездетными. Только 19,7% больных получили высшее образование; 89,3% не работали; 27,5% имели судимость и в различное время пребывали в заключении. Постоянно употребляли психоактивные вещества (ПАВ) и страдали наркозависимостью 62,4% пациентов; 97,8% больных употребляли алкогольные напитки, а 92,1% – курили табачные изделия.

У всех наблюдаемых нами лиц ВИЧ-инфекция была первым заболеванием, при этом преобладал парентеральный путь заражения ВИЧ при внутривенном употреблении ПАВ (79,8%) над половым (20,2%). Все пациенты состояли на учете в СПИД-центре, из них 35,5% регулярно посещали его и получали антиретровирусную терапию (АРВТ), а 64,5% больных посещали его нерегулярно или практически не посещали ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности обследованию и лечению. У всех больных диагностирована сопутствующая патология, при этом у 66,3% – вирусный гепатит В или С и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Туберкулез у всех пациентов был выявлен через 5–9 лет после диагностики ВИЧ-инфекции при обращении с симптомами острого воспалительного респираторного заболевания в лечебные учреждения первичной медико-санитарной помощи и подтвержден при комплексном обследовании в ПТД. При этом у 59,5% больных была определена стадия IVБ, у 40,5% – стадия IVВ ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования. Чаще диагностировался диссеминированный (28,8%) и инфильтративный (30,5%) туберкулез легких, который в 41,6% случаев сочетался с туберкулезом внелегочной локализации, а в 29,2% – с другими вторичными оппортунистическими заболеваниями. При комплексном лечении у 9% больных констатировано клиническое излечение, у 53,9% – значительное улучшение, у 6,7% – прогрессирование, в 30,3% случаев исход был летальным. Прогрессирование и летальный исход связаны с отсутствием приверженности к лечению, наркозависимостью, тяжелыми и распространенными формами туберкулеза легких в сочетании с внелегочным туберкулезом и с другими вторичными заболеваниями.

В 2014 г. вышли «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией», определившие созда-

ние фтизиатрических кабинетов в СПИД-центрах, для своевременного выявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов [4]. В настоящее время система эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в России осуществляется с помощью персонального мониторинга лиц с ВИЧ, позволяющего отслеживать основные пути передачи вируса и анализировать состав контингента больных. Кроме того, согласно утвержденным Госкомстатом учетным и отчетным формам обследования проводится мониторинг групп высокого риска заболевания ВИЧ-инфекцией и лиц, у которых инфекция подозревается на основании клинических проявлений, а также оценивается состояние контингентов больных ВИЧ.

Патогенез и патоморфология

Известно, что туберкулез и ВИЧ-инфекция могут сочетаться в 3 вариантах:

- 1) первичное заражение туберкулезом ВИЧ-инфицированных больных;
- 2) одновременное заражение ВИЧ-инфекцией и туберкулезом;
- 3) развитие туберкулезного процесса на фоне выраженного иммунодефицита при ВИЧ-инфекции (СПИДе).

Фактором, объясняющим закономерность преимущественной коморбидности туберкулеза и ВИЧ-инфекции, являются особенности механизмов патогенеза обоих заболеваний. И патогенез, и патоморфология данных 3 вариантов сочетанного заболевания проявляются однотипно, с разницей лишь количества CD4+-лимфоцитов в крови, от которого зависит выраженность иммунодефицита [3]. Попадая в организм человека, ВИЧ заражает CD4+-лимфоциты, макрофаги и некоторые другие типы клеток, несущие рецептор CD4+. Исчезает ответ на митогены и пролиферативный ответ на растворимые антигены (в т. ч. на туберкулин), снижаются продукция интерлейкина-2, интерферона- γ , количество цитотоксических лимфоцитов и активность НК-клеток.

ВИЧ-инфекция существенно влияет на состояние иммунореактивности при туберкулезе, нарушая фагоцитарную функцию макрофагов, снижая количество CD4+-лимфоцитов, изменяя взаимоотношения «макрофаг – CD4+-лимфоцит» в системе клеточного иммунитета и резко снижая противотуберкулезный иммунитет. Проникнув в клетку указанных типов, ВИЧ начинает активно в них размножаться. Его оболочка содержит белки человеческого комплекса гистосовместимости I и II классов, поэтому проникновение вируса в организм не вызывает реакции отторжения. Фиксация вирионов на поверхности клетки-мишени происходит благодаря gp120; gp41 обеспечивает слияния вирусной оболочки с мембраной клетки-мишени. Двухцепочечная РНК вируса оказывается в клетке, где происходит формирование двухцепочечной ДНК, встраивающейся в ДНК клетки с помощью интегразы. Вирусная ДНК выполняет функцию матрицы для синтеза РНК, собирающей

новую вирусную частицу. После проникновения ВИЧ в CD4⁺-клетки начинается его репликация: чем активнее CD4⁺-клетки, тем интенсивнее репродукция вируса [10, 11].

В конечном счете это приводит к разрушению и гибели зараженных клеток и со временем вызывает нарушение иммунной системы из-за избирательного уничтожения им иммунокомпетентных клеток, преимущественно CD4⁺ лимфоцитов. Помимо снижения уровня CD4⁺-лимфоцитов нарастает функциональная недостаточность CD8⁺-лимфоцитов, естественных киллеров (NK) и нейтрофилов. Вирусы, вышедшие из этих клеток в кровь, вновь внедряются в новые иммунокомпетентные клетки, и цикл повторяется. Постепенно число CD4⁺-лимфоцитов снижается настолько, что организм уже не может противостоять неопластическим процессам (саркоме Капоши, лимфоме, лимфогранулематозу), МБТ и оппортунистическим инфекциям, неопасным или малоопасным для здоровых людей с нормально функционирующей иммунной системой (туберкулезу, микобактериозам, кандидозу, аспергиллезу, бактериальной, герпесвирусной и цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, токсоплазмозу и др.) [12–15]. В результате этих иммунологических нарушений развитие туберкулеза у ВИЧ-инфицированных может происходить как из-за снижения сопротивляемости к первичному или повторному заражению МБТ (экзогенная инфекция), так и в результате реактивации старых остаточных посттуберкулезных изменений (эндогенная реактивация латентной туберкулезной инфекции) [16].

Гистоморфологические проявления туберкулезного воспаления при ВИЧ-инфекции также обнаруживают явную корреляцию с количеством CD4⁺-лимфоцитов в крови. По мере падения их уровня прослеживаются следующие изменения в зоне туберкулезного воспаления: уменьшается количество туберкулезных гранулем, которые затем исчезают вовсе. Значительно снижается уровень макрофагов и эпителиоидных клеток, полностью отсутствуют клетки Пирогова–Лангханса (рис. 1).

Воспалительная реакция проявляется преимущественно творожистым некрозом, с большим числом МБТ, с очень слабо выраженными экссудативно-пролиферативными процессами, что в значительной степени связано с увеличением экспрессии фактора некроза опухоли- α . В результате повышенного выброса этого цитокина макрофаги разрушаются и вышедшие из них лизосомальные и протеолитические ферменты воздействуют на окружающую ткань с развитием некротического процесса в легких. Отсутствует способность отграничения и формирования типичной туберкулезной гранулемы, с макрофагами, эпителиоидными клетками и многоядерными клетками Пирогова–Лангханса. Формируется параспецифический васкулит с многочисленными периваскулярными очагами полиморфной инфильтрации и некроза практически во всех органах. Образуются участки некроза с большим числом МБТ.

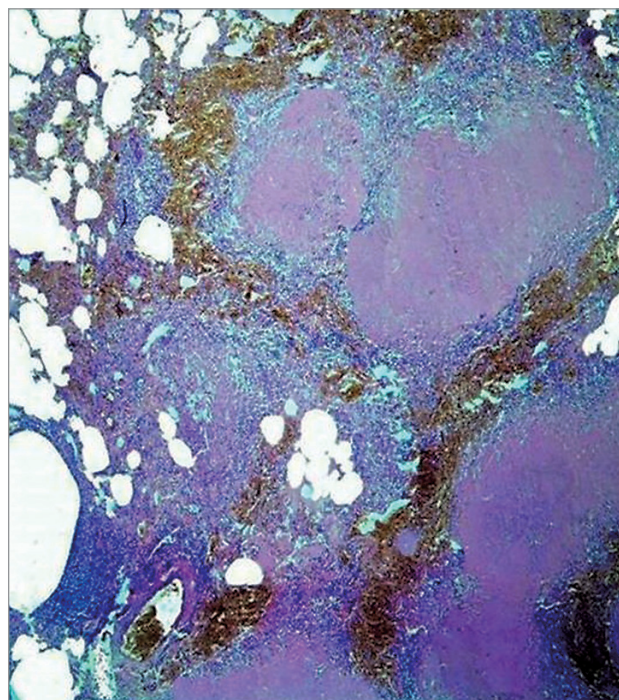


Рис. 1. Туберкулезная гранулема в легких при ВИЧ-инфекции

Для терминального периода СПИДа при туберкулезе характерно наличие типичного творожистого некроза. Пораженные ткани быстро подвергаются массивному разжижению, они буквально «перенасыщены» МБТ. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции туберкулез является причиной смерти в ~90% случаев. При этом, как правило, имеет место гематогенная генерализация туберкулеза с легочными и внелегочными поражениями практически во всех тканях и органах. Поэтому обнаружение комбинированных легочных и внелегочных локализаций туберкулеза рассматривается как один из признаков СПИДа [17] (рис. 2–6).

Нередки случаи сочетанного развития туберкулеза и других СПИД-индикаторных вторичных оппортунистических заболеваний (микобактериоза, пневмоцистоза, кандидоза, герпесвирусной и ЦМВ-инфекции, токсоплазмоза, саркомы Капоши, лимфомы и др.). Однако наибольшее значение имеют оппортунистические инфекции легких (ОИЛ), такие как микобактериоз и кандидоз легких, пневмоцистная, бактериальная, герпесвирусная и ЦМВ-пневмония, коморбидность которых с туберкулезом органов дыхания (ТОД) вызывает большие диагностические проблемы [12–16].

Клиническая картина

Выраженность клинических проявлений туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, в значительной мере зависит от степени угнетения клеточного иммунитета: она тем больше, чем меньше количество CD4⁺ циркулирует в периферической крови [3, 4]. Основные клинические проявления туберкулеза при сочетании с ВИЧ-инфекцией – астения, постоянная или интермиттирующая

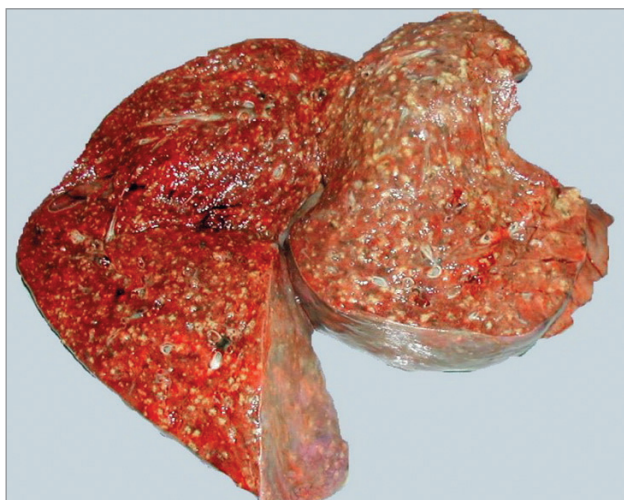


Рис. 2. Милиарный туберкулез легких. Макропрепарат

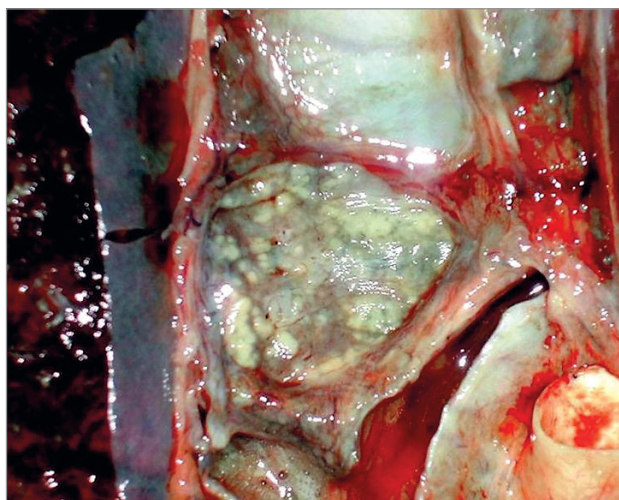


Рис. 3. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. Макропрепарат



Рис. 4. Туберкулез кишечника. Макропрепарат

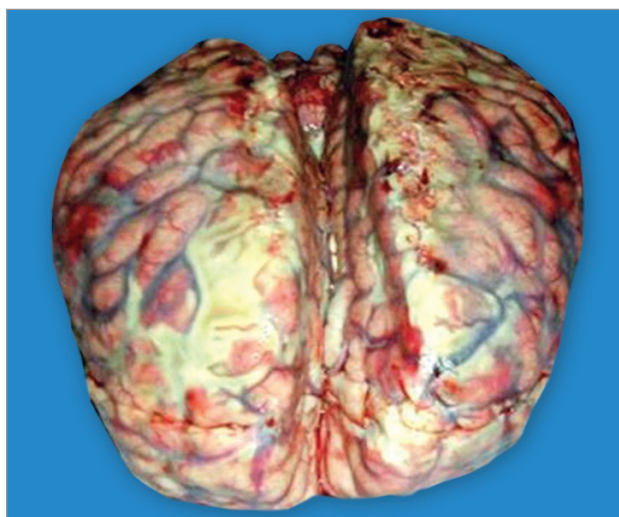


Рис. 5. Туберкулезный менингит головного мозга. Макропрепарат

лихорадка, длительный кашель, значительное снижение массы тела, диарея, анемия, увеличение лимфатических узлов (преимущественно шейных и подмышечных, реже паховых), плотной консистенции, бугристых, плохо смещающихся при пальпации.

Заболевание чаще протекает по типу распространенного диссеминированного и инфильтративного туберкулеза, казеозной пневмонии или генерализованного процесса с множественными внелегочными поражениями [16]. Наиболее типичными жалобами являются слабость, кашель, высокая лихорадка и потливость. Характерно значительное похудание больного, потеря в весе может составлять 10–20 кг и всегда > 10% исходной массы тела.

Проявления туберкулеза при высоком уровне лимфоцитов могут быть самыми типичными и ничем не отличаться от клинической и рентгенологической картины у ВИЧ-отрицательных больных. На этом этапе у пациентов доминируют обычные признаки

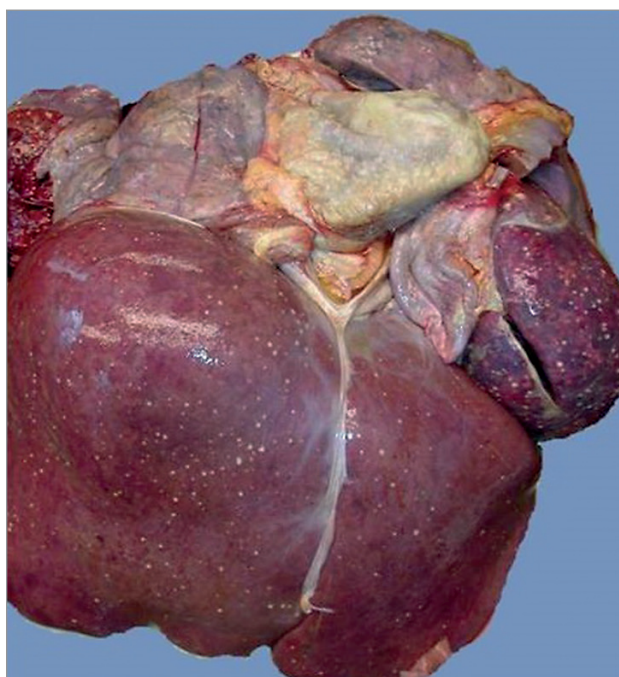


Рис. 6. Туберкулез печени. Макропрепарат



Рис. 7. Туберкулез почки

преимущественно легочного туберкулеза. Развиваются верхнедолевые инфильтративные и реже — очаговые процессы, в $1/2$ случаев — с распадом. Поэтому комбинированная химиотерапия (ХТ) оказывается эффективной, и туберкулез излечивается. По мере снижения количества CD4⁺-лимфоцитов с 350/мкл до ≤ 200 /мкл периферической крови у многих больных отмечается снижение кожной чувствительности на пробу Манту с аллергеном туберкулезным рекомбинантным как проявление анергии. При этом частота отрицательных реакций обратно пропорциональна уровню CD4⁺-лимфоцитов в крови, поэтому данная проба на поздних стадиях ВИЧ-инфекции не показывает инфицированности МБТ, латентной туберкулезной инфекции и становится неэффективной как метод диагностики и определения показаний для химиопрофилактики [4, 10, 19].

Клинические проявления туберкулеза при сочетании с ВИЧ-инфекцией часто атипичные, по сравнению с картиной туберкулеза без ВИЧ. При поражении легких повышается частота диссеминированных и распространенных инфильтративных процессов с поражением внутригрудных лимфатических узлов. При рентгенографии легких атипичные изменения в основном характеризуются тем, что долевые инфильтраты не имеют типичной локализации с относительной редкостью образования каверн, часто процесс склонен к лимфогематогенной диссеминации. Особенности клинической симптоматики туберкулеза является часто выявляемые внелегочные поражения. При этом возможно развитие специфического процесса во внутригрудных, шейных, мезентериальных, реже тонзиллярных лимфатических узлах, а также в мышцах грудной и брюшной полости и головном мозге с развитием специфических абсцессов и натечников. Особенно часто в патологический процесс вовлекаются лимфатические узлы

и менингеальные оболочки, а также плевра и брюшина. В последнее время все чаще появляются сообщения о преобладании внелегочной локализации туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц. Нередко это приводит к смерти больного, несмотря на специфическое и хирургическое лечение [20].

Основное влияние ВИЧ-инфекции выражается в скорости прогрессирования клинически выраженного туберкулеза у лиц, ранее инфицированных МБТ, которое зависит от стадии ВИЧ-инфекции и количества CD4⁺-лимфоцитов в 1 мкл крови. При этом туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных при стадиях IVБ и IVВ и количестве CD4⁺-лимфоцитов < 350 /мкл крови протекает злокачественно, а также демонстрирует тенденцию к генерализации и прогрессированию из-за выраженного иммунодефицита. Следует отметить, что развитие и прогрессирующее течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов происходит более чем в 7–9 раз чаще при отсутствии своевременно назначенной антиретровирусной терапии [21]. При этом бурное размножение МБТ, не контролируемое иммунной системой, ведет к образованию большого количества спонтанных «диких» мутантов, устойчивых к противотуберкулезным препаратам (ППП). Этим определяется высокий уровень множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ и ШЛУ), который может достигать 50–60%, что существенно осложняет проведение комбинированной ХТ больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией [22, 23].

При компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) у взрослых больных ТОД на ранних стадиях ВИЧ-инфекции при количестве CD4⁺-лимфоцитов > 500 /мкл визуализируются такие же патологические проявления, как и у пациентов без ВИЧ-инфекции [18, 24, 25]. При этом специфические поражения легких имеют характерные черты вторичного туберкулеза, с преимущественным поражением верхних долей, очаговыми и инфильтративными изменениями (рис. 8), нередко определяются каверны, а результаты микробиологического исследования мокроты как при микроскопии, так и при посеве на питательные среды дают положительные результаты.

На более поздних стадиях ВИЧ-инфекции при количестве CD4⁺ лимфоцитов 200–350/мкл при КТ ОГК обнаруживаются патологические изменения, которые напоминают первичный туберкулез легких с поражением внутригрудных лимфатических узлов, в т. ч. осложненным бронхолегочным компонентом, когда вместо каверн визуализируются обширные инфильтраты, а результаты микробиологического исследования мокроты нередко отрицательные. При этом отмечается снижение частоты наличия каверн, которая при различных формах туберкулеза легких колеблется в диапазоне от 7,1% до 36% (рис. 9).

При выраженном иммунодефиците (количество CD4⁺-лимфоцитов < 200 /мкл) характерным считают гораздо более частое развитие туберкулезной

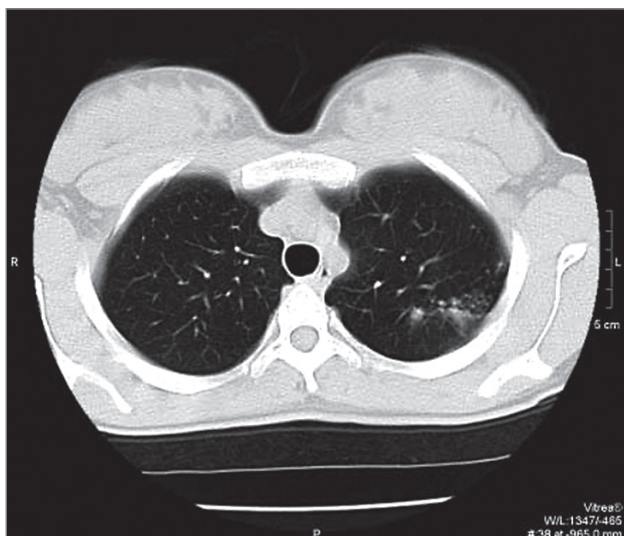


Рис. 8. Картина поражения легких при туберкулезе на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Компьютерная томография

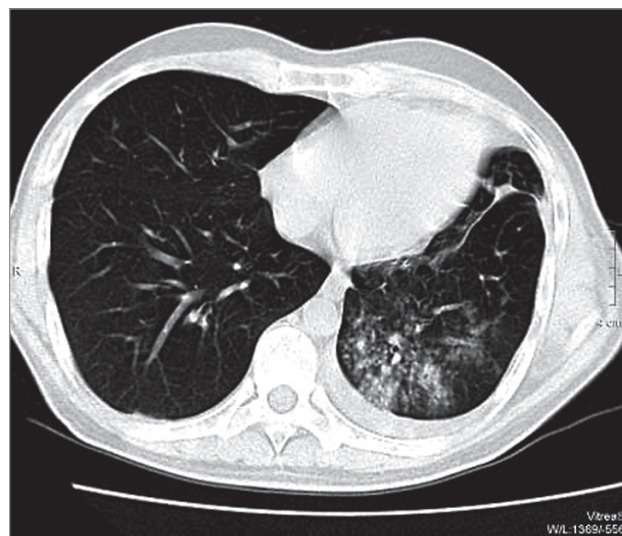


Рис. 9. Картина поражения легких при туберкулезе на поздней стадии ВИЧ-инфекции. Компьютерная томография

микобактерии, которая осложняется инфекционно-токсическим шоком с нарушением функции многих органов и систем, что в итоге приводит к летальному исходу. При этом растут частота диссеминированных форм туберкулеза легких. В то же время достоверно реже поражаются верхние отделы легких, не столь часто формируются характерные для туберкулеза каверны и ателектазы. Нередко у таких больных кроме милиарных высыпаний при КТ ОГК визуализируются диффузные сливающиеся крупноочаговые изменения и особая форма бронхопневмонии, включая различные визуализируемые типы ТОД: от милиарного и крупноочагового до бронхопневмонии с мелкими полостями распада (рис. 10–12). Выявление больного с остро прогрессирующим диссеминированным и распространенным инфильтративным туберкулезом легких, а также с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, особенно у взрослого пациента, служит сигналом к необходимости целенаправ-

ленного обследования на ВИЧ-инфекцию. В то же время ВИЧ-инфицированные лица должны рассматриваться как потенциальные больные туберкулезом.

При СПИДе выявляется глубокое поражение иммунной системы с содержанием CD4+ лимфоцитов $< 50\text{--}100/\text{мкл}$, что свидетельствует о снижении Т-клеточного иммунитета вплоть до его исчезновения. Развиваются наиболее тяжелые формы ТОД, остро прогрессирующие и распространенные процессы, такие как полиорганный и генерализованный туберкулез и менингоэнцефалит. По мере снижения количества CD4+ лимфоцитов до 50, 100, 200 и менее в 1 мкл крови наряду с ТОД все чаще обнаруживаются вторичные оппортунистические заболевания, в т. ч. ОИЛ, среди которых наиболее часто диагностируют пневмоцистную, герпесвирусную, бактериальную и ЦМВ-пневмонию различной этиологии, кандидоз легких. Нередко встречается сочетание данных заболеваний, что существенно затрудняет диагностику, осложняет течение туберкулеза и при-



Рис. 10. Милиарный туберкулез органов дыхания. Компьютерная томография



Рис. 11. Очаговый туберкулез органов дыхания. Компьютерная томография

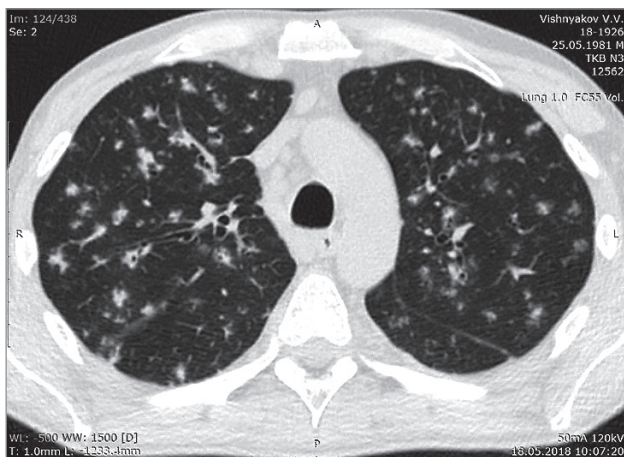


Рис. 12. Бронхобулярный туберкулез органов дыхания с мелкими полостями распада. Компьютерная томография

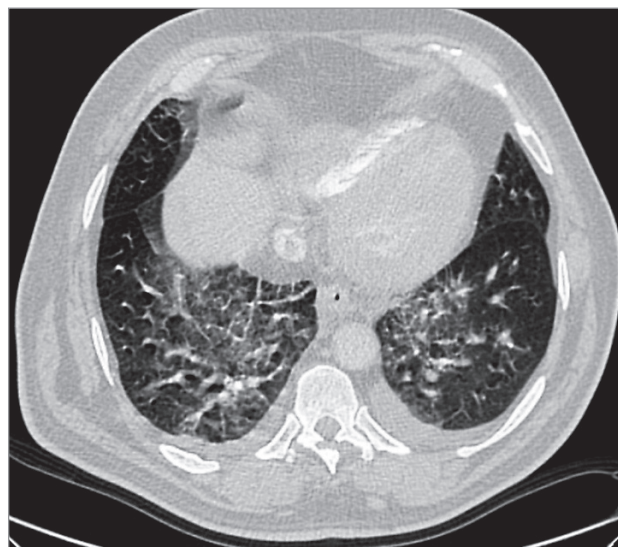


Рис. 13. Коморбидность туберкулеза органов дыхания, цитомегаловирусной пневмонии и IVB-стадии ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом в фазе прогрессирования. Компьютерная томография

водит к летальному исходу [14]. В случаях подобной коморбидности при КТ ОГК визуализируется однотипный комплекс одновременного сочетания 4 патологических синдромов: диссеминации, патологии плевры, изменения легочного рисунка и аденопатии.

Синдром диссеминации представлен очагами различных размеров (от мелких до крупных) и интенсивности (от низкой до высокой) с тенденцией к слиянию и образованию инфильтратов неомогенного характера, с деструкцией легочной ткани и бронхогенным обсеменением. Синдром поражения плевры представлен уплотнением междолевой и париетальной плевры, у большинства больных — с развитием экссудативного плеврита или эмпиемы плевры. Синдром усиления и деформации легочного рисунка имеет «сетчатый» характер вследствие развития интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, развитием кистозно-дистрофических изменений, с участками консолидации и по типу «матового стекла». Синдром аденопатии представлен 2-сторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов с инфильтративными изменениями по периферии. В то же время в легких визуализируются изменения, связанные непосредственно с самой ВИЧ-инфекцией при выраженном иммунодефиците в виде лимфоидной интерстициальной пневмонии, неспецифической интерстициальной пневмонии, а также с первичной легочной гипертензией, гиперреактивностью бронхов и частой ХОБЛ, ведущей к развитию эмфиземы и кистозно-дистрофических изменений [3, 11, 14, 18]. Дифференцировать данные изменения как присущие определенной патологии не представляется возможным ввиду сходства КТ-признаков (рис. 13–19).

Диагностика

Диагностику туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц осуществляют на основании стандартных методов обязательного клинического обследования [4], включающего в себя:



Рис. 14. Коморбидность туберкулеза органов дыхания, герпесвирусной пневмонии и IVB-стадии ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом в фазе прогрессирования. Компьютерная томография

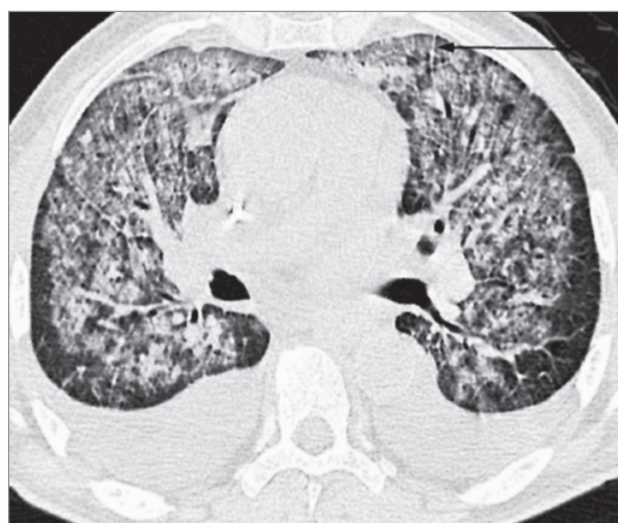


Рис. 15. Пневмоцистная пневмония с острой лихорадкой; периферически расположенные зоны уплотнения по типу «матового стекла». Компьютерная томография

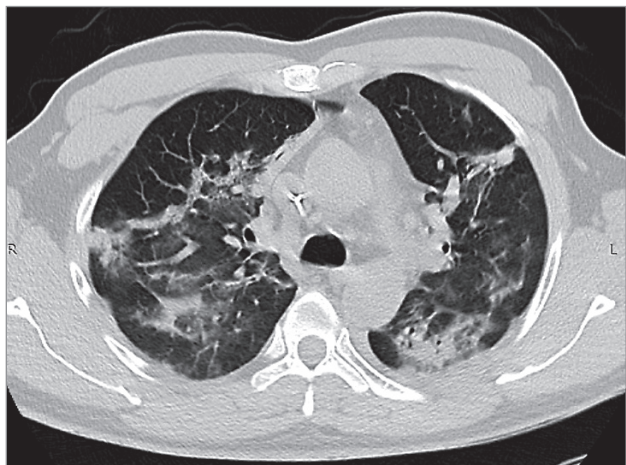


Рис. 16. Пневмония вследствие COVID-19 с площадью поражения до 65%; множественные периферически расположенные зоны уплотнения по типу «матового стекла», преобладание зон консолидации. Компьютерная томография

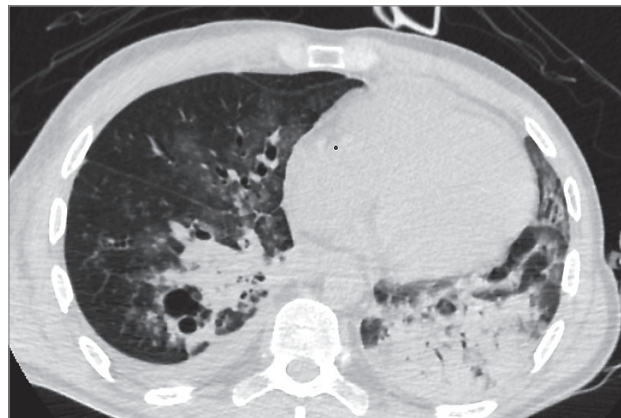


Рис. 17. Коморбидность диссеминированного туберкулеза легких, пневмококковой пневмонии и IVB-стадии ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом в фазе прогрессирования. Компьютерная томография

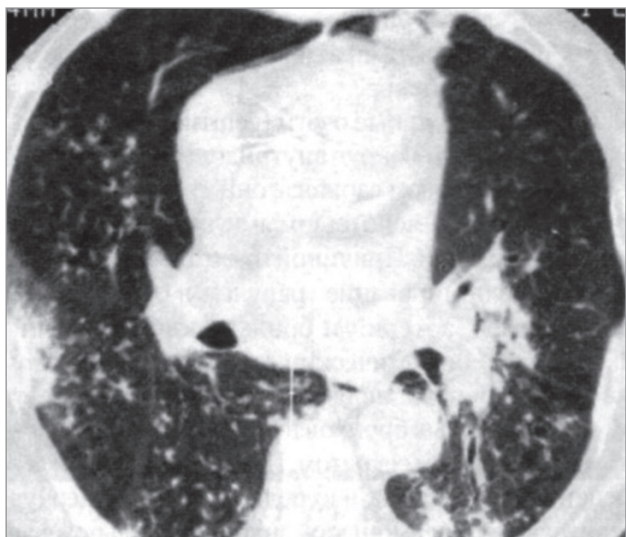


Рис. 18. Коморбидность туберкулеза органов дыхания, пневмоцистной пневмонии, вызванной *Mycobacterium avium* complex, и IVB-стадии ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования. Компьютерная томография

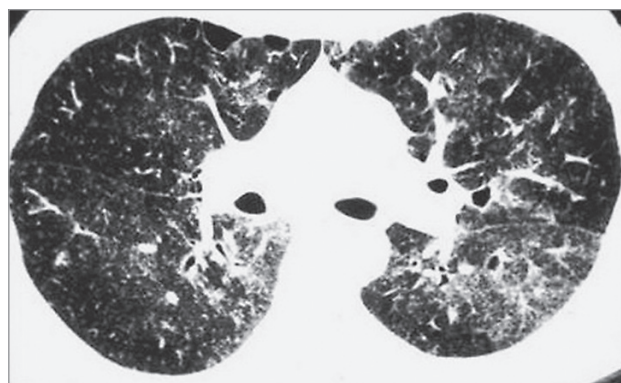


Рис. 19. Криптогенная пневмония с бронхоэктазами. Компьютерная томография

- изучение жалоб и анамнеза пациента;
- объективное обследование;
- клинический анализ крови и мочи;
- развернутое биохимическое исследование крови;
- 3-кратное микроскопическое исследование, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), посев на питательные среды с определением чувствительности мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), биопсии, промывных вод бронхов и других биологических материалов;
- внутрикожную пробу Манту с аллергеном туберкулезным рекомбинантным;
- иммуноферментный анализ (ИФА) противотуберкулезных антител и туберкулезных антигенов;
- определение количества CD4+-лимфоцитов методом проточной цитометрии;
- определение вирусной нагрузки по количеству копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови при по-

мощи тест-системы *Abbot Real Time HIV-1* (линейный диапазон — от 40 до 10^7 копий/мл);

- диагностику вторичных оппортунистических заболеваний с помощью различных методов исследования;
- комплексную лучевую диагностику ОГК и других органов и систем (рентгенографию ОГК; КТ и магнитно-резонансную томографию [МРТ]) и ультразвуковое исследование (УЗИ) различных органов;
- диагностическую бронхоскопию и взятие материала для дальнейшего исследования (биопсия, промывные воды бронхов, БАЛ);
- диагностическую биопсию органов.

Трудности диагностики туберкулеза возникают в основном на стадии вторичных проявлений, в т. ч. СПИДа. Преобладание в этот период диссеминированных и внелегочных форм туберкулеза с резким уменьшением числа случаев распада легочной ткани существенно сокращает число больных, у которых выявляются МБТ в мокроте при микроскопии (по методу Циля–Нильсена) и при посеве. Однако необходимо учитывать, что в этот период течения ВИЧ-инфекции и СПИДа практически у всех больных определяется микобактериемия, и выявление возбудителя из периферической крови является важнейшим диагностическим тестом.

Учитывая высокую частоту внелегочных поражений у больных туберкулезом и СПИДом, немаловажную роль в диагностике отводят биопсии лимфатических узлов, селезенки, печени, костного мозга и других органов, где в биоптатах у > 70% пациентов удается обнаружить кислотоустойчивые микобактерии. При патологоанатомическом исследовании биоптатов нередко определяют признаки понижения реактивности организма, что проявляется в крайне слабом образовании гранулем с преобладанием некрозов, причем в > 1/2 случаев характерные для туберкулеза гранулемы отсутствуют.

Частая коморбидность ТОД и ОИЛ у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом обуславливает проблематичность диагностики коморбидной патологии при КТ ОГК. С целью облегчения этой задачи нами разработан следующий **алгоритм этиологической диагностики ТОД, сочетанного с ВИЧ и ОИЛ** [18].

I. Первичная диагностика включает в себя:

- микроскопическое исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (*M. tuberculosis* и *M. nontuberculosis*) и *Pneumocystis jiroveci* не менее 3 раз;
- определение *Candida albicans* в мокроте (количественно) не менее 3 раз;
- посев мокроты, крови, мочи и кала на специальные питательные среды для обнаружения *M. tuberculosis*, *M. nontuberculosis*, патогенной микрофлоры (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*) не менее 3 раз;
- ПЦР мокроты, крови, мочи и кала на *M. tuberculosis* и *M. nontuberculosis*, *Pneumocystis jiroveci*, патогенную микрофлору и вирусы (*Herpes simplex virus* и *Cytomegalovirus hominis*);
- ИФА с моноклональными антителами на возбудители ОИЛ.

II. Если диагноз поставлен:

- лечение туберкулеза, ВИЧ-инфекции и ОИЛ.

III. 1. Если диагноза нет:

- получение индуцированной мокроты из глубоких отделов дыхательных путей;
 - исследование методами микроскопии, посева и ПЦР полученного диагностического материала.
2. Если диагноза нет:
- проведение фибробронхоскопии для получения БАЛ и биоптатов бронхов, лимфатических узлов и легких; цитология, гистология, микроскопия, посев и ПЦР полученного диагностического материала.

3. Если диагноза нет:

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

4. Если диагноза нет:

- хирургическая биопсия легкого;

- цитология, гистология, микроскопия, посев и ПЦР полученного диагностического материала.
- IV. Если диагноз поставлен:

- лечение туберкулеза, ВИЧ-инфекции и ОИЛ.

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

Клиническая классификация туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией

В основу клинической классификации туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, нами положены несколько принципов. Это патогенетические, морфологические, клинико-рентгенологические и иммунологические особенности туберкулезного процесса, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, с учетом локализации, распространенности, полиорганной патологии и генерализации специфических изменений с поражением органов дыхания и других органов, его течения (т. е. фазы), наличия или отсутствия МБТ, характера лекарственной устойчивости (ЛУ), осложнений и состояния иммунного статуса [4].

Туберкулез органов дыхания:

- туберкулез внутригрудных лимфатических узлов;
- туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с бронхолегочным компонентом (лимфогематогенная и бронхогенная диссеминация, поражение бронхов, ателектаз, деструкция легочной ткани);
- очаговый туберкулез легких;
- инфильтративный туберкулез легких;
- казеозная пневмония;
- кавернозный туберкулез легких;
- туберкулема легких;
- фиброзно-кавернозный туберкулез легких;
- туберкулезный плеврит (в т. ч. эмпиема);
- диссеминированный туберкулез легких;
- милиарный туберкулез легких;
- туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей.

Туберкулез других органов и систем:

- туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы (ЦНС);
- туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов;
- туберкулез селезенки;
- туберкулез печени;
- туберкулез костей и суставов;
- туберкулез мочевых и половых органов;
- туберкулез кожи и подкожной клетчатки;
- туберкулез периферических лимфатических узлов;
- туберкулез глаз;
- туберкулез уха, горла и носа;
- туберкулез перикарда.

Характеристика туберкулезного процесса дается по локализации процесса, по клинико-рентгенологическим признакам, по наличию или отсутствию

МБТ в диагностическом материале, полученном от больного, и по характеру их ЛУ.

Оценивается локализация и распространенность в легких по долям и сегментам, а в других органах — локализация поражения.

Фаза туберкулезного процесса определяет активность туберкулезных изменений и отражает обратное его развитие в динамике:

- инфильтрация, распад, обсеменение;
- рассасывание, уплотнение, рубцевание, обызвествление.

Бактериовыделение:

- с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ+);
- без выделения микобактерий туберкулеза (МБТ–);
- ЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам.

Осложнения туберкулеза:

- инфекционно-токсический шок;
- кровохарканье и легочное кровотечение;
- спонтанный пневмоторакс;
- легочно-сердечная недостаточность;
- ателектаз;
- свищи бронхиальные, торакальные, лимфоидные и др.

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции [3]:

I. Стадия инкубации.

II. Стадия первичных проявлений:

- A — бессимптомная ВИЧ-инфекция;
- B — острая ВИЧ-инфекция без вторичных проявлений;
- B — острая ВИЧ-инфекция с вторичными проявлениями.

III. Латентная (субклиническая) стадия.

IV. Стадия вторичных заболеваний:

- A — потеря < 10% массы тела; поверхностные грибковые, бактериальные, вирусные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий герпес: повторные фарингиты, синуситы;
 - фаза прогрессирования (на фоне АРВТ или при отсутствии АРВТ);
 - фаза ремиссии (спонтанная, на фоне АРВТ, после ранее проводимой АРВТ);
- B — прогрессирующая потеря > 10% массы тела; необъяснимая диарея или лихорадка > 1 мес.; волосатая лейкоплакия; туберкулез легких; повторные или стойкие бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай; саркома Капоши;
 - фаза прогрессирования (на фоне АРВТ или при отсутствии АРВТ);
 - фаза ремиссии (спонтанная, на фоне АРВТ, после ранее проводимой АРВТ);
- B — кахексия; генерализованные микобактериальные инфекции; вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в т. ч. кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, пневмоцистная пневмония, атипичные микобактериозы; внелегочный туберкулез; кахексия; диссеминированная саркома Капоши;

злокачественные опухоли; поражения ЦНС различной этиологии;

- фаза прогрессирования (на фоне АРВТ или при отсутствии АРВТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, на фоне АРВТ, после ранее проводимой АРВТ).

V. Терминальная стадия.

Состояние иммунного статуса оценивают по количеству CD4⁺-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови: > 500/мкл; 350–500/мкл; 200–350/мкл; 100–200/мкл; 50–100/мкл; < 50/мкл.

Вирусную нагрузку определяют по количеству копий РНК в 1 мл плазмы крови при помощи тест системы *Abbot Real Time HIV-1* (линейный диапазон — от 40 до 10⁷ копий/мл).

По нашим наблюдениям, в 40–50% случаев ТОД сочетался с туберкулезом внелегочной локализации, причем один орган поражен у 20–25% пациентов, два — у 5–7%, три — у 4–5%, четыре — у 2–3%, от пяти до семи — у 1–3%. Наиболее часто туберкулезные внелегочные поражения присутствовали у больных диссеминированным, инфильтративным туберкулезом легких и туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов с бронхолегочным компонентом. Наиболее частыми внелегочными локализациями были: туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов (30–35%) и туберкулез периферических лимфатических узлов (10–15%). Последний, как правило, носит рецидивирующий характер и требует оперативного удаления пораженного лимфатического узла [14, 20] (рис. 20). Довольно часто встречался туберкулез мочевых и половых органов (8–11%), а также мозговых оболочек и ЦНС (7–9%), несколько реже — туберкулез плевры (5–8%), селезенки (5–8%), печени (5–8%), костей и суставов (2–3%). Остальные внелегочные локализации, такие как туберкулез щитовидной железы, туберкулез надпочечников, туберкулез перикарда и туберкулез внутреннего уха, наблюдались у единичных пациентов [14, 20].



Рис. 20. Пациент после удаления пораженных туберкулезом периферических лимфатических узлов

Лечение

Лечение туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией имеет важную особенность, связанную с необходимостью в одновременном назначении комбинации противотуберкулезных препаратов с учетом ЛУ МБТ и нескольких антиретровирусных препаратов (нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы вируса) [3, 4, 6]. В настоящее время применение антиретровирусных препаратов становится необходимым элементом терапии туберкулеза при далеко зашедших формах инфекции. Согласно рекомендациям ВОЗ, выделяют 3 варианта клинических ситуаций, в которых противотуберкулезная ХТ должна сочетаться с антиретровирусным лечением:

1. Больные туберкулезом с количеством CD4⁺-лимфоцитов > 350/мкл обычно не нуждаются в АРВТ, им проводят только ХТ.
2. Пациентам с количеством CD4⁺-лимфоцитов 200–350/мкл назначают АРВТ в конце интенсивной фазы ХТ, через 2–3 мес. от начала лечения.
3. У больных с количеством CD4⁺-лимфоцитов < 200/мкл АРВТ применяют одновременно с ХТ.

Следует отметить, что такие антиретровирусные препараты, как ингибиторы протеазы, инактивируются ферментом, активность которого повышается рифампицином. В связи с этим в режимах ХТ целесообразнее использовать рифабутин — синтетический аналог рифампицина. Ряд антиретровирусных препаратов (зерит, видекс, хивид) в сочетании с изониазидом взаимно усиливают нейротоксичность, поэтому в режим ХТ лучше включить феназид.

В зависимости от показаний проводят хирургическое лечение. Комплексную терапию ОИЛ, в частности туберкулеза ОГК, микобактериоза легких и бактериальной пневмонии различной этиологии, необходимо проводить с учетом расширенных диагностических исследований и ЛУ возбудителей.

Следует отметить, что для больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и ОИЛ, характерна специфическая социальная дезадаптация (в большинстве случаев — употребления ПАВ и алкогольных напитков). Это создает определенные сложности в проведении контролируемой ХТ в основном на амбулаторном этапе лечения и требует от фтизиатра затрат времени на психологическую работу с пациентом и его родственниками. Для данной категории больных необходимо создание лабораторий с расширенным спектром исследования, дневных стационаров в районных противотуберкулезных диспансерах с введением в штат клинического психолога, психиатра-нарколога и инфекциониста. Такие меры позволят существенно усилить приверженность пациентов обследованию и комплексному лечению, а также повысить показатели ранней диагностики, своевременно проводить комплексное лечение, направленное на клиническое излечение, снизить уровень инвалидности и летальности среди этого тяжелого контингента больных.

Коморбидность туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и COVID-19

Термин «коморбидность» (от лат. *co* — вместе, *morbus* — болезнь) впервые предложил американский исследователь эпидемиологии неинфекционных заболеваний *A.R. Feinstein* в 1970 г., обозначив им существование совпадающих по времени ≥ 2 синдромов или заболеваний у одного пациента, которое характеризуется новым клиническим состоянием, возникающим на фоне текущего заболевания и всегда отличающимся от него [26]. Все это обуславливает сложность диагностики, лечения, реабилитации, профилактики (нет одной причины или фактора риска) и прогноза основных видов патологии [27].

Коморбидность туберкулеза и ВИЧ-инфекции является классической моделью сочетанной патологии, при которой по мере развития иммунодефицита присоединяются ОИЛ, вирусные гепатиты и сопутствующие заболевания, соматические и психоневрологические болезни, что сопровождается высокой летальностью, несмотря на применение АРВТ [1]. Это было подтверждено нашими приоритетными клиничко-рентгенологическими исследованиями у больных при коморбидности туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и ОИЛ (бактериальной, грибковой, пневмоцистной, вирусной пневмонией и микобактериозом легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом) [16]. При этом при данной коинфекции отсутствуют существенные клиничко-рентгенологические различия отдельных ОИЛ, и диагностика возможна на основе разработанного алгоритма микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования, что позволяет своевременно назначить комплексное индивидуализированное лечение, призванное снизить летальность среди пациентов данной категории [18].

В настоящее время в многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов освещаются особенности клиники, диагностики и лечения у больных с одновременным сочетанием ВИЧ-инфекции и *COronaVirus Disease-2019* (COVID-19) [28–38] или туберкулеза и COVID-19 [8, 39–50]. В публикациях представлены особенности клиничко-рентгенологических проявлений сочетанной патологии и данные о влиянии COVID-19 на клинические признаки и течение туберкулеза или ВИЧ-инфекции. В плане диагностики, оценки клиничко-рентгенологических проявлений, своевременного адекватного этиологического лечения и противоэпидемических мероприятий COVID-19 создал определенные проблемы в случае коморбидности туберкулеза с ВИЧ-инфекцией, особенно на поздних стадиях с иммунодефицитом и при развитии ОИЛ. Ведение данной категории пациентов требует новых знаний, охватывающих особенности клиничко-рентгенологических проявлений, диагностику и комплексное лечение, а также меры индивидуальной и коллективной защиты, при этом подобные публикации совершенно не представлены в отечественной и зарубежной литературе.

С начала пандемии COVID-19 авторами настоящей главы в 2020–2022 гг. впервые проведены отдельные клинические исследования и опубликованы данные, касающиеся особенностей клинико-рентгенологических проявлений и диагностики при коморбидности туберкулеза, ВИЧ-инфекции (в т. ч. при развитии ОИЛ) и COVID-19 [51–56]. Будет уместным представить обобщенные материалы проспективного когортного исследования 58 больных, поступивших в Туберкулезную клиническую больницу № 3 им. проф. Г.А. Захарьина (Москва), являющуюся клинической базой кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения РФ. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 29 пациентов 26–56 лет (19 мужчин и 10 женщин), заболевших COVID-19, с сочетанием туберкулеза при активном ТОД с выделением МБТ и ВИЧ-инфекции IVB-стадии в фазе прогрессирования, с отсутствием АРВТ и развитием ОИЛ. Во 2-ю группу были включены 29 больных с коморбидностью ВИЧ и туберкулеза, но без COVID-19, отобранных по принципу «копия-пара», с практически сходными возрастными, гендерными, социальными и клинико-лабораторными параметрами по отношению к 1-й группе.

Для этиологической диагностики COVID-19 применяли амплификацию РНК коронавируса *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 (SARS-CoV-2)* с обратной транскрипцией и флуоресцентной детекцией методом ПЦР в реальном времени, для чего использовали материал из респираторного тракта (мазки из носоглотки и ротоглотки, мокроту и эндотрахеальный аспират) [57]. Культура МБТ у больных была получена из диагностического материала респираторного тракта (мокрота, БАЛ, биопсийный материал, полученный при бронхоскопии и пункциях внутригрудных лимфатических узлов) и других органов (кровь, моча, кал, материал пункции периферических лимфатических узлов) при посеве на плотную среду Левенштейна–Йенсена и в автоматизированной системе *Bactec MGIT 960 (Becton, Dickinson and Company, США)*. ЛУ полученной культуры к ПТП определяли по методу абсолютных концентраций [4, 6].

Бактериологические, вирусологические, иммунологические методы и ПЦР диагностического материала из респираторного тракта, полученного при БАЛ и бронхоскопии, применяли для выявления возбудителей ОИЛ, таких как микобактериоз легких (*M. nontuberculosis*) и пневмония – бактериальная (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*), атипичная (*Legionella pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), кандидозная (*C. albicans*), вирусная (*Herpesvirus Simplex-1*, ЦМВ) [3]. Полученные культуры *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* и *L. pneumophila* исследовались на ЛУ к антибиотикам широкого спектра действия (АШСД) диско-диффузионным методом или методом серийных разведений [39]. У всех пациентов проводили комплексное клиническое,

лабораторное, иммунологическое (определение количества CD4+-лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии и оценка вирусной нагрузки по количеству копий РНК ВИЧ в периферической крови) и лучевые исследования, включавшие КТ ОГК, МРТ и УЗИ внутренних органов.

У всех 58 больных ВИЧ-инфекция была первым заболеванием. На момент диагностики у 42 пациентов (72,4%) был установлен парентеральный путь заражения, у 16 (27,6%) – половой. Все они состояли на учете в СПИД-центре, который практически не посещали ввиду социальной дезадаптации. У обследованных отсутствовала приверженность обследованию и лечению, они почти не получали АРВТ. Все пациенты не работали, не имели семьи, были наркозависимыми, употребляли алкогольные напитки и табачные изделия. У каждого из них диагностировали сопутствующие заболевания: вирусный гепатит В или С и у 19 чел. (32,8%) – ХОБЛ.

ТОД у всех 58 участников исследования выявляли через 6–9 лет с момента диагностики ВИЧ-инфекции, при обращении с симптомами остро-воспалительного респираторного заболевания в лечебные учреждения первичной медико-санитарной помощи. Этот диагноз подтверждался при комплексном обследовании в ПТД, где в диагностическом материале респираторного тракта были обнаружены МБТ. Социальный статус пациентов после этого практически не менялся, они продолжали оставаться наркозависимыми, болели вирусным гепатитом В или С, но доля больных ХОБЛ возросла до $70,7 \pm 6,0\%$ (у 41 чел.).

Все наблюдаемые были госпитализированы в туберкулезную больницу в специализированное отделение для пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, где в приемном отделении у 29 больных 1-й группы был диагностирован COVID-19, поэтому их изолировали в специализированном обсервационном отделении. Пациенты 2-й группы, 29 лиц без COVID-19, поступили в отделение для больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

В табл. 1 представлено количество CD4+-лимфоцитов у наблюдаемых больных. Как видно, показатели в 2 группах практически не различались. Среднее количество CD4+-лимфоцитов также было сходным: 24,1/мкл и 29,7/мкл в 1-й и 2-й группе соответственно. При этом вирусная нагрузка у всех

Таблица 1. Количество CD4+-лимфоцитов в 1 мкл крови у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при наличии и отсутствии COVID-19 ($M \pm m$); $p > 0,05$

Кол-во CD4+ в 1 мкл крови	1-я группа (n = 29); с COVID-19	2-я группа (n = 29); без COVID-19
50–30, n (%)	3 (10,3 ± 5,6)	4 (13,8 ± 6,4)
29–20, n (%)	9 (31,0 ± 8,5)	10 (34,5 ± 8,8)
19–10, n (%)	10 (34,5 ± 8,8)	9 (31,0 ± 8,5)
< 9, n (%)	7 (24,1 ± 7,9)	6 (20,7 ± 7,5)

пациентов составляла > 500 000 РНК ВИЧ копий на 1 мл крови. Полученные результаты отражали выраженный иммунодефицит и соответствовали IVB-стадии ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ. Таким образом, количество CD4+-лимфоцитов и вирусная нагрузка при коморбидности туберкулеза и ВИЧ-инфекции оставались одинаковыми у пациентов с COVID-19 и без этого заболевания, чем определялись однотипность низкого иммунного ответа, сходство клинико-рентгенологических проявлений и высокая частота риска развития ОИЛ.

У больных 1-й и 2-й группы ТОД сочетался с генерализацией туберкулеза с множественными внелегочными специфическими поражениями, подтвержденными выделением МБТ в диагностическом материале из различных органов. При этом в 1-й группе два органа были поражены у 14 пациентов, три – у 7, четыре – у 2, пять – у 2 больных, а во 2-й группе соответственно два органа – у 12, три – у 8, четыре – у 1, пять – у 2 пациентов ($p > 0,05$). Наиболее частыми внелегочными локализациями туберкулеза в наблюдаемых группах были внутригрудные лимфатические узлы и плевра у всех больных, кишечник и брыжеечные лимфатические узлы (16 случаев в 1-й, 17 – во 2-й группе), периферические лимфатические узлы (по 18 случаев в обеих группах). Довольно часто встречался туберкулез ЦНС (у 6 и 5 пациентов 1-й и 2-й группы соответственно) и мочеполовой системы (7 и 8 случаев соответственно). Несколько реже был отмечен туберкулез селезенки (у 4 и 3 больных 1-й и 2-й группы соответственно), костей и суставов (у 4 и 5 пациентов). В единичных случаях при COVID-19 присутствовали поражения щитовидной железы, надпочечников, перикарда, внутреннего уха. Следовательно, при коморбидности туберкулеза и IVB-стадии ВИЧ с COVID-19 имеет место генерализация туберкулеза с множественными вне-

легочными поражениями. Картина практически не отличается от таковой пациентов без COVID-19, что в значительной степени определяет тяжелое течение сочетанной патологии со сходными клинико-рентгенологическими проявлениями коморбидной болезни.

При микробиологическом исследовании и ПЦР диагностического материала из респираторного тракта были также выявлены возбудители ОИЛ (табл. 2), частота встречаемости которых в наблюдаемых группах существенно не различалась. При этом сочетание двух ОИЛ было отмечено у 12 и 11 больных 1-й и 2-й группы соответственно, а трех ОИЛ – у 3 и 4 пациентов соответственно. ОИЛ вносят определенные клинические особенности и осложняют течение коморбидной болезни, проявляющейся в поражении не только органов дыхания, но и других органов и систем. В частности, это поражение: слизистых и кожных покровов (вызвано *S. aureus*, *C. albicans*, *Herpes virus simplex* 1-го типа и ЦМВ), органов брюшной полости (*M. aviumcomplex*), развитие менингита и менингоэнцефалита. Таким образом, при коморбидности туберкулеза с IVB-стадией ВИЧ были диагностированы ОИЛ, независимо от наличия COVID-19, что определяет сходство клинико-рентгенологических проявлений и затрудняет их дифференциацию, поскольку одновременное наложение нескольких патологий с различными клиническими признаками требует комплексной этиологической диагностики определенных заболеваний.

Клиническая картина была сходной в 1-й и 2-й группе и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации и общими воспалительными изменениями с потерей массы тела, адинамией, головной болью, миалгией, невралгией, энцефалопатией, сердцебиением, бледностью кожных покровов, лихорадкой, ознобом и показателями воспаления в лабораторных анализах, характерных для

Таблица 2. Оппортунистические инфекции легких и их возбудители у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при наличии и отсутствии COVID-19 (M ± m); $p > 0,05$

ОИЛ	Возбудитель	1-я группа (n = 29); с COVID-19	2-я группа (n = 29); без COVID-19
Бактериальная пневмония, n (%)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 (34,5 ± 8,8)	8 (27,6 ± 8,2)
	<i>Haemophilus influenzae</i>	7 (24,1 ± 7,9)	6 (20,6 ± 7,5)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (13,8 ± 6,4)	5 (17,2 ± 8,5)
Атипичная пневмония, n (%)	<i>Legionella pneumophila</i>	6 (20,6 ± 7,5)	5 (17,2 ± 8,5)
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5 (17,2 ± 8,5)	4 (13,8 ± 6,4)
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	4 (13,8 ± 6,4)	5 (17,2 ± 8,5)
Пневмоцистная пневмония, n (%)	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	7 (24,1 ± 7,9)	6 (20,6 ± 7,5)
Кандидозная пневмония, n (%)	<i>Candida albicans</i>	9 (31,0 ± 8,5)	11 (34,5 ± 9,0)
Вирусная пневмония, n (%)	<i>Herpes virus Simplex-1</i>	8 (27,6 ± 8,3)	7 (24,1 ± 7,9)
	<i>Cytomegalovirus hominis</i>	6 (20,6 ± 7,5)	5 (17,2 ± 8,5)
Микобактериоз легких, n (%)	<i>Mycobacterium aviumcomplex</i>	9 (31,0 ± 8,5)	8 (27,6 ± 8,2)

Примечание: ОИЛ – оппортунистические инфекции легких.

септического состояния. Эти проявления сочетались с симптомами поражения других органов и систем. Воспалительные изменения респираторной системы в обеих группах также существенно не различались и включали в себя одышку, кашель, выделение слизисто-гнойной мокроты и разнокалиберные хрипы в легких. Следует отметить, что у пациентов 1-й группы кашель был более выражен, мокрота имела слизисто-гнойный характер с кровохарканием, присутствовали бронхоспазм и нарастающая легочно-сердечная недостаточность. В ряде случаев отмечались кожные высыпания, anosmia, дисгевзия и нейросенсорная потеря слуха, гипоксемия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбоз и тромбоэмболия и синдром Гийена–Барре. Однако и у пациентов без COVID-19 с различной частотой встречались подобные клинические проявления, поскольку они в значительной степени обусловлены ОИЛ. Таким образом, в обеих группах клиническая картина характеризовалась синдромом интоксикации, общими воспалительными

и респираторными проявлениями и была практически одинаковой и неспецифичной.

У наблюдаемых больных при КТ ОГК выявляли комплекс 4 патологических синдромов: диссеминации, патологии плевры, усиления легочного рисунка и аденопатии (подробное описание см. в разделе «Клиническая картина» настоящей главы). Не последнюю роль играло наслоение нескольких патологий и изменений, развивающихся на поздних стадиях ВИЧ с иммунодефицитом, в т. ч. связанных непосредственно с самой ВИЧ-инфекцией, в виде лимфоидной интерстициальной пневмонии и неспецифической интерстициальной пневмонии (синдром «матового стекла» при КТ ОГК), первичной легочной гипертензии и ХОБЛ, ведущей к развитию эмфиземы и кистозно-дистрофических изменений. При этом не исключается развитие подобных изменений, связанных с проявлениями COVID-19, отдельных ОИЛ [3, 11, 18, 54].

Площадь поражения легких была практически сопоставимой в обеих группах (80–100%). Диффе-

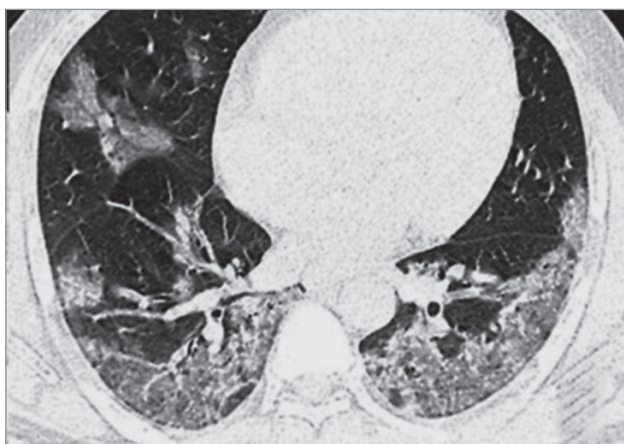


Рис. 21. Коморбидность IVB-стадии ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом без антиретровирусной терапии и верифицированной коинфекции туберкулеза органов дыхания и бактериальной пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus*, при COVID-19

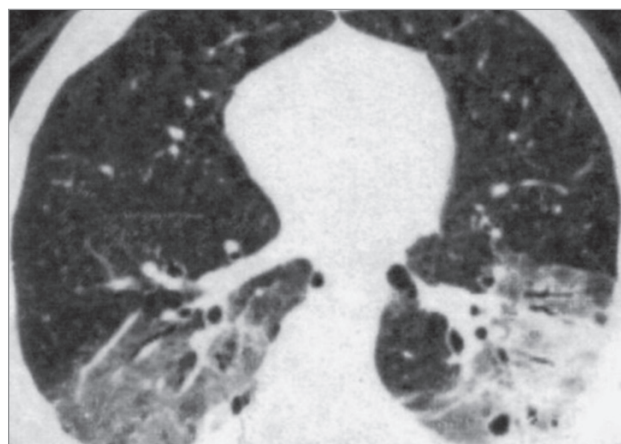


Рис. 22. Коморбидность IVB-стадии ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом без антиретровирусной терапии и верифицированной коинфекции туберкулеза органов дыхания и бактериальной пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus*

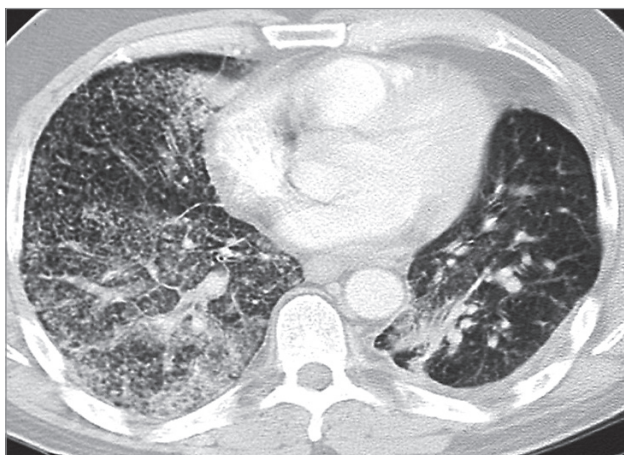


Рис. 23. Коморбидность IVB-стадии ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом без антиретровирусной терапии и верифицированной коинфекции туберкулеза органов дыхания и пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci*, при COVID-19

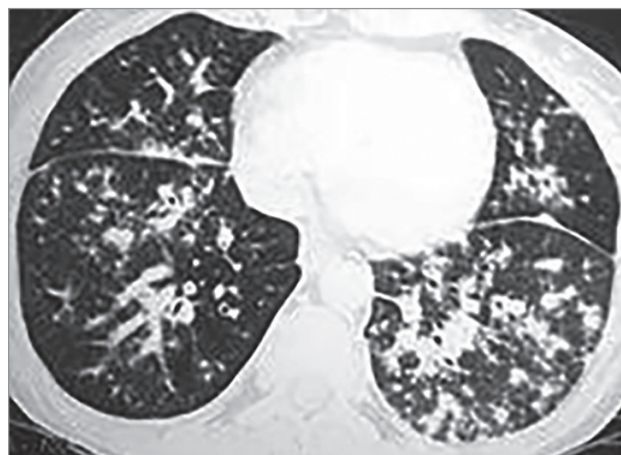


Рис. 24. Коморбидность IVB-стадии ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом без антиретровирусной терапии и верифицированной коинфекции туберкулеза органов дыхания и пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci*

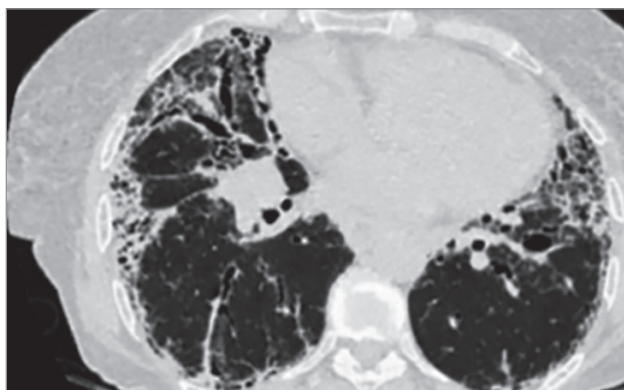


Рис. 25. Коморбидность IVB-стадии ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом без антиретровирусной терапии и верифицированной коинфекции туберкулеза органов дыхания и вирусной пневмонии, вызванной цитомегаловирусом, при COVID-19

ренцировать данные изменения при КТ ОГК в зависимости от определенной патологии не представлялось возможным ввиду сходства КТ-признаков. Необходимо разработать новые критерии алгоритма лучевой диагностики в сопоставлении с данными этиологической верификации возбудителей настоящих инфекций. Диагностика возможна только на микробиологическом, вирусологическом и молекулярно-генетическом уровне при установлении этиологии возбудителей туберкулеза, ВИЧ, COVID-19 и ОИЛ. В качестве примеров приводим КТ ОГК, иллюстрирующих сходство КТ-признаков у больных 1-й и 2-й группы.

Частота и характер ЛУ МБТ к ПТП у больных в наблюдаемых группах представлена в табл. 3. Как показывают приведенные данные, при сочетании туберкулеза и IVB-стадии ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом (в фазе прогрессирования, при отсутствии АРВТ) в 85–90% случаев выявляется МЛУ и ШЛУ МБТ к ПТП, независимо от наличия COVID-19. При исследовании резистентности возбудителей бактериальной пневмонии у 18 больных 1-й группы и у 13 пациентов 2-й группы *S. pneumoniae* и *H. influenzae* оказались устойчивы к β -лактамам, тетрациклину, эритромицину, левомицетину и другим АШСД, а также к препаратам, применяемым для лечения туберкулеза и микобактериоза (рифампицину, левофлоксацину, моксиф-

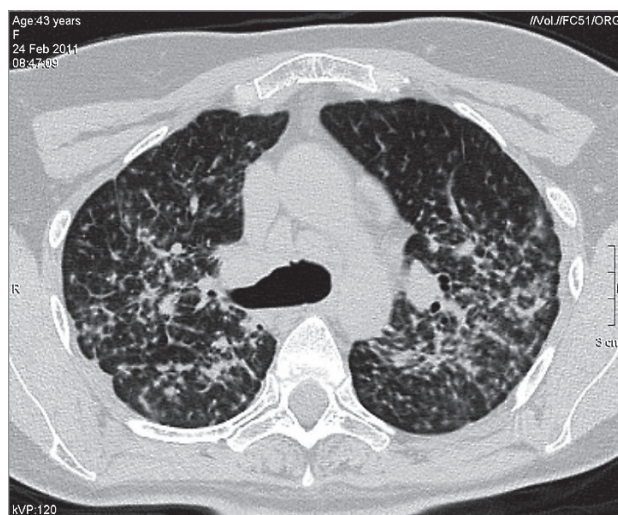


Рис. 26. Коморбидность IVB-стадии ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом без антиретровирусной терапии и верифицированной коинфекции туберкулеза органов дыхания и вирусной пневмонии, вызванной цитомегаловирусом

локсацину, амоксициллину + клавуанату, кларитромицину и меропенему). У 4 пациентов 1-й группы и у 5 больных 2-й группы был обнаружен метициллин-резистентный *S. aureus*, устойчивый к тем же препаратам. Таким образом, при COVID-19 у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией IVB-стадии в фазе прогрессирования и без АРВТ перед лечением туберкулеза, бактериальной пневмонии и микобактериоза легких следует обязательно определять ЛУ ко всем ПТП и АШСД. Это необходимо для строго индивидуализированной терапии данного контингента больных.

Через 1 год наблюдения за 58 участниками исследования при комплексном лечении значительное улучшение наступило у 7 (24,1%) и 6 (20,7%) пациентов 1-й и 2-й соответственно, прогрессирование отмечалось у 10 (31,0%) и 12 (41,4%) больных соответственно ($p > 0,05$). Число летальных исходов в 1-й и 2-й группе составило 12 (41,3%) и 11 (37,9%) соответственно ($p > 0,05$). Случаи прогрессирования заболевания и смерти связаны с отсутствием приверженности лечению, наркозависимостью, а также тяжелым и распространенным ТОД в сочетании с внелегочным туберкулезом и с другими ОИЛ.

Таблица 3. Частота и характер лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при наличии и отсутствии COVID-19 ($M \pm m$); $p > 0,05$

Лекарственная чувствительность МБТ к ПТП	1-я группа (n = 29); с COVID-19	2-я группа (n = 29); без COVID-19
Чувствительность ко всем ПТП, n (%)	–	–
Монорезистентность, n (%)	–	–
Полирезистентность, n (%)	8 (27,6 \pm 8,3)	6 (20,7 \pm 7,5)
МЛУ, n (%)	13 (44,8 \pm 9,2)	15 (51,7 \pm 9,3)
ШЛУ, n (%)	8 (27,6 \pm 8,3)	8 (27,6 \pm 8,3)

Примечание: МБТ – микобактерии туберкулеза; ПТП – противотуберкулезные препараты; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

Следовательно, основу терапии данной категории больных, независимо от наличия COVID-19, составляют их социальная адаптация и высокий комплаенс, а также своевременная этиологическая диагностика ОИЛ и назначение комплексного комбинированного лечения.

Заключение

Коморбидность туберкулеза и ВИЧ-инфекции IVB-стадии (с иммунодефицитом, в фазе прогрессирования, без АРВТ) диагностируется через 6–9 лет после выявления ВИЧ-инфекции и на момент установления ТОД с выделением МБТ у пациентов репродуктивного и продуктивного возраста, неработающих, не имеющих семьи, страдающих наркозависимостью, употребляющих алкогольные напитки и табачные изделия, с сопутствующим вирусным гепатитом В или С и ХОБЛ. Заболевание характеризуется выраженным иммунодефицитом (уровень CD4+-лейкоцитов < 50/мкл, со средним значением ≤ 30/мкл), генерализацией туберкулеза с внелегочными поражениями и наличием ОИЛ, вызванных *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*, *S. aureus*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. albicans*, *P. jiroveci*, *M. aviumcomplex*, *Herpes simplex virus* 1-го типа, ЦМВ. Диагностика COVID-19 у таких пациентов основывается на выявлении РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в диагностическом материале из респираторного тракта. При этом иммуноглобулины классов А, М, G к SARS-CoV-2 в крови практически не обнаруживаются и диагностического значения не имеют.

Клиническая картина у таких больных, независимо от COVID-19, неспецифична и характеризуется синдромом интоксикации, общими воспалительными и респираторными проявлениями. При рентгенологическом и КТ-исследовании ОГК визуализируются диссеминация, ограниченные затемнения, аденопатия и патология легочного рисунка, связанные с наложением нескольких заболеваний, в т. ч. непосредственно ВИЧ-инфекции поздней стадии с иммунодефицитом. Дифференцировать данные болезни с помощью клинических и лучевых методов исследования не представляется возможным, так как у пациентов с наличием и отсутствием COVID-19 при туберкулезе на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом в иммунологических и в клинико-рентгенологических проявлениях различия практически отсутствуют. Определяющая роль в лечении данной категории больных принадлежит социальной дезадаптации и приверженности лечению.

Выявить определенные особенности и своевременно назначить адекватное специфическое лечение позволяют только микробиологические и молекулярно-генетические исследования, позволяющие выявить всех возможных возбудителей, причем диагностический материал следует получить не только из респираторной системы, но и других органов. Строго необходимо изучить ЛУ МБТ, поскольку у таких пациентов в > 70% случаев определяются

МЛУ и ШЛУ МБТ. Обязательным является исследование лекарственной чувствительности возбудителей бактериальной пневмонии и микобактериоза легких к АШСД.

Полученные результаты позволяют утверждать, что больные данной категории особенно опасны в плане инфицирования здорового населения, поскольку они социально дезадаптированы и не мотивированы следить за своим состоянием, обследоваться и лечиться. Требуется в обязательном порядке организовать активное обследование больных ТОД и ВИЧ-инфекцией, особенно на поздних ее стадиях и при отсутствии АРВТ, для выявления в диагностическом материале из респираторного тракта методом ПЦР РНК SARS-CoV-2 и установления диагноза COVID-19 в кабинетах противотуберкулезной помощи ВИЧ-инфицированным в ПТД.

Как заявлено ВОЗ в 2023 г., пандемия COVID-19 во всех странах мира практически закончилась, однако существуют и, возможно, появятся новые вирусные заболевания, клиника и диагностика которых будет иметь особенности у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Опыт врачей, исследующих эту проблему, будет иметь большое значение в том, что касается корректного и качественного ведения таких пациентов, повышения эффективности лечения и снижения летальности.

Литература

1. Шульгина М.В., Нарвская О.В., Мокроусов И.И., Васильева И.А. Патогенные и условно-патогенные микобактерии. М.: Нью-Терра, 2018.
2. Фундаментальные исследования во фтизиатрии / под ред. член-корр. РАН, проф. А.Э. Эргешева. М.: Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, 2023.
3. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции Национальная вирусологическая ассоциация. Утв. Минздравом РФ. 2020. URL: <https://aids43.ru/doc/КР79%20ВИЧ%20взрослые%202020.pdf>.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М.: Триада, 2014. URL: https://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec4.pdf.
5. WHO's Global Tuberculosis Report 2022. *Lancet Microbe*. 2022; 4(1): e20. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00359-7.
6. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». 2022. URL: https://gonktb.mznso.ru/media/cms_page_media/5893/klin-rek-tub-vzroslyih-2022/-1.pdf.
7. Куликова И.Б., Паролина Л.Е., Тестов В.В. и др. Мониторинг эпидемической ситуации как основа повышения качества оказания медицинской

помощи при социально значимых инфекционных заболеваниях в Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких. 2022. Т. 100. № 12. С. 6-13. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-12-6-14.

8. Цыбикова Э.Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России в период до и во время эпидемии COVID-19. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2022. Т. 14. № 4. С. 30-35. doi: 10.22328/2077-9828-2022-14-4-29-35.

9. Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э. и др. Диспансерное наблюдение и медицинская реабилитация больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ и иммуносупрессии. 2018. № 3. С. 81-90. doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-3-80-89.

10. Симбирцев А.С. Иммунопатогенез и перспективы иммуномодулирующей терапии ВИЧ-инфекции. Часть 1. Общие вопросы иммунологии и ВИЧ. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9. № 1. С. 22–35.

11. Bartlett G., Redfield R., Pham P. Bartlett's Medical Management of HIV Infection. Oxford University Press, 2019. doi: 10.1093/med/9780190924775.001.0001.

12. Panel on opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Chapter "Bacterial respiratory disease". 2018. 97-109. URL: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/327/bacterial-respiratory>.

13. Фазылов В.Х., Манапова Э.Р., Акифьев В.О. Клинико-эпидемиологическая характеристика вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов в условиях оказания стационарной помощи. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9. № 4. С. 81-87. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-81-87.

14. Беляков Н.А., Рассохин В.В. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. URL: <https://expose.gpntbsib.ru/expose/vnp-40ada057/book/D2020-2490878857701>.

15. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents with HIV. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2021. URL: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adutl_Ol.pdf.

16. Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э., Романов В.В. Диссеминированные поражения легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией. Вестник ЦНИИТ (СТРИ Bulletin). 2019. № 4. С. 14-29. doi: 10.7868/S25877667819040022.

17. Агапов М.М., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю. и др. Патологическая анатомия туберкулеза на фоне инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Архив патологии. 2020. Т. 82. № 2. С. 12–19. doi: 10.17116/patol20208202112.

18. 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. Т. 22. № 11. С. 78–86. doi: 10.442120751753.2020.11.200184.

19. Азовцева О.В., Грицюк А.В., Гемаева М.Д. и др. ВИЧ-инфекция и туберкулез как наиболее сложный вариант коморбидности. Вестник Новгородского государственного университета. 2020. Т. 117. № 1. С. 79–84. doi: 10.34680/2076-8052.2020.1(117).79-84.

20. Сеницын М.В., Белиловский Е.М., Соколова И.А. и др. Внегочечные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95. № 11. С. 19–25. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-19-25.

21. 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. Т. 96. № 12. С. 68–70. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-68-70.

22. Попов С.А., Сабгайда Т.П., Радина Т.С. Оценка взаимосвязи ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни легких. 2018. Т. 96, № 7. С. 25–32. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-25-32.

23. Мишин В.Ю., Мишина А.В., Собкин А.Л., Сергеева Н.И., Эргешов А.Э., Романов В.В. Коморбидность туберкулеза органов дыхания и бактериальной пневмонии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Вестник ЦНИИТ (СТРИ Bulletin). 2022. № 2. С. 42–53. doi: 10.7868/S25877667822020054.

24. Гаврилов П.В., Лазарева А.С., Малашенков Е.А. Компьютерно-томографическая семиотика туберкулеза органов дыхания у ВИЧ-инфицированных пациентов. Вестник рентгенологии и радиологии. 2013. № 6. С. 22–25.

25. Мастерова И.Ю., Дегтярева С.Ю., Наркевич А.Н. и др. Роль компьютерной томографии в раннем выявлении туберкулеза органов дыхания, в том числе у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией. Лучевая диагностика и терапия. 2019. Т. 10, № 4. С. 14–19. doi: 10.22328/2079-5343-2019-10-4-14-19.

26. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. J. Chronic Dis. 1970. Vol. 23. № 7. P. 455–468.

27. Parekh A.K., M. B. Barton M. B. The challenge of multiple comorbidity for the US health care system. J. Am. Med. Assoc. 2010. Vol. 303. № 13. P. 1303–1304.

28. Gervasoni C., Meraviglia P., Riva A. et al. Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019. *Clin. Infect. Dis.* 2020 May 14. pii: ciaa579. doi: 10.1093/cid/ciaa579.
29. Hopkins J. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV.* 2020 Apr 15. P. 1–9.
30. Jiang H, Zhou Y, Tang W. Maintaining HIV care during the COVID-19 pandemic. *Lancet HIV.* 2020. Vol. 7. № 5. P. 308–309. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30105-3.
31. Cabelloa A., Zamarroa B., Nistalb S. et al. COVID-19 in people living with HIV: A multicenter case-series study. *Int. J. Infect. Dis.* 2021. № 102. P. 310–315. URL: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>.
32. Hoffmann C., Casado J.L., Härter G. et al. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Med.* 2021. Vol. 22. № 5. P. 372–378. doi: 10.1111/hiv.13037.
33. Гаус А.А., Климова Н.В. Рентреноморфологические особенности течения COVID-19 и ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2021. Т. 13. № 2. С 77–84. doi: 10.22328/2077-9828-2021-13-2-77-84.
34. Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г. и др. Клиническое течение и подходы к терапии больных сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и COVID-19). Эпидемиология и инфекционные болезни. 2021. № 4. С. 20–24. doi: 10.18565/epidem.2021.11.4.20-4.
35. Мазус А.И., Нагибина М.В., Бессараб Т.П. и др. COVID-19/ВИЧ коинфекция: характеристика пациентов Московского мегаполиса. Терапия. 2021. № 4. С. 18–24. doi: 10.18565/therapy.2021.4.18-24.
36. Еремушкина Я.М., Кускова Т.К., Филиппов П.Г. и др. Особенности течения сочетанной инфекции COVID-19 и ВИЧ. *Врач.* 2022. Т. 33. № 5. С. 18–23. doi: 10.29296/25877305-2022-05-04.
37. Долгова Н.Н., Рындич А.А., Суладзе А.Г. и др. Некоторые клинические и эпидемиологические аспекты COVID-19 у людей, живущих с ВИЧ. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11. № 1. С. 41–46. doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-1-41-46.
38. Капустин Д.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И. и др. Течение COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией и морфологические изменения в легких при сочетанном поражении SARS-CoV-2 и вторичными инфекциями. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2022. Т. 14, № 1. С. 107–114. doi: 10.22328/2077-9828-2022-14-1-107-114.
39. Временные методические рекомендации по оказанию противотуберкулезной помощи в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». 2020.
40. Khurana A.K., Aggarwal D. The (in)significance of TB and COVID-19 co-infection. *Eur. Respir. J.* 2020. Vol. 56. № 2. P. 200–205. doi: 10.1183/13993003.02105-2020.
41. Азовцева О.В., Грицюк А.В., Гемаева М.Д. и др. ВИЧ-инфекция и туберкулез как наиболее сложный вариант коморбидности. Вестник Новгородского государственного университета. 2020. Т. 117. № 1. С. 79–84. doi: 10.34680/2076-8052.2020.1(117).79-84.
42. Tadolini M., Codecasa L.R., García-García J.M. et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur. Respir. J.* 2020. 56. № 1. P. 2001398. doi: 10.1183/13993003.01398-2020.
43. Mousquer G.T., Peres A., Fiegenbaum M. Pathology of TB/COVID-19 co-infection: The phantom menace. *Tuberculosis (Edinb).* 2020. Vol. 126. № 17. P. 102–120. doi: 10.1016/j.tube.2020.102020.
44. Stochino C., Villa S., Zucchi P. et al. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *Eur. Respir. J.* 2020; 56(1): 2001708. doi: 10.1183/13993003.017082020.
45. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19. Тихоокеанский журнал. 2021. № 1. С. 1609–1175. doi: 10.34215.1609-1175-2021-1-10-14.
46. Кульчавеня Е.В. Внелегочный туберкулез во время пандемии COVID-19: особенности выявления и течения. *Consilium Medicum.* 2021/ Т. 23. № 7. С. 585–589. doi: 10.26442/20751753.2021.7.201134.
47. Альжанов Р.С., Пятибратова А.В., Краснов Д.В. и др. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекция + туберкулез. Туберкулез и болезни легких. 2022. Т. 100. № 4. С. 14–21. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-4-14-21.
48. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021. Туберкулез и болезни легких. 2022. Т. 100, №. 3. С. 6–12. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
49. Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э. и др. Новая короновирусная инфекция (COVID-19), сочетанная с туберкулезом, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2021. Т. 13. № 1. С. 81–87. doi: 10.22328/2077-9828-2021-13-1-80-87.
50. Мишин В.Ю., Мишина А.В., Собкин А.Л. и др. Новая короновирусная инфекции (COVID-19) у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. *Buletinul Academiei de științe a Moldovei Științe Medicale. Revistă științifico-practică.* 2021. Т. 69. № 1. С. 51–55. doi: 10.52692/1857-0011.2021.1-69.11.
51. Мишин В.Ю., Мишина А.В., Лежнев Д.А. и др. Особенности клинико-рентгенологических проявлений и диагностики коинфекции COVID-19, туберкулеза органов дыхания и оппортунистических инфекций легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом: дизайн проспективного исследования. *Consilium Medium.* 2022. Т. 22. № 3. С. 150–156. doi: 10.26442/20751753.2022.3.201505.

52. Мишина А.В., Мишин В.Ю., Лежнев Д.А., Собкин А.Л. Клиника и компьютерно-томографическая визуализация патологии легких при коморбидности COVID-19, туберкулеза и оппортунистических болезней у больных ВИЧ-инфекцией. Радиология – практика. 2022. № 3. С. 24–38. doi: 10.52560/2713-0118-2022-3-24-38.

53. Mishina A., Mishin V., Shashenkov I. Clinical manifestations and diagnosis of co-infection of COVID-19, tuberculosis and opportunistic pulmonary infections in late-stage HIV patients. Preprint from medRxiv, 28 Apr 2022. Eur. PubMed Central (Europe PMC). doi: 10.1101/2022.04.26.22274235.

54. Мишин В.Ю., Мишина А.В., Лежнев Д.А. и др. Клиника и диагностика коморбидности туберкулеза органов дыхания и вирусной пневмонии, вызванной Herpesvirus simplex, Cytomegalovirus human и SARS-CoV-2, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом. Consilium Medium. 2022. Т. 24. № 9. С. 54–62. doi: 10.26442/20751753.2022.9.201937.

55. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Версия 17 (09.12.2022). URL: <https://base.garant.ru/405943095>.

Информация об авторах

Мишин Владимир Юрьевич – д. м. н., профессор, академик АЭН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ; зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (910) 436-56-88; e-mail: mishin.vy@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4134-530X>)

Лежнев Дмитрий Анатольевич – д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ; зав. кафедрой лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (916) 163-40-40; e-mail: lezhned@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7163-2553>)

Мишина Анастасия Владимировна – к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (910) 459-18-90; e-mail: av.misina@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3340-5843>)