

Комиссарова О.Г.,^{1,2} Абдуллаев Р.Ю.,¹ Герасимов Л.Н.^{1,3},
Михайловский А.М.¹, Терентьева О.Р.¹.

УДК 616.832.9-002.5
DOI 10.25694/URMJ.2018.05.49

ВИЧ-ассоциированный туберкулез: особенности течения и эффективность лечения (Обзор литературы)

1 -ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва; 2 - Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина, г.Москва; 3 - Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И.Пирогова, г.Москва

Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Gerasimov L.N., Mikhaylovskiy, Terentyeva O.R.

HIV-associated tuberculosis: the course of the tuberculosis process and efficacy of treatment (Review)

Резюме

В настоящее время несмотря на снижение заболеваемости и смертности по туберкулезу эпидемическая ситуация во всем мире, в том числе и в России остается напряженной. Одной из причин этого является рост числа больных с ВИЧ-инфекцией, которая является фактором риска развития туберкулеза. Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции в последние годы превратилось в одну из самых значимых и актуальных проблем здравоохранения. В обзоре приведены данные о распространенности туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией как в мире, так и в Российской Федерации, представлен наиболее полный обзор научных исследований, посвященных изучению особенностей клинико-рентгенологических и лабораторных проявлений туберкулеза при его сочетании с ВИЧ-инфекцией. Кроме того, приведены данные литературы об эффективности лечения туберкулеза у этой категории пациентов.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, микобактерии туберкулеза, иммуносупрессия, эффективность лечения

Summary

Currently, despite the decline in the incidence and mortality of tuberculosis, the epidemic situation around the world, including in Russia, remains tense for tuberculosis. One of the reasons for this is an increase in the number of patients with HIV infection, which is a risk factor for tuberculosis. The combination of tuberculosis and HIV infection in recent years has turned into one of the most significant and urgent health problems. The review provides data on the prevalence of tuberculosis associated with HIV infection both in the world and in the Russian Federation, and the most comprehensive survey of scientific studies devoted to the study of the clinical and radiological and laboratory manifestations of tuberculosis in patients with HIV infection is presented. In addition, literature data on the efficacy of treatment of tuberculosis in this category of patients are given.

Key words: tuberculosis, HIV infection, Mycobacterium tuberculosis, immunosuppression, efficacy of treatment

Проблема туберкулеза в настоящее время продолжает представлять угрозу здоровью населения мирового сообщества. По данным Всемирной организации здравоохранения на сегодняшний день туберкулез продолжает оставаться одной из 10 ведущих причин смерти в мире [1]. В 2016 году в мире насчитывалось 10,4 миллиона новых случаев заболеваемости туберкулезом. В этом же году на нашей планете от туберкулеза умерли 1,03 млн. человек [1]. Вместе с тем, заболеваемость туберкулезом в мире за период 2000-2016 гг. снизилась на 18%. Снижение смертности за аналогичный период в мире составило 37% [1]. Заболеваемость туберкулезом в РФ в 2016 году

по сравнению с 2000 годом снизилась на 41% и составила 53,5 на 100 000 населения. Смертность от туберкулеза в РФ также снизилась с 22,6 на 100 000 населения в 2005 году до 7,8 на 100 000 населения в 2016 году (снижение составило 65,5%) [2].

Несмотря на определенные достижения в борьбе с туберкулезом, ситуация в целом в мире и в РФ остается напряженной. Большой вклад в эту проблему вносят распространение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) *M.tuberculosis* (МБТ) и рост числа пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые являются фактора-

ми риска развития туберкулеза (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и др.) [3,4].

В 2016 году насчитывалось 490 000 новых случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и дополнительно 110 000 случаев, устойчивых к рифампицину. В Российской Федерации в 2009 году был зарегистрирован 29031 больной МЛУ туберкулезом. В 2016 году их число достигло 37925 человек [2].

Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции в последние годы превратилось в одну из самых значимых и актуальных проблем здравоохранения. ВИЧ-инфекция является основным фактором риска развития туберкулеза [3,4,5]. Заболеваемость туберкулезом пациентов ВИЧ-инфекцией среди постоянного населения, вставшего на учет в 2016 году, была в 50,9 раз больше (1897,6 на 100 000 инфицированных ВИЧ), чем в среднем по РФ у неинфицированных ВИЧ (37,3 на 100 000 населения) [6]. При этом развитие туберкулеза у ВИЧ-инфицированных может быть связано как с реактивацией ранее существовавшей туберкулезной инфекции, так и с возникновением первичных активных форм заболевания.

В 2016 году в мире было зарегистрировано 1,03 миллиона новых случаев заболевания туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных людей. Умерли от туберкулеза в 2016 году в мире 374 000 ВИЧ-позитивных человек [1]. В РФ заболеваемость туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в 2016 году по сравнению с 2009 годом выросла с 5,7 до 9,9 на 100 тысяч населения (1,7 раза), а распространенность – с 13,5 до 25,0 на 100 тысяч населения (1,85 раза) [3]. Особую озабоченность как в мире, так и в РФ вызывает рост числа больных туберкулезом с МЛУ возбудителя среди ВИЧ-положительных пациентов [7,8].

Туберкулез является одной из ведущих причин смерти людей с ВИЧ-инфекцией [9,10]. Смертность от ВИЧ в РФ в период с 2005 по 2016 гг. выросла с 1,1 до 12,7 на 100 000 населения. Начиная с 2015 года, смертность в РФ от ВИЧ-инфекции превышает смертность от туберкулеза. Причиной этого является то, что на первое место ставится диагноз «ВИЧ-инфекция», в результате чего доля туберкулеза как причины смерти, в структуре смертности населения РФ от инфекционных и паразитарных болезней сокращается [3].

Летальность от туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных крайне высока и колеблется по данным разных авторов от 22 до 34 % [11,12]. В нашей стране по материалам Фроловой О.П. и соавт., (2007) туберкулез среди причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных занимает первое место [11].

Высокая инфицированность населения микобактериями туберкулеза и быстрое распространение вируса иммунодефицита человека делают прогноз этой сочетанной патологии крайне неблагоприятным [10,13]. При ВИЧ-инфекции нарушается функция CD4+-лимфоцитов, которые играют большую роль в борьбе с микобактериями туберкулеза. Туберкулез также может оказывать неблагоприятное влияние на течение ВИЧ-инфекции, поскольку микобактерии туберкулеза способны стимули-

ровать репликацию ВИЧ у лиц с сочетанной патологией [5].

Как видно из приведенных данных, сочетание двух грозных инфекционных заболеваний внесло коррективы в эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу на планете в начале 21 века.

В настоящее время особенности течения и эффективность лечения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией остаются под пристальным вниманием ученых фтизиатров всего мира. В литературе накопился определенный объем информации, посвященной изучению возрастного состава, социального статуса, особенностей течения туберкулезного процесса и эффективности его лечения у ВИЧ-инфицированных пациентов. Данные эти неоднозначные.

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что по возрастному-половому составу больные туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без нее, различались. По данным большинства из них, среди пациентов туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, преобладали мужчины, и частота их выявления по данным разных авторов колебалась от 62,5% до 88,9% [9,14]. Вместе с тем, по данным других авторов, значимые гендерные различия среди пациентов туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией отсутствовали [2].

Данные литературы о возрасте пациентов туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, однонаправленные. Согласно этим данным больные туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (как впервые выявленные, так и ранее леченные) моложе аналогичных больных без ВИЧ-инфекции. Возраст большинства больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, варьировал от 18 до 39 лет [9,14,15].

В настоящее время в литературе также накоплен определенный объем информации об особенностях течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, специфический процесс экстрапульмональных локализаций возникает в 1,8 раза чаще по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции [2]. При этом среди экстрапульмональных форм туберкулеза наблюдались туберкулез плевры, внутригрудных лимфатических узлов, верхних дыхательных путей (респираторный экстрапульмональный туберкулез) и туберкулез экстрареспираторных локализаций [3,16].

Пантелеев и соавт. (2016), обследовав 1 057 впервые выявленных больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией установили, что наиболее частой формой раннего выявления туберкулеза является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, который нужно рассматривать как критерий своевременности выявления туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией [17].

По данным большинства авторов среди легочных форм туберкулеза при ВИЧ-инфекции преобладают инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких [14,18,19].

Анализ результатов ряда исследований показал, что

тяжесть клинических проявлений туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией зависит, с одной стороны, от выраженности иммунодефицита, а с другой - от времени выявления туберкулеза по отношению к ВИЧ – инфекции [9,20,21]. Так, Зимина В.Н. (2012), обследовав 554 больных установила, что клинико-рентгенологические проявления туберкулеза зависят от степени иммуносупрессии. ВИЧ-инфекция практически не оказывает влияния на течение туберкулеза у больных с исходным количеством CD4+лимфоцитов более 500 клеток/мкл [20]. При количестве CD4+лимфоцитов 500-350 клеток/мкл, течение туберкулеза достоверно чаще характеризуется острым началом и снижением частоты выявления деструктивных форм туберкулеза. При числе CD4+лимфоцитов 350-200 клеток/мкл особенностью туберкулеза органов дыхания отмечено преимущественное поражение внутригрудных лимфатических узлов и серозных оболочек. Для туберкулезного процесса, который развивается у пациентов с уровнем CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, характерны милиарная и лимфогенная диссеминация, полиорганное поражение.

Конончук О.Н. (2010), обследовав 1017 больных сочетанной инфекцией установила, что основными проявлениями двойного заболевания у больных с первичным выявлением ВИЧ-инфекции или обоих заболеваний одновременно явились: выраженная интоксикация, генерализация туберкулезного процесса при снижении частоты фаз распада и бактериовыделения на фоне поздних стадий ВИЧ-инфекции [21]. В случае заражения ВИЧ-инфекцией больных туберкулезом, сочетанное заболевание характеризовалось типичным течением туберкулеза с преобладанием ранних стадий ВИЧ-инфекции. Основным отличием этой группы от больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции явилась более частая регистрация фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, бактериовыделение с множественной лекарственной устойчивости МБТ.

Михайловский А.М. (2011) обследовав 129 пациентов установил, что клинические проявления туберкулеза у больных сочетанной патологией различаются в зависимости от первичности инфицирования [9]. Для группы больных у которых туберкулез был выявлен впервые была характерно бессимптомное начало заболевания, преобладание бронхолегочного синдрома, тогда как в группе больных с первичным выявлением ВИЧ-инфекции имело место острое начало и преобладание интоксикационного синдрома. В группе больных с первичным выявлением туберкулеза значительно чаще встречался ФКТ и казеозная пневмония, в то время как в группе с первичным выявлением ВИЧ-инфекции - диссеминированный, милиарный и внелегочный туберкулез.

Данные литературы о рентгенологической картине туберкулеза в легких неоднозначны. По данным большинства авторов деструкция в легочной ткани у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, наблюдалась с низкой частотой по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции [3,18]. Частота выявления распада в легочной ткани у больных туберкулезом, со-

четанным с ВИЧ-инфекцией, по данным разных авторов колебалась от 22,4 до 41,3% [14,19]. При этом чаще наблюдались каверны размерами менее 2 см. [18,19].

Основной характеристикой эпидемической опасности больных туберкулезом является наличие бактериовыделения. Литературные данные о частоте выявления возбудителя в мокроте при туберкулезе сочетанным с ВИЧ-инфекцией довольно неоднородны. По данным большинства авторов бактериовыделение у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, наблюдается реже по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции. При этом частота бактериовыделения колеблется от 21,4% до 71,9%. [13,14,15,22]. Вместе с тем, в литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что бактериовыделение в 1,2 раза чаще выявлялось у больных туберкулезом с ко-инфекцией ВИЧ [3].

По данным Зиминной В.Н. (2012) частота бактериовыделения у больных ВИЧ-инфекцией взаимосвязана со степенью иммуносупрессии. Достоверно чаще МБТ обнаруживали у больных с количеством CD4+ лимфоцитов менее 100 клеток/мкл и более 500 клеток/мкл [20].

По данным Алексеевой Л.П. (2008), бактериовыделение у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, зависело от времени выявления туберкулеза. У больных с первичным выявлением туберкулеза бактериовыделение обнаруживалось чаще, чем у пациентов, у которых первым выявлялась ВИЧ-инфекция (соответственно 65,6% и 46,8%) [22].

Анализ литературных данных о наличии и спектре лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ показал, что у больных сочетанной инфекцией уровень первичной лекарственной устойчивости высокий и достигает до 51,3% случаев [9,22] и не зависит от времени выявления туберкулеза. Салина Т. Ю., Морозова Т. И. (2017) при анализе спектра ЛУ МБТ у 129 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, установили, что чувствительность к ПТП сохранена у 63,5%, монорезистентность диагностирована у 5,7%, полирезистентность – у 13,5% и МЛУ – у 17,3% больных [14].

Сравнительный анализ показал, что первичная МЛУ МБТ достоверно чаще наблюдалась при наличии ко-инфекции ВИЧ [20,22]. Белякова Н.В. (2011) при исследовании 433 пациентов установила, что множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у бактериовыделителей среди пациентов с ВИЧ-инфекцией встречалась в 2,4 раза чаще [23].

Лечение туберкулеза по-прежнему остается одной из приоритетных задач современной фтизиатрии. Особенно остро в последние годы стоит проблема лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. Ведущим методом в лечении туберкулеза является этиотропная химиотерапия противотуберкулезными препаратами (ПТП). Вместе с тем, лечение этой категории пациентов должно быть комплексным и включать в том числе антиретровирусную терапию. ВОЗ рекомендует высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) всем ВИЧ-положительным пациентам с туберкулезом не позднее 8 недели начала противотуберкулезной терапии [1]. По

данным литературы, применение антиретровирусной терапии наряду с противотуберкулезными препаратами повышает эффективность лечения этой категории пациентов и снижает уровень летальности [8,24]. Салина Т. Ю., Морозова Т. И. (2017), обследовав 129 больных установили, что эффективный курс лечения у больных получавших ПТП и ВААРТ составил 45,1%, а у больных получавших только ПТП - 35,6% [14].

В литературе имеются данные свидетельствующие о том, что у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, высоки риски развития лекарственной устойчивости, низкой эффективности лечения, развития рецидива и высокой летальности после проведения полноценной и комплексной противотуберкулезной терапии [3].

По данным ВОЗ частота успешного лечения туберкулеза в мире среди больных ВИЧ-инфекцией по когорте 2015 года составила 78,0%, а у ВИЧ-негативных пациентов – 83,0% [1]. В РФ частота успешности лечения туберкулеза у впервые выявленных больных с ВИЧ-инфекцией составила 52,7%, а у пациентов без ВИЧ-инфекции – 77,3% ($p < 0,001$) [3].

Данные литературы по эффективности лечения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией разнятся. По данным Щелкановой А.И. (2009) эффективность лечения по прекращению бактериовыделения у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией составила 42%, по закрытию полостей распада – 17,5% [25]. Лечение у 58% больных было малоуспешным. По материалам Mahtab S1, Coetzee D. (2017), уровень успешности терапии ВИЧ и туберкулеза составила 66,6% [26]. Неудача в лечении туберкулеза среди ВИЧ инфицированных была отмечена в 28,1% случаев.

В литературе имеется ряд работ, посвященных изучению в сравнительном аспекте эффективности лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции. Так по данным Кузьмина О.А. (2005), на ранних стадиях ВИЧ-инфекции частота прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада достоверно не отличается от этих показателей у пациентов без ВИЧ-инфекции [27]. На поздних стадиях эффективность лечения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией достоверно ниже по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции.

В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что эффективность лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, зависела от времени выявления туберкулеза и степени иммуносупрессии. Так по материалам Алексеевой Л.П. (2008), прекращение бактериовыделения у больных у которых ВИЧ-инфекция предшествовала развитию туберкулеза, была выше по сравнению с больными, у которых туберкулез предшествовал ВИЧ-инфекции (соответственно 63,7% и 50,9%) [22]. Закрытие полостей распада соответственно составило 37,5% и 23,7%. При этом эффективность лечения, зависела также от иммунологического статуса: при уровне $CD4^+ < 100$ кл/мм³ прекращение бактериовыделения отмечено в 25,0% случаев, при уровне $CD4^+ 100-400$ кл/

мм³ - в 61% случаев и при уровне $CD4^+ > 400$ кл/мм³ - в 80% случаев.

Фоменкова Н.В. (2004) установила, что эффективность лечения туберкулеза по прекращению бактериовыделения у больных, у которых ВИЧ-инфекция предшествовала развитию туберкулеза составила 91,5%, при одновременном выявлении туберкулеза и ВИЧ-инфекции - 72,0%, у больных, у которых туберкулез предшествовал ВИЧ-инфекции – 73,5% и у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции – 78,1% [24]. Закрытие полостей распада в вышеуказанных группах составило соответственно 57,1%, 41,3%, 25,7% и 66,3%. Как видно из приведенных данных в среднем эффективность лечения по прекращению бактериовыделения между больными туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без него, не отличалась. Однако, по закрытию полостей деструкции эффективность лечения у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, была достоверно ниже.

Особую сложность приобретает лечение больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. Isaakidis P. et al. (2015) проводили метаанализ результатов исследования 2578 пациентов с МЛУ туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, и установили, что благоприятные исходы лечения наблюдались у 56,9% пациентов [7]. При этом смертность составила 38,0%. Эффективность лечения этой категории пациентов, несмотря на наличие ВИЧ-статуса, не отличалась от больных МЛУ туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Однако, смертность в этой группе больных была значительно выше. О высокой частоте смертности среди пациентов туберкулезом с МЛУ возбудителя, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, свидетельствуют и другие работы [8].

Таким образом, как видно из приведенных данных, туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией является актуальной проблемой современной фтизиатрии. Значимость проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией связана с неблагоприятным прогнозом дальнейшего его распространения, что обусловлено с одной стороны, высокой инфицированностью населения микобактериями туберкулеза, а с другой - широким распространением ВИЧ-инфекции в мире, в том числе в РФ. ВИЧ-инфекция является не только фактором риска развития туберкулеза, но и причиной, отягчающей течение туберкулеза и снижающей эффективность лечения. Данные литературы об особенностях течения и эффективности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией противоречивы. В связи с этим, проведение научных исследований, посвященных изучению различных клинических и патофизиологических аспектов развития туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, а также разработка научно обоснованных методов патогенетического лечения этой категории пациентов являются весьма востребованными. ■

Комиссарова Оксана Геннадьевна, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «ЦНИИ-ИТ», профессор кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук; Абдуллаев Ризван Юсифович, заведующий лабораторией биохимии

ФГБНУ «ЦНИИТ», доктор медицинских наук, профессор (автор для переписки), Герасимов Лев Николаевич, врач-фтизиатр, Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина, Михайловский Алексей Мадестович, Заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный

диспансер», ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет». 460041, г. Оренбург, Автор, ответственный за переписку - Абдуллаев Ризван Юсифович, 107564 г.Москва, Яузская аллея, д.2, Телефон, факс: +7 (499)748 30 23, e-mail: rizvan0403@yandex.ru

Литература:

1. World Health Organization, Global tuberculosis report 2017. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Accessed 2 August 2017).
2. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2015–2016 гг. Статистические материалы /С.А. Стерликов, О.Б. Нечаева, Д.А.Кучерявая О.В. Обухова, Т.Ю. Чебагина. М.:РИО ЦНИИОИЗ,2017; 52с.
3. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения /В.Г. Галкин, Ж.В. Еленкина, Н.А. Елифанцева и др.: по ред. С.А.Стерликова. М.: РИО ЦНИИОИЗ,2017; 52с.
4. Ellis P.K., Martin W.J., Dodd P.J. CD4 count and tuberculosis risk in HIV-positive adults not on ART: a systematic review and meta-analysis. *Peer J.* 2017; 5: e4165. DOI:10.7717/peerj.4165
5. Lawn S.D., Myer L., Bekker L.G., Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS.* 2007; 21: 335-341.
6. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни лёгких* 2017; 3: 13-19.
7. Isaakidis P., Casas E.C., Das M. et al. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis. *Int. J Tuberc. Lung Dis.* 2015; 19(8):969–978. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0123>
8. Satti H., McLaughlin M.M., Hedt-Gauthier B. et al. Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment with Early Initiation of Antiretroviral Therapy for HIV Co-Infected Patients in Lesotho. *PLoS ONE.* 2012; 7(10): e.46943.
9. Михайловский А.М. Особенности клинико-морфологических проявлений туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в Оренбургской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2011; 30с.
10. Beyrer C., Wirtz A.L., O'Hara G., Leaon N., Kazatchkine M. The expanding epidemic of HIV-1 in the Russian Federation. *PLoS Med.* 2017; 14(11): e1002462. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002462>
11. Фролова О.П., Кравченко А.В., Мартынов А.А., Батыров Ф.А. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: Пособие для врачей. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007; 120 с.
12. Murray J., Sonnenberg P., Shearer S.C., Godfrey-Faussett P. Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in African patients. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1999; 159(3):733-740.
13. Shivacoti R., Sharma D., Mamoan G., Pham K. Association of HIV infection with extrapulmonary tuberculosis: a systemic review. *Infection.* 2017; 1: 11-21. doi: 10.1007/s15010-016-0960-5.
14. Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Клинические проявления и эффективность лечения больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ-инфекция и гепатитом. *Туберкулез и болезни лёгких.* 2017; 95(9): 25-29. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-25-29
15. Nglazi M.D., Bekker L-G., Wood R., Kaplan Richard. The impact of HIV status and antiretroviral treatment on TB treatment outcomes of new tuberculosis patients attending collocated TB and ART services in South Africa: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases.* 2015; 15: e536. DOI: 10.1186/s12879-015-1275-3
16. Sinshaw Y., Alemu Sh., Fekadu A., Gizachew M. Successful TB treatment outcome and its associated factors among TB/HIV co-infected patients attending Gondar University Referral Hospital, Northwest Ethiopia: an institution based cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases.* 2017; 17: e132. DOI: 10.1186/s12879-017-2238-7
17. Пантелеев А.М., Никулина О.В., Драчёва М.С., Пантелеева О.В. Критерии своевременной диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Медицинский совет.* 2016; 10: 120-124.
18. Боровицкий В. С. Рентгенологическая картина туберкулеза легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией у больных в лечебном учреждении ФСИН. *Фтизиатрия и пульмонология* 2018; 1: 66-67
19. Kistana J., Lahera F., Otjombea K. et al. Pulmonary TB: varying radiological presentations in individuals with HIV in Soweto, South Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2017; 111: 132–136. doi:10.1093/trstmh/trx028.
20. Зимица В.Н. Совершенствование диагностики и эффективности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М.:2012; 45с.
21. Конончук О.Н. Оптимизация выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и прогнозирование распространенности сочетанной патологии на примере Кемеровской области:

- Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск: 2010; 23с.
22. Алексеева Л.П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.:2008; 43с.
23. Белякова Н.В. Совершенствование профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.:2011; 26с.
24. Фоменкова Н.В. Клиническая и лабораторная характеристика ВИЧ-инфекции в сочетании с различными формами туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Спб.: 2004; 24с.
25. Щелканова А.И. Особенности клинического течения и эффективность химиотерапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2003; 24 с.
26. Mahtab S., Coetzee D. Influence of HIV and other risk factors on tuberculosis. *S. Afr. Med. J.* 2017; 107(5):428-434. DOI:10.7196/SAMJ.2017.v107i5.11271.
27. Кузьмин О.А. Туберкулез органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Спб.: 2005; 26с.