

УДК 616-002.5.:616.98:578.828.6]-084

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-34-41>

## ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, СОЧЕТАННЫЙ С МИКОБАКТЕРИОЗОМ, У БОЛЬНЫХ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

<sup>1,2,3</sup>В.Ю.Мишин\*, <sup>1</sup>А.В.Мишина, <sup>2</sup>А.Э.Эргешов, <sup>2</sup>В.В.Романов, <sup>3</sup>А.Л.Собкин<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова, Москва, Россия<sup>2</sup>Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия<sup>3</sup>Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А.Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

© Коллектив авторов, 2019 г.

Представлены материалы изучения особенностей социального статуса, клинко-рентгенологических, микробиологических и иммунологических проявлений туберкулеза органов дыхания, сочетанного с микобактериозом, у 26 больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при количестве CD4+ лимфоцитов менее 30 клеток/мкл крови в отсутствие антиретровирусной терапии, выделяющих микобактерии туберкулеза и нетуберкулезные микобактерии. Видовая принадлежность нетуберкулезных микобактерий устанавливалась путем молекулярно-генетической идентификации. *M. avium complex* были выявлены у 84,6% пациентов, *M. kansasii* — у 7,7%, *M. fortuitum* — у 3,8±% и *M. xenopi* — у 3,8%. Заболевание проявлялось через 6–9 лет после диагностики ВИЧ-инфекции, протекало с выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными и внелегочными проявлениями, сочеталось с другими оппортунистическими инфекциями. Методами лучевой диагностики выявляли синдром диссеминации с преимущественной локализацией в средних и нижних отделах легких, наличие мелких инфильтратов с полостями распада легочной ткани и поражение междолевой и висцеральной плевры.

**Ключевые слова:** туберкулез, микобактериоз, ВИЧ-инфекция, оппортунистические инфекции, иммунодиагностика, микробиологическая диагностика, лучевая диагностика

## PULMONARY TB WITH CONCOMITANT MYCOBACTERIOSIS IN PATIENTS WITH LATE-STAGE HIV INFECTION

<sup>1,2,3</sup>V.Yu.Mishin\*, <sup>1</sup>A.V.Mishina, <sup>2</sup>A.E.Ergeshov, <sup>2</sup>V.V.Romanov, <sup>3</sup>A.L.Sobkin<sup>1</sup>AI.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia<sup>2</sup>Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia<sup>3</sup>Tuberculosis Clinical Hospital № 3. Professor G.A.Zakharin of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

We studied social status, clinical and radiological manifestations, microbiological and immunological peculiarities in 26 late-stage HIV infection patients with pulmonary TB and concomitant mycobacteriosis. They all had CD4+ lymphocyte counts less than 30 cells/ $\mu$ L of blood, did not receive antiretroviral therapy, and excreted both *M. tuberculosis* and nontuberculous mycobacteria (NTM). Identification of NTM species was based on molecular genetic methods. We found *M. avium complex* in 84,6%, *M. kansasii* — in 7,7%, *M. fortuitum* — in 3,8% and *M. xenopi* — in 3,8% of the patients. The disease manifested 6–9 years after diagnosing HIV infection; it had pronounced intoxication syndrome, bronchopulmonary and extrapulmonary presentations and was accompanied by other opportunistic infections. Radiological studies revealed intrathoracic adenopathy, dissemination with predominant localization in the middle and lower lung departments, foci and small infiltrates with cavities; injury of interlobar and visceral pleura.

**Key words:** TB, mycobacteriosis, HIV infection, opportunistic infection, immunodiagnosis, microbiological diagnosis, radiological diagnosis

**Для цитирования:** Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э., Романов В.В., Собкин А.Л. Туберкулез органов дыхания, сочетанный с микобактериозом, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 2. С. 34–41, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-34-41>

**Введение.** По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 году диагностировано 10,4 млн новых случаев туберкулеза (ТБ) в мире, при этом 476 774 случая заболевания было среди пациентов, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)-инфекцией, из которых 85% больных не получало антиретровирусную терапию (АРВТ) [1]. В то же время Европейское клиническое общество СПИДа (ЕАКС) констатирует, что доля впервые выявленных больных с ТБ и ВИЧ-инфекцией, успешно завершивших лечение, составила лишь 41%, а среди всех больных она не превышала — 76% [2]. Это связано с сочетанием ТБ с другими оппортунистическими инфекциями на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [3–8].

В РФ продолжается рост доли пациентов, имеющих ВИЧ-инфекцию. Так, количество впервые выявленных больных ТБ, взятых на учет противотуберкулезных диспансеров, увеличилось с 6,1% (в 2010 г.) до 23,9% (в 2017 г.), а умерших от всех причин пациентов с 11,7 до 36,4% соответственно. Ситуация осложняется еще тем, что доля пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, которые болеют ТБ, ежегодно нарастает. Если в 2010 году она составляла 11,3%, то в 2017 — 26,7% [9].

Эпидемиологические и клинические данные по сочетанию ТБ с другими оппортунистическими инфекциями у ВИЧ-инфицированных больных в РФ практически отсутствуют. В то же время, по опубликованным данным двухлетнего проспективного когортного наблюдения в противотуберкулезном диспансере за 178 впервые выявленными больными ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией 4Б и 4В стадии, установлено, что у 86,5% пациентов АРВТ не применялась ввиду неприверженности к лечению и социальной дезадаптации, в том числе употребления наркотических средств. У 34,3% пациентов количество CD4+ лимфоцитов было менее 50 клеток/мкл крови, у 41,6% — ТБ был генерализованным и у 29,2% — сочетался с другими оппортунистическими заболеваниями. Летальный исход имел место в 30,3% случаев и был в основном связан с другими оппортунистическими инфекциями. Среди них в 15,2% случаев в биологическом материале (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, биопсия) был получен рост, не только микобактерий туберкулеза (МБТ), но и нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) [6].

Нетуберкулезные микобактерии обитают в окружающей среде и могут вызывать заболевания у человека и у животных. В 2016 году были

зарегистрированы более 160 видов НТМБ, вызывающих заболевание у человека [5, 8, 10–12].

Наиболее часто НТМБ вызывают заболевание у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции на фоне отсутствия АРВТ, которое носит генерализованный характер с диссеминированным поражением легких и других органов. Причем наиболее часто обнаруживаются *M. avium* и *M. intracellulare*, образующие *M. avium complex* (более 50% всех случаев) и *M. kansasii* (до 25% всех случаев) [4, 13–17]. В настоящее время развитие микобактериоза у ВИЧ-инфицированных пациентов рассматривается как критерий синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) во всех клинических классификациях и рекомендациях мира [2, 3, 7, 18, 19].

Клинические проявления ТБ и микобактериоза легких при ВИЧ-инфекции практически не отличаются. Болезнь развивается остро с симптомами интоксикации и бронхолегочными проявлениями заболевания. Микобактериоз, в результате вовлечения в патологический процесс органов брюшной полости, часто проявляется болью в животе, не связанной с приемом пищи и диареей [5, 11, 16, 18, 19]. У больных с ВИЧ-инфекцией установлена более высокая частота сочетания микобактериоза и цитомегаловирусной инфекции, существенно влияющего на течение заболевания, по сравнению с ТБ [9, 20]. Однако практически остается неосвещенной проблема диагностики и клинических проявлений ТБ органов дыхания, сочетанного с микобактериозом, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

**Цель исследования:** изучение особенностей социального статуса, клинико-рентгенологических, микробиологических и иммунологических проявлений ТБ органов дыхания, сочетанного с микобактериозом, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

**Материалы и методы.** Работа проведена на кафедре фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» МЗ РФ и клинических базах: в ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А.Захарьина ДЗ г. Москвы» и ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН.

Основную группу составило 26 впервые выявленных больных ТБ органов дыхания, сочетанным с микобактериозом, с ВИЧ-инфекцией 4В стадии в фазе прогрессирования и отсутствии

АРВТ, в возрасте 26–54 года; мужчин было 19 ( $73,1 \pm 8,7\%$ ) и женщин — 7 ( $26,9 \pm 8,7\%$ ).

У пациентов основной группы при микробиологическом исследовании диагностического материала была выявлена культура МБТ и культура НТМБ, по крайней мере, в двух последовательных посевах на питательные среды, что позволило, в соответствии с критериями Американского и Британского торакального общества, установить диагноз микобактериоза легких и исключить колонизацию НТМБ респираторного тракта [18, 19].

Группу сравнения составило 26 впервые выявленных больных ТБ органов дыхания, сочетанным с ВИЧ-инфекцией 4В стадии в фазе прогрессирования и отсутствии АРВТ, с выделением МБТ; больные были отобраны по принципу «копия-пара» и идентичны больным основной группы с практически сходными возрастными, половыми, социальными и клиническими параметрами.

Наряду со стандартным клиническим, лучевым (цифровая рентгенография), лабораторным (клинические анализы крови и мочи, определение количества CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки по количеству копий РНК в периферической крови) обследованием, проводили также расширенное лучевое обследование, включавшее компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, бронхоскопию и микробиологическую диагностику. Исследование диагностического материала (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, биопсийный материал, полученный при бронхоскопии, пункциях внутригрудных и периферических лимфатических узлов и различных органов, спинномозговая, плевральная жидкость, кровь, моча, кал) на МБТ и НТМБ проводилось методами люминесцентной бактериоскопии, посева на плотной среде Левенштейна–Йенсена и жидкой в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960) с определением чувствительности возбудителей к противотуберкулезным препаратам (ПТП) методом абсолютных концентраций [10, 11, 16, 21].

Видовую принадлежность НТМБ устанавливали путем молекулярно-генетической идентификации с использованием наборов ДНК-стрипов Hain Lifescience (Германия) и GenoType® Mycobacterium CM и GenoType® Mycobacterium AS [12].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного

интервала (СІ). Критерий достоверности  $p$  определялся по таблице Стьюдента. Различия между средними арифметическими считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** У всех 52 больных обеих групп ВИЧ-инфекция была первым заболеванием, а ТБ и микобактериоз были выявлены через 6–9 лет.

На момент диагностики сочетанного заболевания ВИЧ-инфекция на фоне отсутствия АРВТ была в 4В стадии в фазе прогрессирования. При выявлении ВИЧ-инфекции все пациенты были поставлены на учет в Центре СПИДа, который практически не посещали ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности к обследованию и лечению, не работали и не имели семьи. Все пациенты страдали наркозависимостью и постоянно или периодически употребляли внутривенные наркотики, алкогольные напитки, курили табачные изделия и курительные смеси. На момент диагностики ВИЧ-инфекции у 21 ( $80,8 \pm 7,7\%$ ) больного ТБ и микобактериозом установлен парентеральный путь заражения ВИЧ и у 5 ( $19,2 \pm 7,7\%$ ) — половой, а у больных с ТБ легких — у 22 ( $84,6 \pm 7,1\%$ ) и 4 ( $15,4 \pm 7,1\%$ ) соответственно. Необходимо отметить, что при внутривенном употреблении наркотиков все пациенты страдали вирусными гепатитами В и С.

При микробиологическом исследовании диагностического материала у всех 52 больных основной группы и группы сравнения были выявлены МБТ. При этом у 26 пациентов основной группы при молекулярно-генетическом исследовании у 22 ( $84,6 \pm 7,1\%$ ) были идентифицированы *M. avium complex*, у 2 ( $7,7 \pm 5,2\%$ ) — *M. kansasii*, у 1 ( $3,8 \pm 3,8\%$ ) — *M. fortuitum* и у 1 ( $3,8 \pm 3,8\%$ ) — *M. xenopi*.

При рентгенологическом исследовании и КТ органов грудной клетки у всех 52 больных был диагностирован диссеминированный процесс в легких. У 26 пациентов основной группы диссеминированный ТБ, сочетанный с микобактериозом, у 19 ( $73,1 \pm 8,7\%$ ) был выявлен при обращении с симптомами острого воспалительного бронхолегочного заболевания в лечебные учреждения первичной медико-санитарной помощи и у 7 ( $26,9 \pm 8,7\%$ ) — в Центре СПИДа, а у 26 больных группы сравнения диссеминированный ТБ диагностирован у 21 ( $80,8 \pm 7,7\%$ ) и у 5 ( $19,2 \pm 7,7\%$ ) соответственно ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, ТБ, сочетанный с микобактериозом, у больных с ВИЧ-инфекцией 4В стадии

и отсутствии АРВТ диагностируется через 6–9 лет после установления диагноза ВИЧ-инфекции в репродуктивном возрасте, у неработающих, не имеющих семьи, употребляющих внутривенные наркотики, алкогольные напитки и курящих табачные изделия, курительные смеси, что практически аналогично ситуации у больных ТБ.

Среди 26 больных основной группы, кроме диссеминированного ТБ, были диагностированы и внелегочные локализации. Один орган был поражен у всех 26 пациентов, при этом у 20 — было поражение более двух органов. Два органа были поражены у 9, три — у 6, четыре — у 2, пять — у 2 и шесть — у 1. Наиболее частыми внелегочными локализациями был кишечник, брыжеечные лимфатические узлы (у 18 больных) и периферические лимфатические узлы (у 18). Микробиологическое исследование кала у 6 выявило МБТ и у 9 — НТМБ. У 6 пациентов имелся ТБ мочевых и половых органов, туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы — у 6. Несколько реже встречалось поражение плевры (у 4), селезенки (у 2), костей (у 2) и суставов (у 2). Поражение щитовидной железы, надпочечников, перикарда, внутреннего уха, встречалось у единичных пациентов.

У 26 пациентов группы сравнения также имелись внелегочные локализации. Один орган был поражен у всех 26 пациентов, два — у 11, три — у 4, четыре — у 2, пять — у 2 и шесть — у 1. Наиболее

У больных в наблюдаемых группах были также диагностированы другие вторичные заболевания. Наиболее часто это были: кандидоз слизистых оболочек и кожи у 6 ( $23,1 \pm 8,2\%$ ) пациентов основной группы и у 8 ( $30,7 \pm 9,0\%$ ) — группы сравнения ( $p > 0,05$ ); герпетическая (*Virus herpes simplex*) у 8 ( $30,8 \pm 9,0\%$ ) и у 4 ( $15,4 \pm 7,0\%$ ) соответственно ( $p < 0,05$ ); цитомегаловирусная (*Cytomegalovirus hominis*) инфекция встречалась у 12 ( $46,1 \pm 9,8\%$ ) и у 4 ( $15,4 \pm 7,0\%$ ) соответственно ( $p < 0,05$ ) и пневмоцистная пневмония (*Pneumocystis jirovecii*) — у 6 ( $23,1 \pm 8,2\%$ ) и 3 ( $11,5 \pm 6,2\%$ ) соответственно.

Проведенное исследование показало, что ТБ, сочетанный с микобактериозом, у больных с ВИЧ-инфекцией 4В стадии и отсутствии АРВТ имеет генерализованный характер и протекает с диссеминированным поражением легких, внелегочными проявлениями, а также сопутствующими герпес- и цитомегаловирусной инфекциями и пневмоцистной пневмонией, которые встречаются достоверно чаще, чем у ВИЧ-инфицированных больных с диссеминированным ТБ. Это ставит вопрос о проведении комплексной этиологической диагностики других оппортунистических инфекций у данного контингента больных.

Распределение больных с ВИЧ-инфекцией 4В стадии в фазе прогрессирования и отсутствии АРВТ в наблюдаемых группах по количеству CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных с ВИЧ-инфекцией 4В стадии в фазе прогрессирования и отсутствии АРВТ в наблюдаемых группах по количеству CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови ( $M \pm m$ )

Группы наблюдения	Число больных, n (%)	Количество CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови			
		50–30	29–20	19–10	<9
Основная	26 (100,0)	3 ( $11,5 \pm 6,2$ )	10 ( $38,5 \pm 9,5$ )	11 ( $42,3 \pm 9,9$ )	2 ( $7,6 \pm 5,2$ )
Сравнения	26 (100,0)	13 ( $50,0 \pm 9,8$ )	9 ( $34,6 \pm 9,3$ )	4 ( $15,4 \pm 7,1$ )	—/—

частыми внелегочными локализациями были периферические лимфатические узлы — у 14 больных, кишечник и брыжеечные лимфатические узлы — у 9. При микробиологическом исследовании кала у 7 из них были обнаружены МБТ. Довольно часто встречался ТБ мозговых оболочек и центральной нервной системы (у 8), а также ТБ мочевых и половых органов (у 7). Несколько реже встречалось поражение плевры (у 6), селезенки (у 4), костей (у 4) и суставов (у 4). Поражение щитовидной железы, надпочечников, перикарда, внутреннего уха встречалось у единичных пациентов.

Как показано в таблице 1, в основной группе у 3 пациентов (в  $11,5 \pm 6,2\%$ ) количество CD4+ лимфоцитов было в диапазоне 50–30 клеток в 1 мкл крови, в  $38,5 \pm 9,5\%$  — 29–20, в  $42,3 \pm 9,9\%$  — 19–10 и в  $7,6 \pm 5,2\%$  — менее 9. В группе сравнения данные показатели были существенно ниже, соответственно:  $50,0 \pm 9,8\%$ ,  $34,6 \pm 9,3\%$ ,  $15,4 \pm 7,1\%$  и  $0\%$  ( $p < 0,05$ ). При этом среднее количество CD4+ лимфоцитов у больных диссеминированным ТБ, сочетанным с микобактериозом, составило  $25,0 \pm 0,35$  клеток/мкл крови и было ниже, чем у пациентов с диссеминированным ТБ

( $33,3 \pm 0,44$  клеток/мкл). При этом у больных основной группы и группы сравнения вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ копий/мл крови.

Таким образом, диссеминированный ТБ, сочетанный с микобактериозом, у больных с ВИЧ-инфекцией 4В стадии в фазе прогрессирования и отсутствии АРВТ протекает с выраженным иммунодефицитом, что в значительной степени определяет клинико-рентгенологические проявления сочетанного заболевания.

Распределение больных с ВИЧ-инфекцией 4В стадии в фазе прогрессирования и отсутствии АРВТ в наблюдаемых группах по частоте и характеру лекарственной чувствительности МБТ и НТМБ к ПТП представлено в таблице 2.

жением МБТ, в том числе и НТМБ, и не препятствует высокой частоте мутационных изменений возбудителя и нарастанию уровня лекарственной устойчивости возбудителя, что ставит вопрос о разработке индивидуализированных режимов химиотерапии для пациентов с сочетанной патологией [5].

Клиническая картина у больных обеих групп не различалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем с острым началом, лихорадкой, адинамией, кашлем, одышкой, потерей массы тела, диареей, невропатией, энцефалопатией, периферической лимфаденопатией, анемией и лимфопенией.

У пациентов основной группы чаще отмечалась боль в животе, не связанная с приемом пищи,

Таблица 2

**Распределение больных с ВИЧ-инфекцией 4В стадии в фазе прогрессирования и отсутствии АРВТ в наблюдаемых группах по частоте и характеру лекарственной чувствительности МБТ к ПТП ( $M \pm m$ )**

Группы наблюдения	Возбудитель	Число больных, n (%)	Характер ЛУ МБТ:			
			МР, n (%)	ПР, n (%)	МЛУ, n (%)	ШЛУ, n (%)
Основная	МБТ	26 (100,0)	2 ( $7,7 \pm 5,2$ )	5 ( $19,2 \pm 7,7$ )	15 ( $57,7 \pm 9,7$ )	4 ( $15,4 \pm 7,1$ )
Сравнения	МБТ	26 (100,0)	3 ( $11,5 \pm 6,2$ )	4 ( $15,4 \pm 7,1$ )	16 ( $61,5 \pm 9,5$ )	3 ( $11,5 \pm 6,2$ )

Примечание: ЛУ — лекарственная устойчивость; МБТ — микобактерии туберкулеза; МР — монорезистентность; ПР — полирезистентность; МЛУ — множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ — широкая лекарственная устойчивость.

Как следует из таблицы 2, у больных обеих групп не было обнаружено МБТ, чувствительных ко всем ПТП. Монорезистентность к одному ПТП, но не к изониазиду или рифампицину была выявлена в основной группе в  $7,7 \pm 5,2\%$  случаев (у 2 больных) и в группе сравнения — в  $11,5 \pm 6,2\%$  случаев (у 3); полирезистентность к изониазиду или рифампицину и другим ПТП — в  $19,2 \pm 7,7\%$  (у 5) и в  $15,4 \pm 7,1\%$  (у 4) соответственно; множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) к сочетанию изониазида и рифампицина — в  $57,7 \pm 9,7\%$  (у 15) и в  $61,5 \pm 9,5\%$  (у 16) соответственно; широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) к сочетанию изониазида, рифампицина, к фторхинолонам и инъекционным ПТП (канамицин, амикацин и капреомицин) — в  $15,4 \pm 7,1\%$  (у 4) и в  $11,5 \pm 6,2\%$  (у 3) соответственно.

Следовательно, высокий уровень лекарственной устойчивости МБТ, в том числе МЛУ и ШЛУ, у больных ТБ и ВИЧ-инфекцией 4В стадии в фазе прогрессирования на фоне отсутствия АРВТ высоко определяется выраженностью иммунодефицита. При этом низкий уровень CD4+ клеток не обеспечивает контроль иммунной системы за размно-

и диарея, а при КТ и УЗИ органов брюшной полости выявлялись увеличенные внутрибрюшные лимфатические узлы, сливавшиеся в конгломераты, у 18 ( $69,2 \pm 9,0\%$ ) пациентов, а в группе сравнения — у 9 ( $34,6 \pm 9,3\%$ ).

Следовательно, у больных ТБ, сочетанным с микобактериозом, как и у больных ТБ с ВИЧ-инфекцией 4В стадии на фоне отсутствия АРВТ, клинические проявления поражения легких одинаковы и неспецифичны. Различие заключается в более частом поражении органов брюшной полости при ТБ, сочетанном с микобактериозом.

При лучевом исследовании органов грудной клетки (цифровая рентгенография и КТ) у больных основной группы на фоне интерстициальных изменений выявлялась диссеминация, представленная очагами различных размеров (от мелких до крупных) и различной интенсивности (от низкой до высокой), более выраженная в средних и нижних отделах, а также у 3 ( $11,5 \pm 6,2\%$ ) пациентов — мелких инфильтратов с наличием полостей распада легочной ткани; определялось увеличение внутригрудных лимфатических узлов, что нередко сочеталось с поражением междолевой и висце-

ральной плевры. У пациентов группы сравнения существенных различий не отмечалось, но очаги были расположены более симметрично, локализовались преимущественно в верхних и средних отделах, достоверно чаще наблюдалась тенденция к образованию инфильтратов с распадом легочной ткани и бронхогенным обсеменением — у 10 ( $38,5 \pm 9,5\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Дифференцировать данные изменения в легких представляется довольно трудным, не только по причине сходства рентгенологических изменений ТБ и микобактериоза, но и вследствие наслоения обеих патологий и изменений, развивающихся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Это проявлялось поражением внутригрудных лимфатических узлов и развитием специфической интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации в легких с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер, вследствие воспалительного уплотнения интерстициальной ткани. Не исключается также развитие подобных изменений в легких, связанных с проявлениями герпес- и цитомегаловирусной инфекций и пневмоцистной пневмонии.

Таким образом, ТБ, сочетанный с микобактериозом, у больных с ВИЧ-инфекцией 4В стадии в фазе прогрессирования и отсутствии АРВТ протекает с выраженной иммуносупрессией, генерализованными поражениями и высокой частотой других оппортунистических инфекций, что определяет особенности клинико-рентгенологических проявлений сочетанного заболевания. Однако для своевременного назначения индивидуализированного комплексного лечения в соответствии с этиологией заболевания необходимо проводить микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование разнообразного диагностического материала для выявления МБТ, НТМБ и возбудителей других оппортунистических инфекций.

**Заключение.** Сравнительное изучение ТБ, сочетанного с микобактериозом, и ТБ у больных с ВИЧ-инфекцией 4В стадии на фоне отсутствия

АРВТ позволило установить, что как изолированное, так и сочетанное заболевание диагностируется через 6–9 лет после выявления ВИЧ-инфекции у лиц репродуктивного возраста, не имеющих семьи, неработающих, употребляющих внутривенные наркотики, алкогольные напитки и курящих табачные изделия и курительные смеси.

ТБ, сочетанный с микобактериозом, у больных с ВИЧ-инфекцией 4В стадии на фоне отсутствия АРВТ часто сопровождается выраженным иммунодефицитом (среднее количество CD4+ лимфоцитов менее 30 в 1 мкл крови), внелегочными поражениями и носит генерализованный характер, а также сочетается с герпес- и цитомегаловирусной инфекциями и пневмоцистной пневмонией, а ТБ без сочетания с микобактериозом имеет сходное течение и выраженность иммунодефицита, что ставит вопрос об одновременной этиологической диагностике, в том числе других оппортунистических инфекций, для своевременного назначения комплексного индивидуализированного лечения.

Сочетанная патология проявляется диссеминированным поражением легких и выделением МБТ с высоким уровнем устойчивости к ПТП, в том числе МЛУ и ШЛУ. Заболевание протекает с выраженным иммунодефицитом (среднее количество CD4+ лимфоцитов менее 30 в 1 мкл крови), генерализованными поражениями и высокой частотой герпес- и цитомегаловирусной инфекций и пневмоцистной пневмонии, что в значительной степени определяет клинико-рентгенологические проявления сочетанного заболевания. Клинические проявления неспецифичны, но характеризуются более частым поражением органов грудной клетки и брюшной полости.

Сочетанная патология при лучевом исследовании органов грудной клетки проявляется синдромом диссеминации, представленной очагами различных размеров и интенсивности, более выраженной в средних и нижних отделах легких, а также наличием мелких инфильтратов с полостями распада легочной ткани. Увеличение внутригрудных лимфатических узлов нередко сочетается с поражением междолевой и висцеральной плевры.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2017. URL: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/). WHO, 2017, 147 p.
2. EACS European AIDS Clinical Society. Version 9.0, October 2017. URL: <http://guidelines@eacsociety.org>.
3. ВИЧ-инфекция и СПИД / Под ред. В.В.Покровского. 4-е изд., перераб. и доп. М.: GEOTAP-Медиа. 2019. 156 с. [HIV infection and AIDS. Ed. by V.V. Pokrovsky. 4<sup>th</sup> ed., revised and amended. Moscow, GEOTAR-Media, 2019, 156 p. (In Russ.)].

4. Михайловский А.М., Чуркин С.А., Пашкова Н.А., Лепеха Л.Н. Частота выявления и особенности морфологии нетуберкулезного микобактериоза у больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции (по данным Оренбургской области) // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94, № 12. С. 57–61. [Mikhailovsky A.M., Churkin S.A., Pashkova N.A., Lepekha L.N. The detection rate and morphology of nontuberculous mycobacteriosis in patients with advanced HIV infection (according Orenburg region). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, Vol. 94, No. 12, pp. 57–61 (In Russ.)].
5. Мишин В.Ю. Туберкулез и другие микобактериальные инфекции // Пульмонология: Национальное руководство. 3-е изд., перераб. и доп. / Под ред. А.Г.Чучалина. Глава 9. С. 226–235. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2018. 800 с. [Mishin V.Yu. Tuberculosis and other mycobacterial infections. In: Pulmonology: National leadership. 3<sup>rd</sup> ed., revised and amended. A.G.Chuchalina. Chapter 9. P. 226–235. Moscow: GEOTAR-Media, 2018, 800 p. (In Russ.)].
6. Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э., Романов В.В., Собкин А.Л. Диспансерное наблюдение и медицинская реабилитация больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. 2018. Т. 10, № 3. С. 81–90. [Mishin V.Yu., Mishina A.V., Ergeshov A.E., Romanov V.V., Sobkin A.L. Dispensary follow-up and medical rehabilitation of TB patients with HIV co-infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2018, Vol. 10, No. 3, pp. 81–90 (In Russ.)].
7. Бартлетт Дж., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Пер. с англ. М.: Р.Валент, 2012. 528 с. [Bartlett J., Gallant D., Pham P. Clinical aspects of HIV infection. Transl. from English. Moscow: R. Valent, 2012, 528 p. (In Russ.)].
8. Tortoli E. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus mycobacterium. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2014, Vol. 27, No. 4, pp. 727–752.
9. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения. М.: РИО ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения, 2018. 67 с. [TB/HIV in the Russian Federation. Epidemiology, features of clinical manifestations and results of treatment. Moscow: RIO Central research Institute of health organization and Informatization, 2018, 67 p. (In Russ.)].
10. Шульгина М.В., Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Васильева И.А. Патогенные и условно-патогенные микобактерии. М.: НЬЮ-ТЕРРА, 2018. 104 с. [Shulgina M.V., Narvskaya O.V., Mokrousov I.V., Vasilyeva I.A. Pathogenic and conditionally pathogenic mycobacteria. Moscow: NEW-TERRA, 2018, 104 p. (In Russ.)].
11. Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Карпина Н.Л., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н. Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94, № 9. С. 39–43. [Ergeshov A.E., Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N., Karpina N.L., Lariyona E.E., Chernousova L.N. Mycobacteriosis in the practice of the physicians of chest diseases and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, Vol. 94, No. 9, pp. 39–43 (In Russ.)].
12. Daley C.L., Griffith D.E. 36 nontuberculous mycobacterial infections. In: Murray and Nadel's. Textbook of Respiratory Medicine, 6<sup>ed</sup>. Elsevier Inc., 2016, pp. 629–645.
13. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зимина В.Н., Альварес Фигероа М.В. Морфологическая верификация ВИЧ-ассоциированного микобактериоза, вызванного нетуберкулезными микобактериями *M. avium* complex // Клиническая и экспериментальная морфология. 2015. Т. 3, № 15. С. 11–21. [Zyuzya Yu.R., Parkhomenko Yu.G., Zimina V.N., Alvarez Figueroa M.V. Morphological verification of HIV-associated mycobacteriosis caused by non-tuberculosis mycobacteria *M. avium* complex. *Clinical and Experimental Morphology*, 2015, Vol. 3, No. 15, pp. 11–21 (In Russ.)].
14. Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., Мишина А.В. Диагностика и дифференциальная диагностика диссеминированных поражений легких у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор) // Consilium Medicum. 2018. Т. 20, № 3. С. 8–13. [Mishin V.Yu., Ergeshov A.E., Mishina A.V. Diagnosis and differential diagnosis of disseminated lung lesions in patients with HIV infection (review). *Consilium Medicum*, 2018, Vol. 20, No. 3, pp. 8–13 (In Russ.)].
15. Пантелеев А.М., Драчева М.С., Никулина О.В., Соколова О.С., Зонova А.В. Клинико-лабораторные особенности микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 3. С. 40–45. [Panteleev A.M., Dracheva M.S., Nikulina O.V., Sokolova O.S., Zonova A.V. Clinical and laboratory features of mycobacteriosis in patients with HIV infection. *Journal of Infectology*, 2016, Vol. 8, No. 3, pp. 40–45 (In Russ.)].
16. Пантелеев А.М., Никулина О.В., Христусев А.С., Драчева М.С., Соколова О.С., Зонova А.В. Дифференциальная диагностика туберкулеза и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95, № 10. С. 48–52. [Panteleev A.M., Nikulina O.V., Christusev A.S., Dracheva M.S., Sokolova O.S., Zonova A.V. Differential diagnostics of tuberculosis and mycobacteriosis in patients with HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, No. 10, pp. 48–52 (In Russ.)].
17. Henkle E., Winthrop K.L., Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. *Clin. Chest. Med.*, 2015, Vol. 36, No. 1, pp. 91–99.
18. British Thoracic Society (BTS) for guidelines for the management of non-tuberculous micobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax. 2017. URL: DOI:10.1136/thoraxjnl-2017-210927.
19. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., Holland S.M., Horsburgh R., Huijt G., Iademarco M.F., Iseman M., Olivier K., Ruoss S., von Reyn C.F., Wallace R.J.Jr., Winthrop K. 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.*, No. 175, pp. 367–416. URL: DOI:10.1164/rccm.200604-571ST.

20. Hedjazi A., Hosseini M., Hoseinzadeh A. Lymph node co-infection of mycobacterium avium complex and cytomegalovirus in an acquired immunodeficiency syndrome patient. *Infect. Dis. Rep.*, 2013, Vol. 22, Vol. 5, No. 1, pp. e2. URL: DOI:10.4081/idr.2013.e2.
21. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М.; Тверь: Триада, 2014, 56 с. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection. Moscow; Tver: Triada, 2014, 56 p. (In Russ.)].

Статья поступила 14.04.2019 г.

Контактная информация: Мишин Владимир Юрьевич, e-mail: mishin.vy@mail.ru

**Коллектив авторов:**

*Мишин Владимир Юрьевич* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; гл.н.с. Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, профессор-консультант Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А.Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы», 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1, e-mail: mishin.vy@mail.ru;

*Мишина Анастасия Владимировна* — к.м.н., ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1, e-mail: av.mishina@yandex.ru;

*Эргешов Атаджан Эргешевич* — д.м.н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Российской академии наук, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, e-mail: cniit@ctgi.ru;

*Романов Владимир Викторович* — д.м.н., профессор, зав. отделом фтизиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Российской академии наук, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, e-mail: romanov-vladimir.nkj@yandex.ru;

*Собкин Александр Лазаревич* — главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А.Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы», 125466, Москва, Куркинское шоссе, 29, e-mail: Tkb\_3@mail.ru.

*Уважаемые читатели журнала*

**«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»!**

Сообщаем, что открыта подписка на 2019 год.

**ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:**

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»

в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**

Подписная цена на 2-е полугодие 2019 года (2 выпуска) — **950 руб.**