

На правах рукописи

САВЧЕНКО

Михаил Андреевич

**МИКОБАКТЕРИОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ:
ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ**

3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Пантелеев Александр Михайлович – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Кравченко Алексей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Воронин Евгений Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор. Главный врач Федерального казенного учреждения «Республиканская клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 20__ года в ____ часов на заседании совета по защите кандидатских и докторских диссертаций 21.2.050.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8 , зал заседаний Ученого совета.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8 и на сайте: <http://www.1spbgmu.ru>.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 20__ года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Александров Альберт Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Неуклонный рост числа ВИЧ-инфицированных в Российской Федерации на протяжении последнего десятилетия и сохраняющаяся тенденция к первичному выявлению инфекции на продвинутой стадии заболевания в сочетании с низким охватом антиретровирусной терапией определяют структуру вторичных и оппортунистических заболеваний (Покровский В.В., 2017).

Микобактериоз является часто встречающейся оппортунистической инфекцией. Эпидемиологическая ситуация в мире по микобактериозам остается неблагоприятной. Зарубежные авторы указывают на увеличение доли нетуберкулезного поражения легочной системы у иммунокомпетентных пациентов (Ryu Y.J., 2016; Stout J.E., 2016). В РФ наблюдается рост выявления микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ) у людей, живущих с ВИЧ (Шахгильдян В.И., 2015; Пантелеев А.М., 2016). Несмотря на то, что данная нозология длительное время относилась к фтизиатрической службе, микобактериоз, в отличие от туберкулеза, является нерегистрируемой инфекцией, поэтому доступной информации о статистике в стране нет.

Прогноз для ВИЧ-инфицированного больного с микобактериозом, вызванным НТМБ, в эпоху до широкого введения в практику противовирусной терапии был неблагоприятным: смертность в течение одного года достигала 71% (Moore R.D., 1995). Однако несмотря на использование АРВТ и развитие медицины в последние годы лечение данной патологии остается длительным, поликомпонентным и высокочувствительным с высоким процентом неэффективности (Зими́на В.Н., 2016).

Получение результата чувствительности возбудителя всегда является сложным вызовом для клинициста, поскольку единых стандартов определения устойчивости и трактовки её результатов для заболеваний, вызванных НТМБ, нет. По данным Л.Д. Гунтуповой с соавт. (2011) коррекция режима лечения пациентов с микобактериозом, вызванным НТМБ, проводилась по данным посева на жидкие и плотные среды с хорошим клиническим эффектом. А.Э. Эргешов и соавт. (2016) также описывают положительную динамику у 86% больных микобактериозом, вызванным НТМБ, на фоне терапии, основанной на данных устойчивости, однако указывают на большое количество развившихся побочных эффектов. В то же время С.Н. Андреевская и соавт. (2016) указывают на низкую информативность методов абсолютных концентраций на плотных питательных средах и пропорций в системе ВАСТЕС MGIT 960 и необходимость определения минимальных ингибирующих концентраций используемых препаратов. В.Н. Зими́на с соавт. (2016)

указывает на возможность такого исследования только для макролидов, так как чувствительность других препаратов *in vivo* и *in vitro* не совпадают.

Поскольку большинство работ носят описательный характер отдельных клинических случаев и не дают информации о течении заболевания и прогнозах, требуется проведение анализа критериев эффективности лечения микобактериозов у пациентов с ВИЧ-инфекцией, сопоставление результатов бактериологических исследований с клиническим эффектом и регрессом симптоматики на фоне различных режимов химиотерапии, оценка отдаленных эффектов лечения.

Степень разработанности темы исследования

Последнее десятилетие характеризуется увеличением числа случаев микобактериоза, вызванного нетуберкулезными микобактериями, у пациентов с ВИЧ-инфекцией (Зими́на В.Н., 2017 г.). Развитие патологии у пациентов по-прежнему сопряжено с высоким риском летальности: не менее 15-18% по данным литературного обзора, опубликованного Н.-В. Хи в 2013 году. В то же время, большинство работ, посвященных аспектам терапии заболевания, опубликовано в конце 90-х годов прошлого столетия. Появление новых препаратов для лечения патологии не подкрепляется проведением рандомизированных когортных исследований и основывается только на активности веществ *in vitro*.

Исследование чувствительности возбудителя также остается нерешенной проблемой (van Ingen A., 2012), известно лишь о корреляции минимальной ингибирующей концентрации препаратов из групп макролидов и аминогликозидов с курсом лечения. Таким образом, терапия заболевания в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирически, что делает особенно актуальной своевременную диагностику патологии и выделение четких критериев эффективности проводимой терапии.

Выше сказанное предопределило цель и задачи настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Повышение качества диагностики и лечения микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Задачи исследования

1. Оценить частоту и структуру микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями, у пациентов с ВИЧ-инфекцией в крупном мегаполисе.
2. Провести клинико-лабораторную и социальную характеристику пациентов с сочетанием микобактериоза и ВИЧ-инфекции.
3. Охарактеризовать регрессию клинических и лабораторно-инструментальных проявлений микобактериоза на фоне терапии у пациентов, получающих различные режимы химиотерапии.

4. Установить наиболее значимые клинико-лабораторные критерии эффективности терапии микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Научная новизна исследования

- На большой выборке впервые проведен развернутый анализ частоты, структуры микобактериозов, вызванных НТМБ у ВИЧ-инфицированных пациентов.
- Впервые в РФ для взрослых выявлена зависимость генерализации заболевания от уровня CD4-лимфоцитов.
- Описаны характеристики течения микобактериоза на фоне применения различных режимов антибактериальной терапии.
- Впервые проведен сравнительный анализ влияния макролидной основы терапии микобактериоза на эффективность лечения.

Теоретическая и практическая значимость исследования

- В работе разработаны клинические представления об отличительных чертах микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией, включая социально-эпидемиологические характеристики, данные лабораторного и инструментального обследования, что позволяет своевременно провести дифференциальную диагностику с туберкулезом и назначить соответствующее дообследование.
- Разработаны критерии эффективности проводимой терапии микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, определены прогностические факторы болезни.
- Проведен сравнительный анализ применения кларитромицина и азитромицина в качестве макролидной базы на основании исходов заболевания.
- Охарактеризованы частота и факторы риска развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета, а также прогностические факторы его течения у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и микобактериоза, вызванного НТМБ.

Методология и методы исследования

В рамках диссертационного исследования использовались общенаучные и специальные методы исследования.

С целью проведения адекватного анализа патологии учитывались: анамнестические, клинико-эпидемиологические данные, лабораторные методы исследования (общеклинические, биохимические, культуральные, молекулярно-генетические, иммунологические с определением числа CD4-лимфоцитов, количественным определением РНК ВИЧ), регистрировались основные клинические проявления, а также их динамика на фоне различных режимов антибактериальной терапии, распространенность патологического процесса, а также данные инструментальной диагностики (эндоскопических, рентгенологических, ультразвуковых исследований).

Сведения заносились в программу статистической обработки, с последующим проведением анализа с использованием классических методов обработки информации. Критерием статистической достоверности (уровень значимости) считалась общепринятая в медицине величина 0,05.

Положения, выносимые на защиту

1. В Санкт-Петербурге наблюдается неуклонный рост доли микобактериозов в структуре вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции. Ведущим этиологическим агентом у пациентов с ВИЧ-инфекцией являлся *M. avium*. Пациенты с микобактериозом, вызванным *M. avium*, социально адаптированы и инфицированы ВИЧ преимущественно половым путем.
2. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции происходит увеличение частоты развития генерализованной формы микобактериоза, вызванного НТМБ.
3. Продолжительность антибактериальной терапии до клинического излечения у пациентов, которым в качестве первой схемы лечения назначается «стандарт терапии» (макролид, этамбутол и рифабутин) на 32% меньше, чем у пациентов, кому назначается видоизмененная схема. При выборе макролидной основы кларитромицин предпочтителен.
4. Предвестниками неэффективности лечения микобактериоза служат: сохранение лихорадки более месяца на фоне проводимой специфической антибактериальной терапии, длительно сохраняющаяся анемия, медленный прирост (менее 30 кл/мкл за 3 месяца лечения) количества CD4-лимфоцитов.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований внедрены в клиническую практику Санкт-Петербургской клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, Городского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Ленинградского областного Центра СПИДа, Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер».

Апробация результатов исследования

Основные положения работы доложены и обсуждены на:

1. III Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием (4-5 октября 2018).
2. Научно-практической конференции СПб ГБУЗ КИБ им. С.П. Боткина «Достижения и проблемы в диагностике и лечении инфекционных заболеваний» (25 октября 2018).
3. XI съезде фтизиатров России (30.05 – 01.06.2019, Владикавказ).
4. Международной научно-практической конференции Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции в городе Санкт-Петербург (10-11/06/2019).

5. IV Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием (3-4 октября 2019).
6. 17th European AIDS Conference (6-9 ноября 2019, Базель).
7. Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка» (14-15 сентября 2020).
8. V Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием (1-2 октября 2020).
9. Конференции HIV Drug Therapy Glasgow (5-8 октября 2020).
10. IX конгресс «Национальной Ассоциации Фтизиатров» (23-24 ноября 2020).
11. XIII Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы (24-26 мая 2021).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад

Тема и план диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны совместно с научным руководителем.

Самостоятельно была обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулирована цель, задачи и этапы научного исследования, собраны и проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы. Разработана формализованная карта и на ее основе создана электронная база данных о пациентах.

Личный вклад в изучении литературы, сборе, обобщении, анализе, статистической обработке материала, подготовке иллюстрированного материала и написании диссертации - 100%.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 104 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, четырех глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 26 отечественных и 96 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 15 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач проведено ретро- и проспективное многоцентровое исследование пациентов с ВИЧ-инфекцией и бактериологически подтвержденным

микобактериозом (n=114), проходивших лечение СПб ГБУЗ КИБ им. С.П. Боткина, СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» за период с 2005 по 2019 год. Случаи микобактериоза распределены по годам, по этиологической принадлежности. Проведено распределение по годам абсолютных и процентных показателей микобактериоза, ассоциированного с *M. avium*, и микобактериоза, ассоциированного с прочими нетуберкулезными микобактериями.

Рассчитана заболеваемость микобактериозом для пациентов с ВИЧ-инфекцией, начиная с 2015 года: показатель среднегодовой численности населения Санкт-Петербурга заменен показателем числа выявленных случаев ВИЧ-инфекции у жителей города из ежегодной сводки Городского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями.

Критерии включения:

- ВИЧ положительный статус;
- Культуральная верификация диагноза НТМБ.

Критерии исключения:

- диагноз микобактериоза, основанный на гистологическом исследовании;
- диагноз микобактериоза, установленный клинически (на основании данных лучевой диагностики и/или клинического ответа на противомикобактериозную терапию);
- пациенты, которые не получали специфической антибактериальной терапии микобактериоза.

Для решения поставленных задач все пациенты проходили лабораторные и инструментальные обследования, в программу статистической обработки заносились следующие сведения: структура и частота культурального подтверждения диагноза, данные лабораторных обследований, данные методов лучевой и инструментальной диагностики (в динамике), данные гистологического исследования и анамнестические сведения. По окончании курса терапии проведено динамическое наблюдение в течение $23,2 \pm 2,2$ месяцев для оценки отдаленных результатов лечения, определения рисков рецидива.

Инструментальные методы диагностики микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией

Структура поражения легочной ткани проанализирована при помощи выполнения рентгенографии органов грудной клетки у 113 пациентов (99%), с целью определения длительности персистирования выявляемых изменений также учитывались данные и сроки предыдущей плановой флюорографии.

В 61 случае (53,5%) в рамках диагностического поиска выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, выявившая патологические изменения у 47 пациентов

(77,1%). Выделены ведущие КТ-синдромы, с целью определения информативности стандартной рентгенографии при обследовании данной когорты больных проведено сравнение находок на обзорной рентгенограмме с находками при компьютерной томографии. Проведена сравнительная оценка чувствительности и специфичности методов рентгенологической диагностики.

У 58 пациентов (50,9%) выполнялась фибробронхоскопия. Эндоскопическая картина трактовалась, как: отсутствие патологии, катаральный эндобронхит, рубцовая деформация, инфильтративно-язвенные изменения стенки бронха, свищевой процесс.

По данным литературы МАК-инфекция у пациентов с ВИЧ характеризуется преимущественно абдоминальной локализацией процесса. С целью выявления гиперплазии внутрибрюшных лимфатических узлов, структурных изменений селезенки, печени в качестве первичного диагностического метода у 107 больных (94%) выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости. У 43 пациентов (37,7%) выполнена также КТ органов брюшной полости. Учитывались следующие характеристики внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов: накопление контрастного вещества, увеличение размеров, формирование конгломератов, некроз ткани лимфатического узла/абсцедирование.

Все вышеуказанные исследования проводились в динамике на фоне проводимого лечения на сроке: 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев от начала лечения, а также полгода, год и два года после предполагаемого окончания срока терапии. Динамика изменений легочной ткани (Rg, КТ) расценивались в рамках улучшения, ухудшения или отсутствия изменений.

Критерии эффективности лечения микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией

За «стандарт» эмпирического режима терапии в соответствии с рекомендациями Европейского клинического общества СПИДа (ЕАКС, 2019) принята комбинация кларитромицин 1000 мг/сутки либо азитромицин 500 мг/сутки + этамбутол 15-20 мг/кг/сутки + рифабутин 300 мг/сутки +/- левофлоксацин 500 мг/сутки либо амикацин 10-15 мг/кг/сутки (при тяжелом генерализованном характере поражения).

В соответствии с задачами настоящего исследования, наблюдаемые больные микобактериозом и ВИЧ-инфекцией, в зависимости от применяемых специальных методов лечения и обследования, были разделены на несколько подгрупп (рисунок 1).

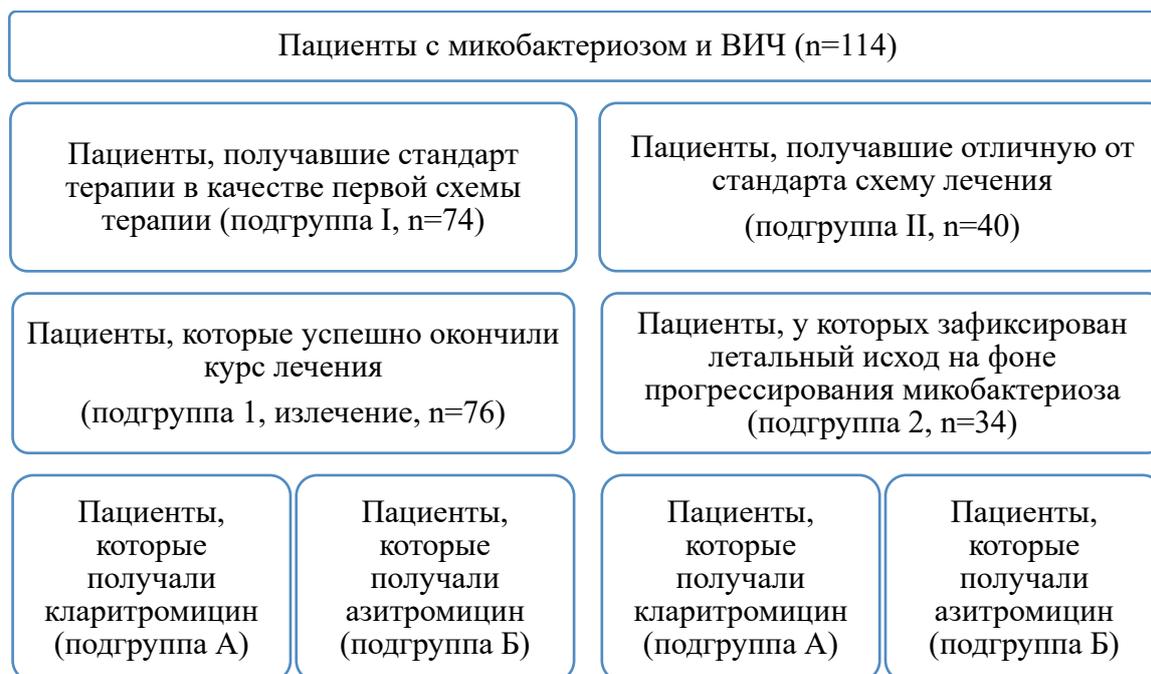


Рисунок 1 – Алгоритм анализа аспектов эффективности терапии микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

На основании стартовой схемы лечения выделены подгруппы: пациенты, которые получали комбинацию макролида, этамбутола и рифабутина (подгруппа I, n=74) и пациенты, которые получали видоизмененную схему лечения (подгруппа II, n=40).

Были рассмотрены также подгруппы больных на основании исходов лечения: в 76 случаях (подгруппа 1) на фоне приема специфической антибактериальной терапии в сочетании с антиретровирусной терапией пациенты успешно окончили курс лечения (излечение), еще в 34 случаях (подгруппа 2), несмотря на лечение, зафиксирован летальный исход на фоне прогрессирования МАК-инфекции. Исключены из анализа пациенты, у которых летальный исход зарегистрирован вследствие прогрессирования прочей патологии (n=4).

Поскольку антибактериальные препараты из группы макролидов являются краеугольным камнем в лечении микобактериоза, на основании того, какой препарат назначался пациенту проведено разделение пациентов на подгруппы: подгруппа А (кларитромицин) – 41 пациент (46,0%) и подгруппа Б (азитромицин), состоявшая из 65 пациентов (57,0%).

С целью анализа течения заболевания и выявления основных терапевтических трендов во все подгруппах проведено сравнение социально-эпидемиологических характеристик, результатов клинко-лабораторных исследований, схем и сроков лечения больных, а также заключительного клинического диагноза.

Исходы лечения анализировались в соответствии с консенсусом врачей-пульмонологов, опубликованном в 2018 году (van Ingen J., Eur Respir, 2018), в соответствии с которым все случаи терапии МАК-инфекции подразделяются на клиническое и лабораторное излечение, терапевтическую неудачу, летальный исход, обострение заболевания, и повторное инфицирование.

Статистический анализ

Статистическая обработка выполнена с помощью программы SPSS 17.0. Критерием статистической достоверности (уровень значимости) считалась общепринятая в медицине величина 0,05. Для оценки достоверности различий сравниваемых интенсивных и экстенсивных показателей применяли t-критерий Стьюдента. Сравнение непараметрических критериев выполнялось при помощи критерия Манна-Уитни. Анализ эффективности терапии проводился при помощи метода Каплан-Майер, за временной параметр принят срок от выявления болезни до наступления исхода (летальный исход или окончание антибактериальной терапии на фоне клинического излечения). Статистический анализ заключался в вычислении среднего арифметического (M), его среднеквадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки средней (m). Оценка взаимосвязи признаков выполнялась критериями корреляции Пирсона (r) и Спирмена (ρ).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Эпидемиологическая характеристика микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге.

За период с 2005 по 2019 годы в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина» диагноз микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями, установлен 252 пациентам с ВИЧ-инфекцией, находившимся на стационарном лечении.

При распределении случаев микобактериоза (рисунок 2) по годам выявлено, что вплоть до 2011 года регистрировалось не более 5 случаев за год (2009 и 2011 год), в 2012 году диагноз микобактериоз установлен у 12 пациентов (прирост на 140%). В 2013 году микобактериоз диагностирован у 21 пациента (прирост на 75%). После небольшого замедления и убыли на 38% в 2014 году (13 случаев), в последующем вновь зафиксирован интенсивный прирост: на 53% в 2015 году (20 случаев) и 55% в 2016 году (31 случай). В последующие три года прирост был не столь интенсивным, но сохранялся: в 2017 – на 25% (39 случаев), в 2018 – на 15% (45 случаев), 2019 – 27% (57 случаев). За последние 5 лет прирост патологии, в среднем, составил 35% в год.

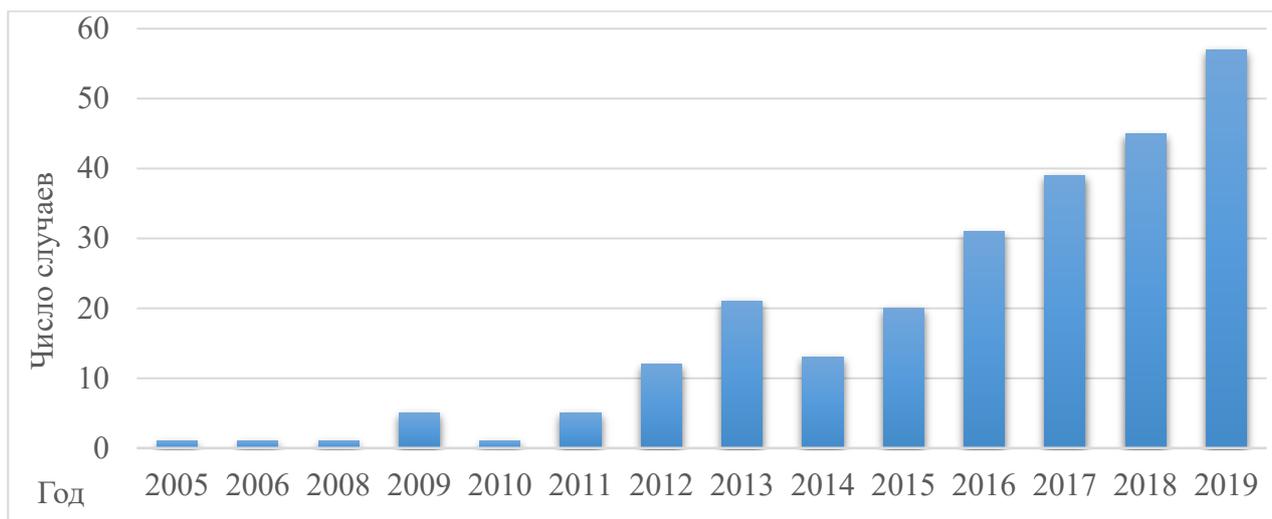


Рисунок 2 – Динамика выявления микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с 2005 по 2019 годы

Зафиксирован прирост показателя заболеваемости микобактериозами, вызванными НТМБ, с 0,38 в 2015 году до 0,95 в 2019 году, средний прирост за последние 5 лет составил 20% (рисунок 3).

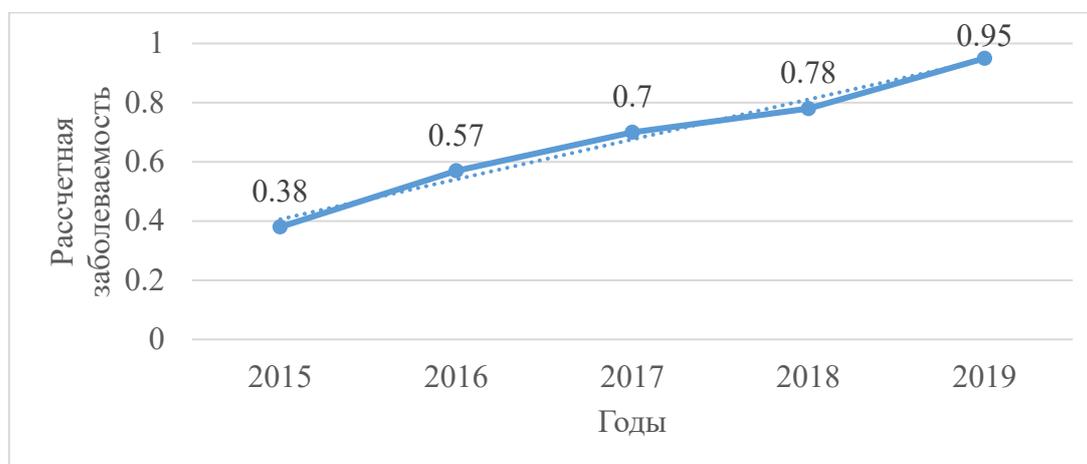


Рисунок 3 – Заболеваемость микобактериозом в популяции людей, живущих с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге за период с 2015 по 2019 годы, на 100 тыс. ВИЧ-инфицированных

С учетом критериев включения и исключения, сроков сбора материала, в исследование включено 114 пациентов с ВИЧ-инфекцией и культурально верифицированным микобактериозом.

При анализе спектра возбудителей патологического процесса (рисунок 4), в подавляющем большинстве случаев в роли этиологического агента выступала *M. avium*

(83%). Среди прочих возбудителей выступали *M. chelonae* (1%), *M. fortuitum* (1%), *M. kansasii* (1%), *M. intracellulare* (2%) и *M. xenopi* (1%). Часть возбудителей была при посеве расценена как нетуберкулезные микобактерии, но генотипировать возбудителя не удалось (НТМБ – 8%). Коинфекция НТМ и *M. tuberculosis* была зафиксирована в 2% случаев.

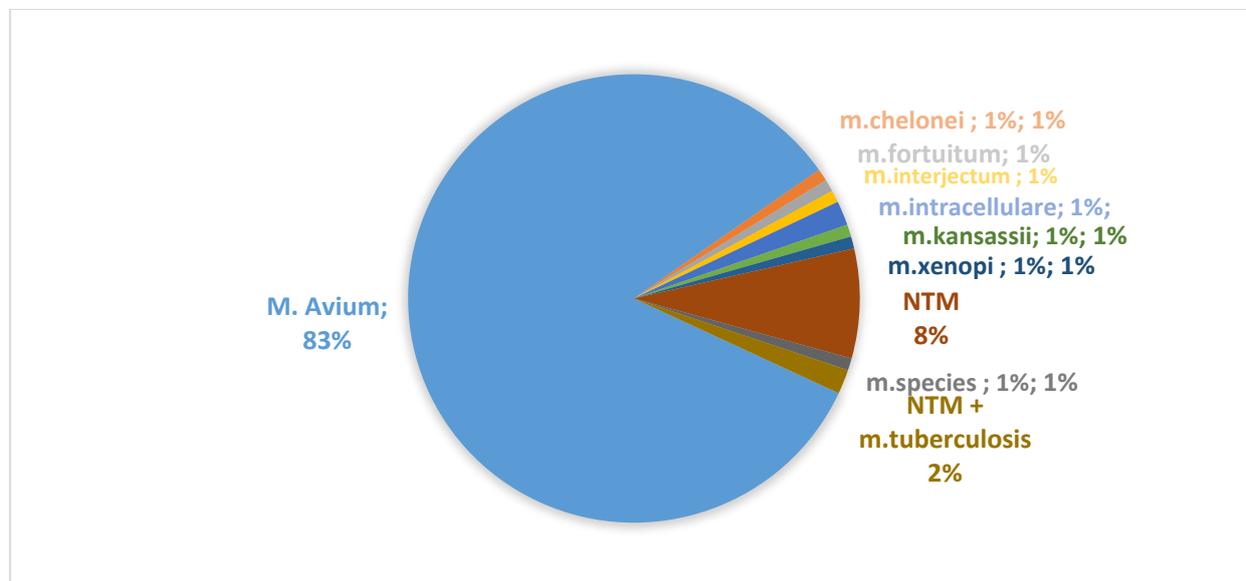


Рисунок 4 – Распределение нетуберкулезных микобактерий в выборке пациентов с ВИЧ-инфекцией и микобактериозом за период с 2005 по 2019 годы

При разделении возбудителей по годам выявления (таблица 1), доля случаев микобактериоза, ассоциированного с *M. avium*, возрастала вместе с увеличением количественного показателя. Напротив, доля прочих нетуберкулезных микобактерий уменьшалась, хотя обращает на себя внимание то, что их абсолютные показатели остаются стабильными за весь период наблюдения.

Таблица 1 – Распределение числа случаев микобактериоза, вызванного *M. avium* и микобактериоза, вызванного прочими НТМБ по годам

Год	2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018	
	абс.	%														
<i>M.avium</i>	2	50	8	80	6	86	9	75	15	79	16	94	20	83	13	93
НТМБ	2	50	2	20	1	14	3	25	4	21	1	6	4	17	1	7

Наибольшее число случаев выделения «прочих» нетуберкулезных микобактерий было зарегистрировано в 2015 году (4; 21%): помимо *M. fortuitum* еще в трех случаях выделены

нетуберкулезные микобактерии без видовой идентификации, и в 2017 году (4; 17%): методом ПЦР в культуре НТМБ определены *M. xenopi*, *M. interjectum* и *M. species* и еще один случай выделения НТМБ без идентификации.

Таким образом, за последнее десятилетие наблюдается увеличение числа случаев микобактериоза, вызванного нетуберкулезными микобактериями у пациентов с ВИЧ-инфекцией, регистрируется увеличение показателя заболеваемости (на 20% за последние 5 лет). Новый этап развития нозологии «микобактериоз» в Санкт-Петербурге начался с 2011-2012 годов. Ведущим этиологическим агентом у пациентов с ВИЧ-инфекцией является *M. avium*. Частота выявления прочих нетуберкулезных микобактерий у ЛЖВ остается на стабильном уровне.

2. Социальная характеристика группы.

Среди обследованных больных распределение по полу было практически равным: мужской – 55,3% (63 человека), женский – 44,7% (51 человек). Лица в возрасте от 20 до 40 лет составили 76,3% (81 пациент) всей исследуемой группы. Средний возраст составил $36 \pm 0,7$ лет, с распределением от 20 до 61 года.

Наблюдаемые больные были преимущественно социально-адаптированы. Имело постоянное место работы 36,8% (42 пациента). Лишь двое (1,7%) не имели определенного места жительства. Злоупотребление алкоголем зафиксировано у 13 (11,4%) пациентов, активно употребляли психоактивные вещества на момент выявления патологии четыре человека (3,5%), при этом 31,6% пациентов заявляли об осознанной ремиссии.

Пенитенциарный анамнез имели 11 (9,6%) человек, туберкулез в анамнезе перенесен у четверых (3,5%). Обращало на себя внимание преобладание полового пути инфицирования ВИЧ: 76 случаев (66,7%). Гемоконтактный путь передачи ВИЧ выявлен у 38 человек (33,3%).

Четверть больных (25,4%) знали о положительном ВИЧ-статусе более 10 лет, практически половина (42,9%) знали об инфицированности ВИЧ более 5 лет. СПИД-маркерные заболевания в анамнезе имело 12 (11%) человек. Впервые узнали о ВИЧ-положительном статусе на момент выявления микобактериоза 37 человек (32,5%).

Опыта приема антиретровирусной терапии, несмотря на длительные сроки инфицирования ВИЧ, не имело 74 пациента (64,9%). При установлении диагноза микобактериоз получали АРВТ 40 пациентов (35,1%), из них 14 (12,3%) сообщали о перерывах в лечении к моменту выявления МАК-инфекции.

Таким образом, характерными чертами пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и микобактериоза по данным представленной выборки являются средний возраст, сохранный социальный статус, половой путь инфицирования ВИЧ-инфекцией. Это пациенты с длительно текущей ВИЧ-инфекцией, без опыта приема антиретровирусной терапии.

3. Структура клинических форм микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией, клиничко-лабораторная характеристика.

В структуре микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией наиболее часто регистрировались генерализованные формы – 87 пациентов (76,3%), еще у 27 человек (23,7%) развилась локализованная форма процесса с вовлечением исключительно органов дыхания.

Наиболее частые локализации процесса: внутригрудные лимфатические узлы – 69,2%, мезентериальные лимфатические узлы – 70,2%, забрюшинные лимфатические узлы – 64,0% пациентов. Поражение периферических лимфатических узлов наблюдалось у 21,9% пациентов, почек – у 13,2%, селезенки – у 23,7%, печени – у 7,9%, кишечника – у 22,8%, поражение мозговых оболочек – у 2,6%, перикарда – у 4,4%, брюшины – у 7,0%. Экссудативный плеврит развился у пяти пациентов (4,4%), свищевой микобактериоз бронха – еще в шести случаях (5,2%). Микобактериозный спондилит зарегистрирован у трех человек (2,6%).

Наиболее частые симптомы у пациентов исследуемой группы: лихорадка (98%), которая носит субфебрильный характер, и слабость (95,6%). Практически у половины пациентов развитие симптоматики сопровождалось кашлем (43,9%), кашель имел непродуктивный характер, описывался как покашливание или просто сухой кашель, лишь в одном случае (0,9%) пациент сообщал о развитии кровохарканья. Диарейный синдром развился в 32,5% случаев, у части пациентов он сопровождался рвотой (4%), о длительно сохраняющихся болях в животе сообщали 19,2% пациентов. В трети случаев (27,1%) симптомы сопровождалась потерей веса более 10 килограмм.

Ведущим источником культурального подтверждения диагноза является материал верхних дыхательных путей: посевы мокроты в 63 случаях (55,2%) и промывных вод бронхов в 20 случаях (17,5%). Важный инструмент верификации диагноза – это посевы крови пациентов: выделение нетуберкулезных микобактерий в гемокультурах у 30 пациентов (26,3%).

Лабораторно у больных с данной патологией определяется выраженное снижение иммунного статуса (средний уровень CD4-лимфоцитов $29,6 \pm 4,3$ кл/мкл), высокая вирусная нагрузка ВИЧ ($1\ 053\ 718 \pm 195\ 145$ копий/мл).

Уровень гемоглобина отличается от нормы у 81,6% пациентов, средний уровень гемоглобина составил $95,5 \pm 2,1$ г/л. Регистрируется также повышение холестатических ферментов (средний уровень щелочной фосфатазы $156,8 \pm 28,0$ Ед/л, ГГТ $135,7 \pm 22,7$ Ед/л) и острофазных белков (уровень СРБ $52,2 \pm 10,9$ Ед/л).

Пациенты с ВИЧ-инфекцией и микобактериозом, вызванным нетуберкулезными микобактериями на основании полученных данных – это группа тяжело больных с глубоким иммунодефицитом, характеризуются развитием преимущественно генерализованной формы патологического процесса. Редкое вовлечение в патологический процесс периферических лимфатических узлов, а также единичные случаи развития плеврита могут служить важным критерием при проведении дифференциального диагноза с туберкулезом у пациента с ВИЧ-инфекцией.

4. Инструментальная диагностика микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

В рамках обследования 113 пациентам (99%) выполнялась рентгенография органов грудной клетки. Менее, чем в половине случаев (39,5%) патологии при исследовании не выявлялось. Компьютерная томография органов грудной клетки выполнена 61 пациенту (53,5%). В четверти случаев патологических изменений при проведении МСКТ ОГК не выявлено (22,9%).

При сравнении выявленных изменений при двух методах исследования (таблица 2) показано, что информативность компьютерной томографии была статистически значимо выше в рамках выявления наличия у пациентов внутригрудной лимфаденопатии ($p < 0,05$).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика рентгенологических проявлений микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией при выполнении КТ ОГК и рентгенографии ОГК

Выявляемый синдром	Рентгенография		КТ		p
	абс.	%	абс.	%	
Внутригрудная лимфаденопатия	30	26,3	33	54,0	$p < 0,05$
Диссеминация	8	7,0	11	18,0	$p = 0,05$
Инфильтрация	20	17,5	17	27,8	$p = 0,13$
Распад	1	0,9	4	6,5	$p = 0,05$

В рамках сравнительного анализа двух методов рассчитаны чувствительность и специфичность: чувствительность рентгенографии составила 36,3%, а специфичность 96%.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполнялось в 107 случаях (94%), явления лимфаденопатии выявлены у 56 пациентов (52,3%). КТ органов брюшной полости выполнялась у 43 пациентов (37,7%). У подавляющего большинства (88,4%) выявлена внутрибрюшная и забрюшинная лимфаденопатия, у троих (7,0%) – изолированно внутрибрюшная лимфаденопатия.

В результате анализа чувствительность метода УЗИ составила 53,6%, а специфичность – 50%. Что подтверждается и при сопоставлении данных патоморфологического исследования с данными инструментальной диагностики: изменения мезентериальных лимфатических узлов выявлены у 78,3% пациентов, кому выполнялось прижизненное или посмертное гистологическое исследование, из них внутрибрюшная лимфаденопатия при ультразвуковом исследовании выявлена у 55,1%, а по данным компьютерной томографии – у 94% ($p < 0,05$).

Таким образом, стандартные методы обследования (рентгенография, ультразвуковое исследование) в группе пациентов с микобактериозом и ВИЧ-инфекцией менее информативны, чем компьютерная томография. Ведущими КТ-синдромами являются гиперплазия лимфатических узлов различных групп с формированием конгломератов/абсцедированием, изменения в ткани легких неспецифичны и могут проявляться, как интерстициальной инфильтрацией, формированием зон матового стекла, так и неспецифической пневмонической инфильтрацией.

5. Сравнительная характеристика генерализованной и локализованной форм микобактериоза при ВИЧ-инфекции.

Для пациентов с генерализованной формой (87 человек) и с локализованной формой (27 человек) проведена сравнительная характеристика ведущего симптомокомплекса при выявлении патологического процесса, а также исходных лабораторных характеристик.

Чаще всего больные с локализованной формой процесса сообщали о появлении лихорадки (100% больных), сухого или мало продуктивного кашля (59,2% пациентов), астенизации (92,6% случаев), лишь в одном случае (3,7%) симптомы сопровождались потерей веса. Пациенты с локализованной формой процесса достоверно реже, чем пациенты с генерализованной формой ($p < 0,05$) сообщали о развитии абдоминальной симптоматики, а также о значимой потере в весе в рамках прогрессирования болезни.

При сопоставлении лабораторных показателей в ходе анализа было получено, что уровень CD4-лимфоцитов статистически значимо выше среди пациентов с локализованной формой: $52,8 \pm 12,2$ кл/мкл против $23,2 \pm 4,1$ кл/мкл ($p = 0,03$). Получена статистически значимая корреляция уровня CD4-лимфоцитов и развития генерализованной формы патологии: $r = -0,248$, $p = 0,009$, $n = 114$. Также была получена статистически значимая разница уровня гемоглобина в двух группах: $108,9 \pm 3,5$ г/л в группе пациентов с респираторным микобактериозом против $91,5 \pm 2,4$ г/л у пациентов с генерализованной формой ($p < 0,05$). Уровень щелочной фосфатазы выше у пациентов с генерализованной формой процесса ($p = 0,05$), что в сочетании с вышеуказанными лабораторными проявлениями также можно считать одним из дифференциально-диагностических критериев.

Развитие локализованной формы, таким образом, ассоциировано с более высокими показателями уровня CD4-лимфоцитов. Для пациентов с генерализованной формой микобактериоза характерна анемия средней и тяжелой степени.

6. Сравнительная характеристика МАК и прочих микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями.

С целью проведения сравнительной характеристики патологического процесса на основании этиологического агента было выделено две подгруппы: пациенты с микобактериозом, вызванным *M. avium* (n=96) и пациенты с микобактериозом, вызванным прочими нетуберкулезными микобактериями (n=18).

Распределение по полу пациентов с МАК-инфекцией равно: мужчины 56%, женщины 44%, средний возраст – 35 лет (от 20 до 61 года). Преобладает половой путь инфицирования (67,7%). Пенитенциарный анамнез выявляется лишь у 7% пациентов, каждый третий (37,7%) трудоустроен. Генерализованная форма развилась у 75% пациентов с МАК-инфекцией.

Среди пациентов с прочими НТМБ мужчины составили 50%, средний возраст – 36 лет (от 26 до 48 лет). Гемоконтактный путь передачи ВИЧ зарегистрирован в половине случаев (50%), пациенты данной подгруппы чаще имели пенитенциарный анамнез (p=0,16). Генерализованная форма процесса развилась у 83,3% пациентов.

В группе прочих нетуберкулезных микобактерий достоверно реже фиксировалось вовлечение в патологический процесс кишечника (p<0,05), что может коррелировать с патогенезом МАК-инфекции.

7. Стартовая схема лечения.

Вследствие сложности дифференциальной диагностики на этапе до культуральной верификации диагноза, абсолютное большинство пациентов (86,9%) получали противотуберкулезную терапию до начала специфической антибактериальной терапии. Сроки применения ПТТ, в среднем, составили 2,2±0,2 мес.

Несмотря на выделение возбудителя, определение чувствительности к антибиотикам выполнено только у четверых пациентов (3,5%), что определило преимущественно эмпирическое назначение антибактериальной терапии (79,9%).

Отдельно проанализированы случаи, когда пациентам назначалась отличная от стандартов антибактериальная терапия. В ПГ I сроки продолжительность антибактериальной терапии до клинического излечения составила 13,3±0,6 месяца против 19,6±2,6 месяцев в ПГ II, p<0,05 (рисунок 5). Коррекция проводимой терапии потребовалась у 36 пациентов (48,6%) в ПГ I и у 26 пациентов (65,0%) в ПГ II, p=0,09.

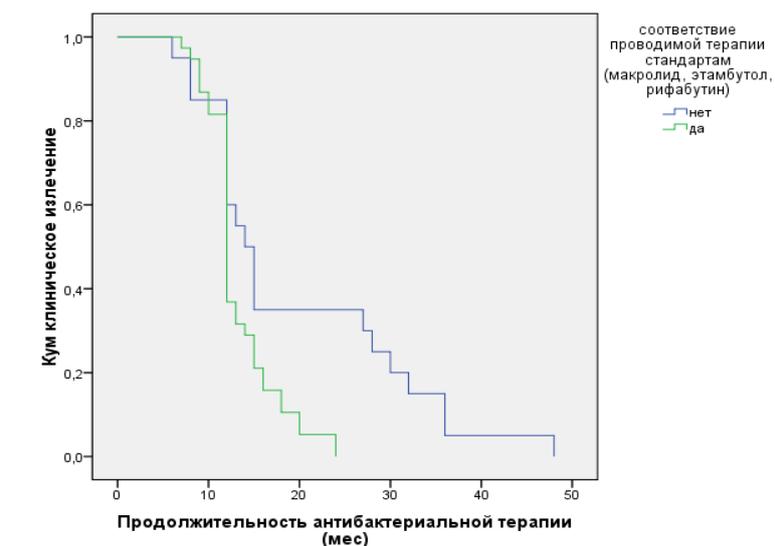


Рисунок 5 – Сроки лечения двух подгрупп терапии (стандартной и нестандартной) у пациентов с микобактериозом и ВИЧ-инфекцией

Полученные данные отображают высокую значимость не только своевременной диагностики микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, но и важность назначения адекватной антибактериальной терапии, которая обязательно должна включать в себя препарат из группы макролидов, этамбутол и рифабутин.

8. Критерии эффективности лечения, выбор макролидной основы при назначении специфической антибактериальной терапии.

Для анализа эффективности проводимого лечения у пациентов с ВИЧ-инфекцией и микобактериозом, пациенты были разделены на две подгруппы: ПГ1, в которую были включены 76 пациентов, закончивших курс ХТ микобактериоза эффективно, и ПГ2, состоящую из 34 пациентов, курс лечения у которых закончился неблагоприятно.

Проведен анализ клинического течения патологии в двух подгруппах. Регресс лихорадки на фоне лечения (рисунок 6) в подгруппе излечения наступал в течение первых четырех недель лечения в 55 случаях (69,7%), в подгруппе прогрессирования микобактериоза – в 17 случаях (50,0%), $p < 0,05$.

Улучшение самочувствия к концу второго месяца лечения в подгруппе излечения – 63 случая (82,9%), в подгруппе прогрессирования микобактериоза – лишь 10 случаев (29,4%), $p < 0,05$.

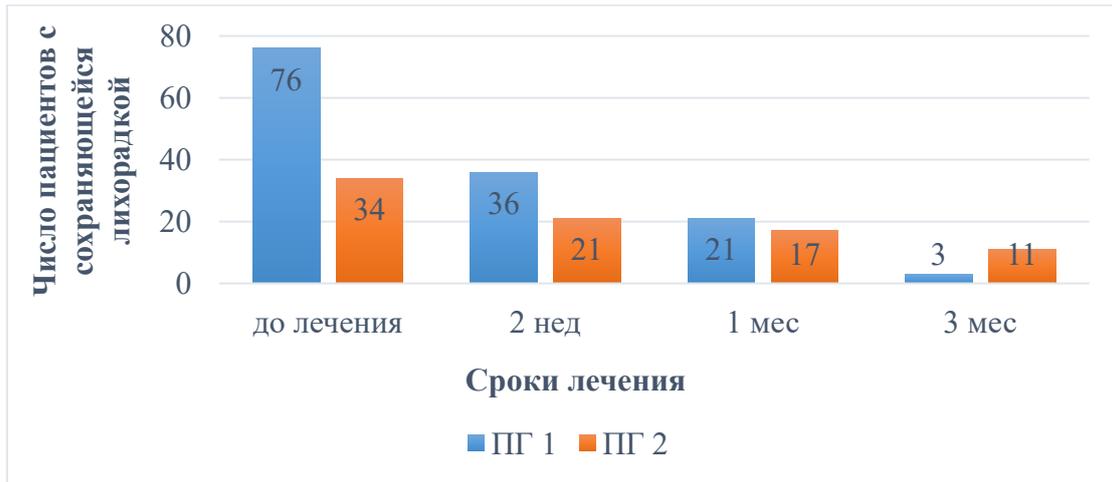


Рисунок 6 – Характеристика регресса лихорадки в подгруппах

Получены достоверные различия в динамике лабораторных показателей двух подгрупп (рисунки 7, 8). Пациенты, у которых было зарегистрировано клиническое излечение, характеризовались статистически значимо большими показателями уровня CD4-лимфоцитов к моменту выявления патологии ($p < 0,05$) и их более быстрым приростом на фоне терапии, а также имели достоверно более высокие показатели гемоглобина в динамике на фоне лечения.

При оценке взаимосвязи уровня CD4-лимфоцитов со сроком лечения пациентов в ПГ 1 была получена статистически значимая корреляция к третьему месяцу лечения пациентов (уменьшение срока лечения вместе с ростом уровня CD4-лимфоцитов): $r = -0,37$, $p < 0,05$, $n = 76$. Проведен анализ корреляции уровня гемоглобина со сроком лечения в подгруппах. В подгруппе излечения получена корреляция значений с достижением статистически значимого уровня к первому месяцу терапии: $r = -0,36$, $p < 0,05$, $n = 76$.

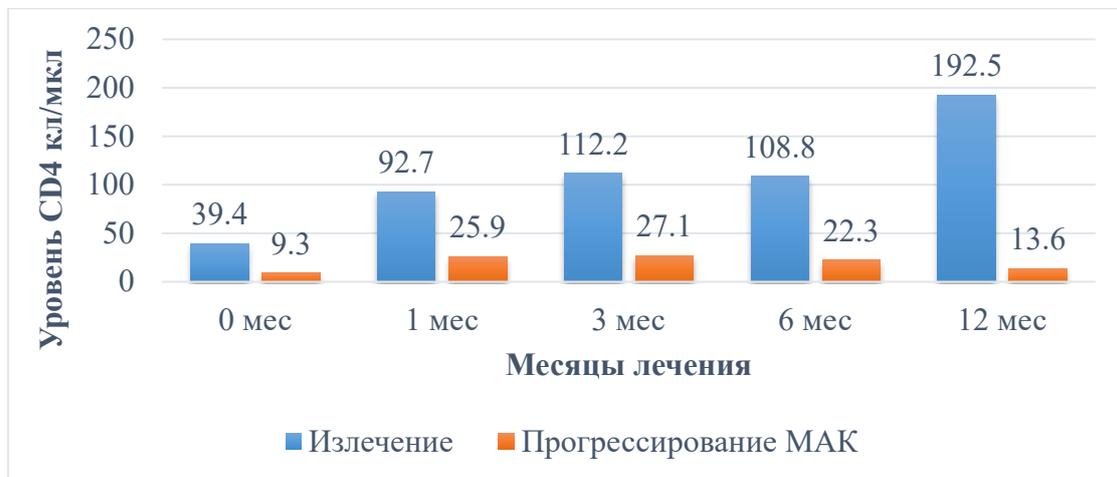


Рисунок 7 – Динамика CD4-лимфоцитов в двух подгруппах терапии микобактериоза

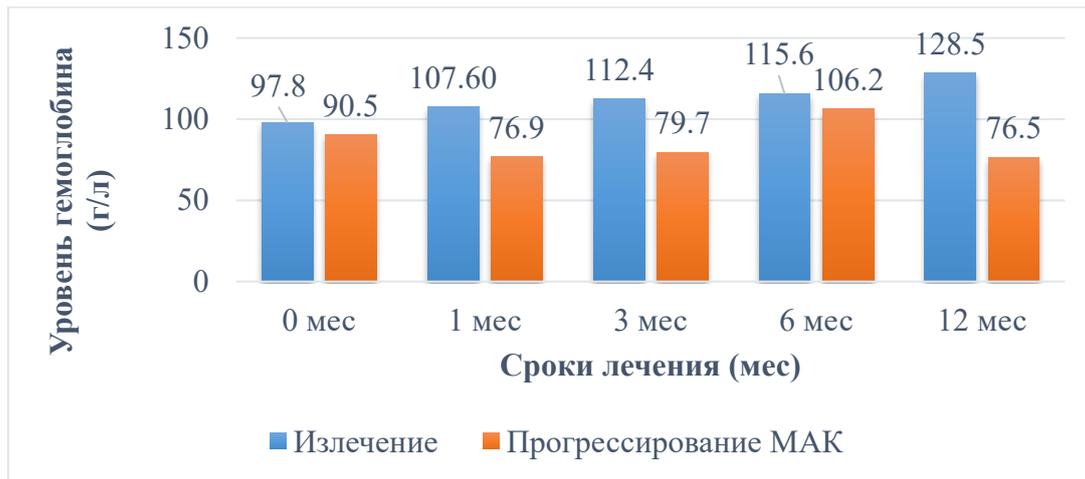


Рисунок 8 – Динамика уровня гемоглобина на фоне комбинированной терапии в двух подгруппах

Пациенты ПГ1 также характеризовались более быстрым темпом снижения вирусной нагрузки ВИЧ ($p=0,14$). Впрочем, следует отметить, что непосредственное подавление вирусной нагрузки ВИЧ не коррелировало с регрессом симптоматики и течением болезни. Предвестниками неэффективности лечения, таким образом, служат: медленное снижение лихорадки, длительные сроки регресса симптоматики болезни. Лабораторными критериями: длительно сохраняющаяся анемия, медленный прирост CD4 (прирост не менее 30 кл/мкл за три первых месяца лечения). Темп прироста уровня CD4-лимфоцитов и гемоглобина коррелирует со сроком проведения лечения и может расцениваться, как критерий эффективности терапии.

Для лечения микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в качестве «стартового» использовались азитромицин 500 мг в сутки у 65 пациентов (57%) или кларитромицин 1000 мг в сутки (46 %). Еще в восьми случаях (7%) в стартовой схеме макролид не назначался.

В настоящем исследовании эффективность терапии в зависимости от макролидной основы оценивалась методом статистического анализа выживаемости Каплан-Майер.

При сравнении в подгруппе умерших пациентов сроки до наступления неблагоприятного исхода составляли: $11,5 \pm 1,3$ месяцев для кларитромицина и $7,4 \pm 1,5$ месяцев для азитромицина ($p < 0,05$ Breslow) (рисунок 9). Выживаемость среди пациентов, получавших кларитромицин, была в полтора раза выше, что подтверждает предпочтительность данного препарата в первой линии антибактериальных препаратов при лечении микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

В подгруппе пациентов, у которых было зарегистрировано клиническое излечение сроки лечения до отмены антибактериальной терапии в подгруппе А (кларитромицин) составляли $14,7 \pm 1,5$ месяцев против $15,6 \pm 1,3$ месяцев в подгруппе Б (азитромицин), $p > 0,05$.

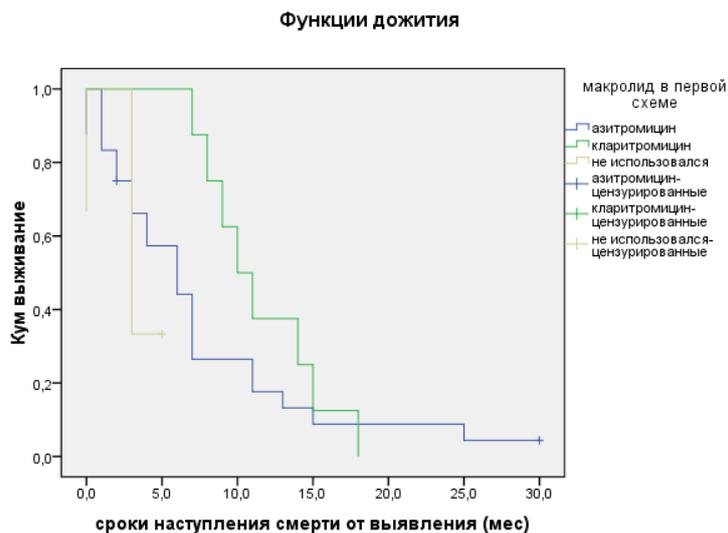


Рисунок 9 – Сроки лечения в подгруппе 2 (прогрессирования) в зависимости от макролидной основы

9. Синдром восстановления иммунной системы у пациентов с микобактериозом и ВИЧ-инфекцией.

С целью определения частоты и характеристик развития синдрома восстановления иммунной системы у пациентов с ВИЧ и микобактериозом выделена подгруппа пациентов с клиническими признаками СВИС.

Проявления СВИС определялись у 60 (52,6%) пациентов: у 26 пациентов (22,8%) клиника микобактериоза развилась после инициации противовирусной терапии, еще у 34 пациентов (29,8%) было зафиксировано обострение микобактериоза после присоединения АРВТ на фоне проводимой специфической антибактериальной терапии. Для всех случаев зарегистрированы сроки развития, длительность течения клинических проявлений восстановления иммунитета, проанализированы назначенные схемы противовирусной терапии, а также оценена динамика уровня CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ в крови. Охарактеризованы исходы лечения, зафиксированы исходные лабораторные характеристики пациентов.

Клинические признаки синдрома иммунной реконституции возникали у каждого второго пациента: 60 пациентов (52,6%). Все случаи подразделены на два типа: первый тип, когда клиника СВИС развивалась по типу разоблачения – манифестация болезни

происходила после начала антиретровирусной терапии (26 человек; 43,3%), второй – парадоксальный тип (34; 56,7%), когда повторное клиническое ухудшение происходило после присоединения противовирусной терапии к уже проводимой специфической терапии (противотуберкулезной или антибактериальной), где под клиническим ухудшением подразумевалось повторное развитие лихорадки, появление новых локализаций патологического процесса или появление новых СПИД-маркерных заболеваний.

Средний срок начала ВСВИ от начала антиретровирусной терапии по типу разоблачения (тип 1) составил $1,8 \pm 0,8$ мес.

Динамика показателей CD4-лимфоцитов у пациентов данного типа не носила гиперболического вида, и уровень иммунного статуса у большинства пациентов не имел дальнейшего снижения (рисунок 10).

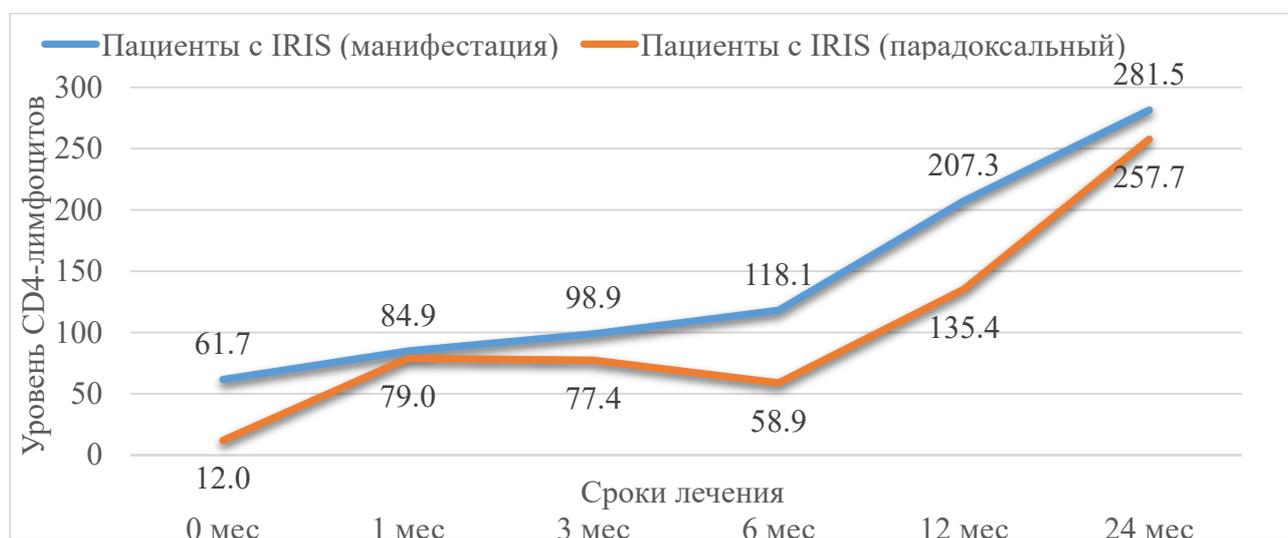


Рисунок 10 – Динамика уровня CD4-лимфоцитов на фоне комбинированного лечения у пациентов с IRIS

Средний срок начала ВСВИ по парадоксальному типу составил $1,0 \pm 0,4$ месяца. Развитие парадоксального типа восстановления иммунитета нельзя назвать доброкачественным событием у пациентов с микобактериозом и ВИЧ-инфекцией: летальный исход развился у 32,4% пациентов данного подтипа IRIS.

При проведении сравнительного анализа (таблица 3) пациентов обоих типов СВИС было показано, что пациенты с развитием иммунной реконституции по типу разоблачения характеризовались более высокими исходными показателями иммунного статуса, развитием локализованного процесса у большей доли, лучшим прогнозом ($p < 0,05$).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика двух типов СВИС

Параметр/тип СВИС	«Разоблачение»	«Парадоксальный»	p
Форма патологического процесса	Генерализованная – 18; 69,2%	Генерализованная – 31; 91,2%	p<0,05
	Локализованная – 8; 30,8%	Локализованная – 3; 8,8%	p<0,05
Средний уровень CD4-лимфоцитов	61,7±12,4 кл/мкл	12,0±2,3 кл/мкл	p<0,05
Группы АРВТ	ННИОТ 53,8%	ННИОТ 55,9%	p>0,05
	ИП 46,2%	ИП 35,3%	p>0,05
Развитие летального исхода	5%	32,4%	p<0,05

При этом обращает на себя внимание отсутствие достоверных различий по схемам назначаемой антиретровирусной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Наблюдается неуклонный рост доли микобактериозов в структуре вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции. Новый этап развития нозологии «микобактериоз» в РФ начался с 2011-2012 годов. Ведущим этиологическим агентом у пациентов с ВИЧ-инфекцией являлся *M. avium*.
2. Пациенты с микобактериозом, вызванным *M. Avium*, социально адаптированы и инфицированы преимущественно половым путем.
3. Пациенты с генерализованными формами процесса имели достоверно более низкий уровень CD4-лимфоцитов. Более высокие значения данного показателя ассоциированы с развитием локализованных форм с изолированным поражением органов дыхания. Бактериовыделение более чем в половине случаев регистрируется из материала верхних дыхательных путей.
4. Микобактериоз у пациентов с ВИЧ-инфекцией – это жизнеугрожающая патология, лечение которой сопряжено с высоким процентом неэффективности (29,8%), коррекция терапии требуется у каждого второго пациента (54,3%).

5. Критериями неэффективности лечения служат медленное снижение лихорадки, длительные сроки регресса симптоматики болезни, лабораторными критериями неэффективности: длительно сохраняющаяся анемия, медленный прирост CD4.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявление у пациента с ВИЧ-инфекцией глубокого иммунодефицита в сочетании с длительно сохраняющимся субфебрилитетом и анемией должно определять обследование такого пациента на предмет текущей инфекции, ассоциированной с НТМБ.
2. Предпочтение при обследовании ВИЧ-инфицированных пациентов с подозрением на микобактериоз следует отдавать методам компьютерной томографии с обязательным вовлечением в исследование зоны брюшной полости, так как исключение патологии органов грудной клетки не исключает текущий микобактериоз.
3. По факту этиологической верификации патологии за отсутствием данных о чувствительности возбудителя, лечение патологии назначается эмпирически и обязательно должно включать в себя макролид, этамбутол и рифабутин.
4. При выборе макролидной основы терапии микобактериоза кларитромицин предпочтителен.
5. В качестве критериев эффективности лечения пациентов оценивать темпы регресса лихорадки и симптоматики болезни на фоне начатого лечения, скорость прироста уровня гемоглобина, а также уровня CD4-лимфоцитов после присоединения АРВТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Савченко, М.А. Микобактериоз у пациентов с ВИЧ-инфекцией по материалам КИБ им. С.П. Боткина / М.А. Савченко // Журнал Инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 3, Приложение 1. – С. 114.
2. **Савченко, М.А. Клинические и эпидемиологические аспекты микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / М.А. Савченко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 27-33. – <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-27-33>.**
3. Савченко, М.А. Микобактериоз, вызванный *Mycobacterium Avium* у пациентов с ВИЧ-инфекцией / М.А. Савченко. – Санкт-Петербург: Человек и его здоровье, 2019. – 350 с.

4. Савченко, М.А. Микобактериоз у пациентов с ВИЧ-инфекцией: предвестники неэффективности терапии. Клинические примеры / М.А. Савченко // Журнал Инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 3, Приложение 1. – С. 148.
5. Савченко, М.А. Микобактериоз у пациентов с ВИЧ / М.А. Савченко // Сборник тезисов VIII конгресса фтизиатров, 25-27 ноября 2019. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 264.
6. Савченко, М.А. КТ-визуализация микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / М.А. Савченко // Сборник тезисов VII международного конгресса и школы для врачей «Кардиоторакальная радиология», 10-11 апреля 2020. – Москва, 2020. – С. 45.
7. Савченко, М.А. Нерешенные вопросы терапии микобактериоза у пациентов с ВИЧ / М.А. Савченко // Журнал Инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 3, Приложение 1. – С. 174.
8. **Савченко, М.А. Предвестники неэффективности терапии микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / М.А. Савченко // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 119-124. – <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-119-124>.**
9. **Савченко, М.А. Проблемные вопросы терапии микобактериозов у пациентов с ВИЧ-инфекцией / М.А. Савченко, А.М. Пантелеев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 35-45. – <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-3-35-45>.**
10. Savchenko, M.A. Nontuberculous mycobacteria infections in Russian HIV patients: clinical features and outcomes / M.A. Savchenko, A.M. Panteleev // Abstract Supplement HIV Glasgow – Virtual, 5-8 October 2020. Journal of the International AIDS Society. – 2020. – Vol. 23. № S7. – P. e25616.