

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

САВЧЕНКО

Михаил Андреевич

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

3.1.22. – Инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Пантелеев Александр Михайлович

доктор медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Эпидемия ВИЧ-инфекции.....	11
1.2 Эпидемиология микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией.....	12
1.3 Изучение роли нетуберкулезных микобактерий в качестве этиологического агента у пациентов со СПИД	14
1.4 Становление базовой схемы терапии МАК-инфекции.....	15
1.5 Выбор макролидной основы для терапии микобактериоза.....	19
1.6 Обзор антибактериальных препаратов, активных в отношении МАК-инфекции.....	19
1.7 Определение лекарственной чувствительности возбудителя	23
1.8 Сроки лечения, критерии остановки терапии	24
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	26
2.1 Общая характеристика исследуемой группы.....	26
2.2 Инструментальные методы диагностики микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией.....	28
2.3 Материал патогистологического исследования	29
2.4 Критерии эффективности лечения микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией.....	30
2.5 Синдром восстановления иммунитета у пациентов с ВИЧ и микобактериозом	32
Глава 3 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МИКОБАКТЕРИОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.....	34
3.1 Эпидемиологическая характеристика микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге	34

3.2 Социальная характеристика группы	39
3.3 Структура клинических форм микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией, клинико-лабораторная характеристика.....	40
3.4 Инструментальная диагностика микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.....	44
3.5 Сравнительная характеристика генерализованной и локализованной форм микобактериоза при ВИЧ-инфекции	49
3.6 Сравнительная характеристика МАК и прочих микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями.....	51
Глава 4 АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ МИКОБАКТЕРИОЗА	
У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.....	56
4.1 Стартовая схема лечения	56
4.2 Критерии эффективности лечения.....	59
4.3 Выбор макролидной основы при назначении специфической антибактериальной терапии.....	66
4.4 Использование препаратов резерва для лечения микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.....	68
4.5 Синдром восстановления иммунной системы у пациентов с микобактериозом и ВИЧ-инфекцией	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	74
ВЫВОДЫ	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89

ВВЕДЕНИЕ

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 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). Длительное время больные с этим заболеванием находятся, как в сфере деятельности фтизиатрической, так и инфекционной службы, 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 пациентов 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).

12. VI Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции с международным участием (30 сентября – 01 октября 2021).

Публикации

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

Личный вклад автора

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.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемия ВИЧ-инфекции

Эпидемия ВИЧ-инфекции является важнейшей проблемой системы здравоохранения. С момента диагностирования первого случая инфицирования за неполные сорок лет от синдрома приобретенного иммунодефицита скончалось более 25 млн. человек [3, 102]. Этот показатель практически достигает масштабов пандемии чумы в Западной Европе в 14 веке, когда по приблизительным подсчетам умерло от 30 до 40 млн человек.

Введение в практику высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) значительно изменило течение заболевания, перевело ВИЧ-инфекцию в разряд хронических, управляемых инфекций [96].

Этиотропная терапия позволила улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов [20, 45, 70]. На фоне возможности достичь вирусологической супрессии и иммунной реконституции с помощью эффективной противовирусной терапии в мире резко снизилась частота развития оппортунистических инфекций [37, 44, 85, 120] сократилось число СПИД-ассоциированных смертей [78].

В то же время, пациенты остаются в опасности, так как ВИЧ-инфекция выявляется на поздних сроках, часть больных не остаются на лечении, или болезнь прогрессирует в результате вирусологической неудачи [88].

Российская Федерация отличается от других стран по скорости распространения ВИЧ-инфекции и вовлечению в эпидемический процесс пациентов с множественной коморбидностью в виде наркомании, гепатита С, туберкулеза, оппортунистических и других болезней [2, 5, 26]. В нашей стране остаются актуальными вопросы адекватного охвата терапией [9], удержания

на терапии [14], а также улучшения осведомленности населения в вопросах данной патологии и элиминирования стигматизации [19]. По данным Министерства Здравоохранения Российской Федерации в рамках отчета по реализации проекта ООН по СПИДу (UN AIDS) 90-90-90 в 2017 году 81% людей, живущих с ВИЧ в Российской Федерации, знали свой статус, лишь 45% из них получали лечение, и у 75% из тех, кто получал лечение, была достигнута подавленная вирусная нагрузка. Эпидемия ВИЧ-инфекции в последнее десятилетие в России приобрела новые качества. В первую очередь, это эпидемия тяжелых форм заболевания [23, 25] где большинство выявленных пациентов – это пациенты с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции, а подавляющее число смертей наступает в результате СПИД-ассоциированных состояний [9, 18]. Одним из часто встречающихся СПИД-маркерных заболеваний является микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями [24].

1.2 Эпидемиология микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией

В последнее десятилетие во всем мире наблюдается рост показателей заболеваемости микобактериозом. Так, например, в странах Великобритании коэффициент годовой заболеваемости вырос с 5,6/100,000 в 2007 году до 7,6/100,000 в 2012 году [105], а в Японии с 5,6/100,000 в 2007 году до 14,7/100,000 в 2015 году [113].

В структуре микобактериозов наиболее часто выделяемым возбудителем является *M. avium*, процентное соотношение прочих агентов различается в зависимости от континента, а зачастую имеет различия даже в пределах одной страны [122]. В странах Южной Америки вторым по встречаемости возбудителем является *M. kansasii* (17%), в Китае – *M. abscessus complex* (40,5%) [121], а в странах Европы – *M. gordonae* (18%). В Хорватии, в регионе побережья 33,8%

изолятов НТМБ были представлены *M. xenopi*, на материковой части доля *M. xenopi* составила лишь 11,2%.

Клиническая значимость выделяемых патогенов также очень различна по географическому признаку. Продолжается исследование генетической структуры с выделением потенциальных вирулентных факторов в геноме *M. avium hominis* [98].

На данном этапе авторы сходятся во мнении о необходимости контроля количества выделяемых изолятов НТМБ из различных источников, распределения их по структуре и определении их корреляции с развитием заболеваний по каждому региону [122].

В РФ наблюдается не только увеличение нетуберкулезного поражения легочной системы у иммунокомпетентных людей, но и рост доли микобактериозов в структуре вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции [7].

По данным ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва), за период с 2011 по 2017 год выделено 703 культуры НТМБ из мокроты 369 пациентов по Центральному федеральному округу и 501 культура от 358 пациентов по региональным лабораториям [15]. Данных о числе реализованных инфекций среди указанных пациентов нет.

Среди причин роста заболеваемости микобактериозом называют изменение экологической ситуации в мире, активное высвобождение возбудителя в окружающую среду из природных резервуаров (птицы, свиньи) и увеличение числа людей с иммунодефицитом. Последнее вполне применимо к популяции лиц, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в РФ, где, начиная с 2008 года, фиксируется резкое увеличение доли пациентов, достигших стадии вторичных заболеваний [21].

На фоне неуклонного роста числа случаев микобактериоза, вызванного нетуберкулезными микобактериями, среди людей, живущих с ВИЧ, становятся более явными пробелы в знаниях о некоторых аспектах данной патологии [4]. Одной из значимых проблем является отсутствие данных о статистике заболевания по городам и по стране в целом.

Несмотря на то, что данная нозология длительное время относилась к фтизиатрической службе, микобактериоз, в отличие от туберкулеза, является нерегистрируемой инфекцией. Первичное выявление микобактериоза у ВИЧ-инфицированных так же, как и в общей популяции, чаще всего происходит в противотуберкулезных учреждениях, куда пациенты направляются после выявления кислотоустойчивых микобактерий при бактериоскопии в материале.

Другая часть случаев микобактериоза, вызванного НТМБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, диагностируется в инфекционных стационарах.

Остается неучтенной большая когорта эпизодов, когда заболевание остается незамеченным под маской туберкулеза (возможно, как прижизненно, так и посмертно) или прочих бактериальных инфекций в других стационарах города.

1.3 Изучение роли нетуберкулезных микобактерий в качестве этиологического агента у пациентов со СПИД

История изучения нетуберкулезных микобактерий берет свое начало в 70-х годах двадцатого века. Для пациентов с ВИЧ-инфекцией эти возбудители обрели особое значение в 90е годы. J.B. Greene и P. Zakowski с соавторами в 1982 году описывали первые случаи диссеминированной инфекции, вызванной *Mycobacterium Avium Complex* (MAC) у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита [120, 122].

Стандартный режим антибактериальной терапии включал в себя ансамицин, клофазимин и этионамид. К примеру, этот режим в своем исследовании использовали Catherine C. Hawkins с коллегами в 1986 году, отсутствие клинического эффекта авторы объясняют непродолжительными сроками лечения и тяжестью состояния больных [65]. Терапия и методы определения чувствительности заимствовались во фтизиатрической практике, что закономерно не приводило к успеху.

Примечательно, что авторы статей нередко и вовсе сомневаются в целесообразности дополнительной терапии заболевания, связывая симптоматику с прогрессированием ВИЧ-инфекции. Это объясняется тем, что симптомы микобактериоза развиваются длительно, зачастую неспецифичны (невысокий субфебрилитет, потеря веса, диарея), могут легко трактоваться, как проявления синдрома приобретенного иммунодефицита. И тем более в отсутствии эффекта от проводимой агрессивной многокомпонентной терапии у специалистов складывалось ощущение, что выявление нетуберкулезных микобактерий в материале сходно выделению условно патогенной флоры или контаминации [115].

К 1990 году С. Robert Horsburgh в статье фиксирует резкий прирост случаев микобактериоза и приводит данные о том, что МАК-инфекция наблюдается у 15-24% пациентов на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции [73]. Тогда же, в 1990 году J. Chiu впервые регистрирует в публикации уменьшение симптоматики патологии на фоне четырехкомпонентной терапии, включающей в себя амикацин, этамбутол, рифампицин и ципрофлоксацин [118]. Прогноз для пациента, в то же время, оставался неблагоприятным, медиана выживаемости от момента выявления заболевания составляла не более 180 дней.

1.4 Становление базовой схемы терапии МАК-инфекции

Многообещающие и важные данные были получены в исследовании Jennifer Ноу в Австралии, изданные в 1990 году [101]. Среди 25 пациентов с ВИЧ и микобактериозом достичь абациллирования удалось в 22 случаях на фоне терапии рифабутином (300-600 мг/день), изониазидом, этамбутолом и клофазимином. Данные чувствительности рифабутина не нашли корреляции с клиническим ответом и стерилизации крови, также не было получено достоверной разницы между модификациями дозы рифабутина. Более половины

пациентов (14 человек) умерли за время наблюдения. Авторы сообщают о том, что ведущей причиной смерти во всех случаях стало прогрессирование ВИЧ или других оппортунистических состояний, что вряд ли соответствует действительности. Другие одиннадцать пациентов к моменту публикации получали квадритерапию более 40 недель, в 6 случаях – более 50 недель. С учетом того, что часть пациентов также получали зидовудин и все имели многократные отрицательные посева крови интересно было бы проанализировать вопрос об отмене антибактериальной терапии, но это было бы значительным опережением времени. Напротив, в рамках обсуждения авторы называют неубедительной связь микобактериоза и выживаемости и рассуждают о случаях, когда выделение культуры возбудителя не требует специфической терапии.

Подтвердилась активность рифабутина и в плацебо-контролируемом протоколе (Sullam P.M., 1994) [79]. Пациенты в группе рифабутина (600 мг), помимо которого в схему были включены клофизимин и этамбутол, достоверно быстрее достигали абациллирования крови и аперексии. Остальные клинические симптомы не различались в двух группах, слабость и вовсе дольше персистировала в группе препарата.

Поворотным моментом стало выявление активности *in vivo* кларитромицина в отношении *Mycobacterium avium*. В. Dautzenberg и коллеги в 1991 году в двойном слепом, плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, включавшем лишь 15 пациентов, двое скончались на ранних сроках, в настоящее время кажется удивительным, что половина из оставшихся (первая группа) получала плацебо в течение 6 недель наблюдения, вторая группа пациентов получала кларитромицин в дозе 1000 мг [33]. Во второй фазе исследования пациентам первой группы назначен кларитромицин в сочетании с изониазидом, рифампицином, клофазамином и этамбутолом. Пациентам второй группы назначены препараты плацебо в сочетании с выше указанной комбинацией препаратов. Обращает на себя внимание, что данные чувствительности возбудителя определялись методом пропорций на плотных питательных средах для изониазида и этамбутола и методом определения минимальной

ингибирующей концентрации для рифампицина, клофазамина и кларитромицина. Малый размер выборок не позволил исследователям получить достоверные статистические различия, но безусловной была активность кларитромицина в отношении *Mycobacterium Avium*: концентрация возбудителя снижалась у всех пациентов второй группы и возрастала после отмены препарата.

В 1994 году дополнительно проведен двойной слепой, рандомизированный клинический протокол АСТГ 157 с подбором доз кларитромицина (500 мг, 1000 мг, 2000 мг) [48]. Наилучший результат медианы выживаемости (249 дней) был среди пациентов, получавших кларитромицин 500 мг × 2 раза в день, в сравнении с 215 днями в группе 1000 мг и 203 днями в группе 2000 мг. В последующем, эта дозировка стала стандартной для терапии МАК-инфекции.

Daniel P. Chin и группа авторов в 1994 году окончательно подтвердили взаимосвязь микобактериальной бактериемии с высоким риском развития летального исхода, а также показали, что выживаемость пациентов, которым назначалась антибактериальная терапия, направленная на подавление нетуберкулезных микобактерий, была достоверно выше [116].

Использование кларитромицина в качестве монотерапии приводило к развитию резистентности возбудителя к препарату и нарастанию микобактериальной бактериемии, поэтому следующим этапом было выявление наиболее эффективной комбинации для лечения заболевания (Heifets L., 1993) [71].

В период с 1992 по 1995 год 229 пациентов были включены в крупное многоцентровое исследование в США и Канаде, данные опубликованы в 1996 году Stephen D. Shafran с соавторами [100]. С одной стороны, в рамках этого протокола получены важнейшие данные: показана высокая эффективность комбинации кларитромицина, этамбутола и рифабутина, данная схема эффективнее снижала концентрации микобактерий, симптомы интоксикации по сравнению с четырехкомпонентной схемой, включавшей в себя рифампицин, этамбутол, ципрофлоксацин и клофазамин. Комбинация препаратов предотвращала развитие резистентности к кларитромицину. Кроме того,

отработана доза рифабутина с меньшим числом побочных явлений, определена большая его активность в отношении МАК, чем рифампицина. С другой стороны, использовалась нестандартная доза макролидной основы (2000 мг/сутки), а время наблюдения за пациентами составило лишь 16 недель, что несколько снижает значимость полученных данных. Авторы работы выборочно опирались на данные протокола АСТГ 157, упомянутого выше: за основу взято время стерилизации крови, а не медиана выживаемости. После окончания исследования пациенты наблюдались в амбулаторном звене, где врач совместно с пациентом мог самостоятельно определить «подходящую» схему, поэтому сведений об отдаленных прогнозах режимов не приведено.

Согласно результатам проспективного рандомизированного клинического исследования, проведенного Constance A. Benson и коллегами и опубликованного в 2003 году, наиболее эффективной также признана комбинация кларитромицина, этамбутола и рифабутина [36]. Время наблюдения за пациентами вновь было довольно коротким: 16 недель (4 месяца лечения). Успех лечения определялся по данным микробиологического ответа. В то же время, за период исследования вследствие прогрессирования микобактериоза скончалось 66 пациентов (41%). Не вполне ясно, почему результатом исследования не стал вывод о необходимости усиления терапии или расширения схем лечения. Логичным видится, к примеру, последующее сравнение эффективности комбинации С+Е+R (кларитромицин + этамбутол + рифабутин) с аналогичной схемой с добавлением четвертого препарата (активность амикацина в отношении МАК была определена гораздо раньше). По всей видимости, исследователи посчитали достаточным снижение числа пациентов с микобактериозом, достигнутого по их данным, на фоне проводимой антиретровирусной терапии и первичной профилактики. Возможно есть и другая причина: длительное время считалось, что терапия МАК-инфекции должна проводиться пожизненно у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Впрочем, это не вполне применимо к данному исследованию, так как уже в 1998 году Judith A. Aberg сообщили об успешной отмене антибактериальной терапии спустя два года лечения [30].

1.5 Выбор макролидной основы для терапии микобактериоза

Неразрешенным остается вопрос о сопоставимости эффективности различных препаратов из группы макролидов. Существует лишь несколько исследований, которые сообщают противоречивые сведения. В 1998 году издана работа Thomas T.Ward, согласно которой кларитромицин был предпочтительнее азитромицина на основании стерилизации крови к 16 неделе лечения и благоприятного клинического исхода [86]. Уже в 2000 году по данным другого многоцентрового исследования (Dunne M.), в котором проводилось сравнение терапии азитромицином в дозе 250 мг, 500 мг и кларитромицином 1000 мг, достоверного различия в смертности и снижению бактериемии (24 недели) между азитромицином 500 мг и кларитромицином 1000 мг не было получено [29]. В то же время авторы сходятся во мнении о более быстром регрессе симптомов на фоне терапии кларитромицином.

В свете изменяющегося спектра чувствительности к антибактериальным препаратам необходимо проведение дополнительных работ по сравнению эффективности того, или иного препарата.

Несмотря на то, что в рекомендациях чаще всего азитромицин выступает в качестве альтернативного препарата для лечения МАК-инфекции, в Японии, к примеру, этот препарат до сих пор не одобрен для лечения микобактериоза [92].

1.6 Обзор антибактериальных препаратов, активных в отношении МАК-инфекции

Среди прочих агентов, активных в отношении *Mycobacterium avium* принято считать клоfazимин, антибиотики из группы аминогликозидов и фторхинолонов.

Исследования активности клоfazимина проводились в 1997 году R.E. Chaisson в рамках протокола сравнения битерапии кларитромицином и этамбутолом и тритерапии кларитромицином, этамбутолом и клоfazиминoм [118]. Значимой разницы между двумя группами получено не было, а число летальных исходов, было очень высоким: 21 из 55 пациентов группы битерапии и 31 из 51 пациентов тритерапии. Исследование S. Fournier 1999 года с идентичными двумя группами и вовсе было остановлено в связи с выявленной связью клоfazимина с более высоким риском смерти. Впрочем, маленький размер выборки (34 пациента) не позволил произвести значимой статистической обработки [59]. Парадоксально, но фактически на основании этих двух исследований, в последующем, клоfazимин был удален из и так немногочисленного списка активных в отношении МАК препаратов. На основании работы Beatriz E. Ferro 2016 года, в которой вновь обсуждается высокая активность клоfazимина в отношении нетуберкулезных микобактерий, а также синергизм препарата с амикацином и кларитромицином, складывается впечатление, что решение могло быть поспешным [49].

Более широкое применение в лечении микобактериоза нашла группа аминогликозидов, описано их использование и в качестве монотерапии, и в схемах без включения макролидов. S.D. Nightingale и коллеги исследовали эффективность внутривенного введения дважды в неделю трех разных доз липосомального гентамицина в течение 4 недель у пациентов со СПИД и бактериемией [87]. Во всех трех группах наблюдалось значимое снижение колоний микобактерий в крови на 75% ($p < 0,005$) и не было зарегистрировано случаев лекарственной устойчивости изолятов. Из побочных явлений лишь в одном случае была зарегистрирована почечная недостаточность. К сожалению, исследование не получило продолжения и реальную клиническую значимость использования такого варианта лечения оценить не представляется возможным.

В исследовании Joseph Chiu, упомянутом выше, пероральный прием ципрофлоксацина, этамбутола и рифампицина сопровождался парентеральным введением амикацина в течение четырех недель. Использование данной схемы

приводило к значимому снижению концентрации микобактерий в крови, но речь идет об очень малой выборке: лишь 17 пациентов, из которых семеро выбыли из протокола в силу тех или иных побочных эффектов.

В более крупном анализе ACTG 135 пациенты с микобактериальной бактериемией получали четырехкомпонентную (рифампицин, этамбутол, ципрофлоксацин и клоfazимин) терапию на протяжении 24 недель. В половине случаев (37 пациентов) в течение первых четырех недель к терапии также добавлялся амикацин парентерально [28]. По результатам достоверных различий между двумя группами выявлено не было ни в рамках стерилизации крови на 4 и 12 неделях лечения, ни в рамках отдаленного прогноза. Средняя выживаемость составила 30 недель в обеих группах, что заставило исследователей признать отсутствие адекватной замены макролидам в лечении МАК-инфекции.

Очень важным наблюдением авторов является тот факт, что пациенты к 12 неделе терапии, несмотря на регресс симптомов интоксикации и лихорадки, не только не прибавляли в весе, но, в среднем, потеряли около 4% веса, что является показателем отсутствия полноценной эффективности схемы лечения и прогностически неблагоприятным фактором. Впрочем, в силу высокой летальности у исследователей не было возможности отследить этот аспект.

Фторхинолоны – еще одна группа препаратов, которые потенциально активны в отношении НТМБ. Следует отметить, в большинстве работ препараты данной группы являются составной частью схемы лечения, а не независимым агентом. Помимо упомянутых выше работ, где ципрофлоксацин использовался в комбинации с рифабутином, этамбутолом и/или клоfazимином, существуют публикации, указывающие на активность моксифлоксацина в отношении микобактериоза, вызванного *M. avium*.

В 2003 году Luiz E. Bernudez и соавторы в исследовании инфицированных мышей показали высокую активность препарата, которая имела больший эффект в сочетании с мефлохином и этамбутолом. Моксифлоксацин и этамбутол проявляли бактериостатический эффект, а мефлохин – бактерицидное действие [89].

В 2013 году в Южной Корее моксифлоксацин использовался для лечения пациентов с микобактериозом органов дыхания и с различным профилем устойчивости к кларитромицину (Koh W.-J., 2013) [119]. Препарат вводился в схему терапии, в среднем, через 410 дней лечения по стандартному режиму. Треть пациентов (29%, 12/41) после введения препарата достигли абациллирования в сочетании с конверсией культуры. Причем большинство пациентов, которые отреагировали клинически на терапию моксифлоксацином, имели сохранную чувствительность к кларитромицину, что противоречит фармакологическим данным об антагонизме препаратов, описанном в 2011 году Go-Eun Choi [32].

Не вполне ясной остается роль левофлоксацина в терапии МАК-инфекции. В рекомендациях европейской ассоциации СПИД (EACS) наравне с амикацином препарат указан в роли дополнительного агента к стандартной схеме в случае диссеминированной инфекции. Активность левофлоксацина, с одной стороны, подтверждена многочисленными исследованиями *in vitro* [76], с другой стороны, не имеет клинического подтверждения данными протокольных исследований, особенно, как самостоятельного агента. Напротив, в работах авторов из Японии [105], направленных на сравнение стандартного режима в сочетании с левофлоксацином и без него, эффективность стандартного режима была выше. Ограничением данной статьи являются неравные размеры групп (группа стандартного режима была значительно больше), а также факт того, что речь идет о микобактериозе органов дыхания у пациентов без ВИЧ-инфекции.

Таким образом, нерешенной проблемой для клиницистов является лечение пациентов с кларитромицин-резистентной МАК-инфекцией [68]. Не существует ни одного протокольного исследования посвященного этому аспекту. Исследования на животных моделях показывают, что сочетание фторхинолонов и этамбутола обладает синергетической активностью против МАК и, следовательно, может быть полезным. Возможно добавление амикацина, что также является сложной задачей с учетом токсического эффекта и парентерального пути введения препарата.

В то же время практика лечения микобактериоза у пациентов без ВИЧ-инфекции опровергает и эти предположения. Группа врачей из Японии в 2016 году (Tsukasa Kadota) при обнаружении резистентности к кларитромицину добавляла к лечению фторхинолоны (моксифлоксацин или левофлоксацин) или аминогликозиды, что по данным авторов никак не влияло на отдаленный прогноз, абациллирование и конверсию культуры [38].

Из многочисленных работ также очевидно, что корреляция чувствительности *in vitro* и *in vivo* микобактерий к препаратам сильно разнится. Принципиально различают природную резистентность возбудителя (внутриклеточное макрофагальное расположение возбудителя, действие клеточной стенки возбудителя в отношении антибиотиков) и приобретенную, последняя определяет необходимость использования минимум двух активных препаратов. Абсолютно достоверным признают только определение минимальной ингибирующей концентрации кларитромицина. Смена макролидов при формировании резистентности не имеет никакого смысла в силу перекрестной устойчивости препаратов [104].

Перспективным выглядит использование линезолида и бедаквилина в случае выявления резистентности к макролидам или отсутствия эффекта на фоне терапии по стандартному режиму, успешное применение первого зафиксировано в описании отдельных клинических случаев [113], второго – пока только по данным активности *in vitro* [40, 77].

1.7 Определение лекарственной чувствительности возбудителя

Если в мировой литературе публикации по микобактериозу в качестве оппортунистического состояния при ВИЧ-инфекции, начиная с 2004-2005 годов, становятся единичными, то в Российской Федерации, напротив, особенное внимание этой проблеме уделяется, начиная с 2010-х. Эта корреляция

объясняется эпидемиологической обстановкой: в РФ наблюдается рост выявления микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями у людей, живущих с ВИЧ [16].

Большой проблемой в РФ является отсутствие единых стандартов определения лекарственной чувствительности возбудителей. Нередко в практике используются метод абсолютных концентраций и пропорций, постановка которых осуществляется после посева биологического материала на плотные и жидкие среды. Вероятно, также по аналогии с фтизиатрической практикой, особенно в свете того, что в России вплоть до 2008 года микобактериоз относился к деятельности противотуберкулезных диспансеров.

На основе данных чувствительности, полученных посевом на жидкие и плотные среды, строят схемы лечения в своих работах Л.Д. Гунтупова с соавторами (2011 год) [12] и А.Э. Эргешов (2016 год) [11]. В обоих случаях авторы сообщают о положительной динамике микобактериоза органов дыхания на фоне подбора схемы по данным лекарственной чувствительности, однако, помимо противотуберкулезных препаратов резерва во всех случаях в схему лечения пациентов включались макролиды, что может объяснять определенный процент успешной терапии.

Несмотря на то, что с 2015 года публикуются работы о необходимости определения минимальной ингибирующей концентрации антибиотиков [1, 8, 13], специфичных в лечении микобактериоза, до сих пор не существует и адекватной лабораторной базы для повсеместного выполнения данного вида исследования.

1.8 Сроки лечения, критерии остановки терапии

Сроки лечения инфекции и критерии остановки терапии, впрочем, как и критерии эффективности терапии – вопрос, который крайне скудно освещен в мировой и отечественной литературе. Рекомендации Европейской Ассоциации

СПИД (EACS, 2018) предполагают 12-месячный курс лечения микобактериоза с переходом на вторичную профилактику. В то время, как по рекомендациям ассоциации США (2019) отмена терапии осуществляется не только на основании курса лечения в один год, но и при отсутствии симптомов МАК и сохранении уровня CD4-лимфоцитов на фоне АРВТ более 100 кл/мкл в течение 6 месяцев.

Схожие сведения приводятся в обзорной работе Petros C. Karakousis, Richard D. Moore, и Richard E. Chaisson 2004 года с одним отличием: уровень CD4-лимфоцитов должен сохраняться более 100 кл/мкл на протяжении 3-х месяцев [82].

В свете столь длительного курса лечения в сочетании с большим количеством побочных действий препаратов и отсутствием четких стандартов ключевую роль может сыграть выделение прогностических факторов и регламентирование критериев эффективности проводимого лечения.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика исследуемой группы

Для решения поставленных задач проведено ретро- и проспективное многоцентровое исследование с обследованием пациентов с ВИЧ-инфекцией и бактериологически подтвержденным микобактериозом (n=114), проходивших лечение в стационаре Центра СПИД Санкт-Петербурга, 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:

а) частота выявления НТМБ методом посева: посева на жидкие (ВАСТЕС MGIT 960) и плотные среды (плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена):

- микобактериозная бактериемия;
- структура биологического материала, из которого выделен возбудитель;

б) данные лабораторных обследований:

- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови (щелочная фосфатаза, ГГТ, АЛТ, АСТ, общий белок, креатинин, мочевины, глюкоза, амилаза, ЛДГ, СРБ);
- общий анализ мочи;
- абсолютный и относительный уровень CD4-лимфоцитов, вирусная нагрузка ВИЧ;

с) данные методов лучевой и инструментальной диагностики:

- рентгенография грудной клетки в динамике;
- МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости в динамике;
- УЗИ органов брюшной полости в динамике;
- фибробронхоскопия в динамике;

д) данные гистологического исследования (в случае выполнения биопсии) и данные аутопсии в случае наступления летального исхода;

е) анамнестические сведения (возраст, пол, социальный статус, путь передачи ВИЧ-инфекции, другие СПИД-маркерные заболевания, сопутствующие хронические заболевания, прием АРВТ, перерывы в приеме терапии);

ф) в ходе динамического наблюдения за пациентами проводилась оценка изменения основных клинических показателей (температурная реакция, вес, жалобы пациентов) и лабораторно-инструментальных исследований

(УЗИ органов брюшной полости, обзорная рентгенография ОГК и КТ ОГК, динамика прекращения бактериовыделения) в течение курса терапии микобактериоза. По окончании курса терапии проведено динамическое наблюдение в течение $23,2 \pm 2,2$ месяцев для оценки отдаленных результатов лечения, определения рисков рецидива.

2.2 Инструментальные методы диагностики микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией

Сроки постановки диагноза микобактериоза тесно взаимосвязаны с культуральным подтверждением и нередко бывают пролонгированными, что определяет большую значимость не только выявления основных клинических проявлений, но и определения стандартных скрининговых инструментальных методов обследования пациентов с подозрением на МАК-инфекцию, а также базовых дифференциально-диагностических критериев (рентгенологических, ультразвуковых или эндоскопических).

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, где за

«золотой стандарт» взята компьютерная томография и истинно положительным результат считался в случае выявления лимфаденопатии при КТ.

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 37,7% (43) пациентов 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.

2.3 Материал патогистологического исследования

До сих пор нерешенным остается вопрос: правомочна ли постановка диагноза «микобактериоз» на основании гистологического исследования материала больного или в клинической практике допустимо лишь выделение характерных морфологических изменений. С целью решения данной задачи

проведено сопоставление морфологической картины с клиническими проявлениями у пациентов с бактериологически верифицированным микобактериозом.

Данные гистологического исследования имелись у 63 (55,3%) больных исследуемой группы: в 25 случаях (39,7%) она выполнялась в рамках обследования: биопсия периферического лимфатического узла у 5 (20%) пациентов, лапароскопическая или лапаротомическая биопсия внутрибрюшных лимфатических узлов у 12 (48%) больных, биоптат бронха – у 5 (20%) пациентов, пункция абсцесса плече-лопаточного сочленения – 1 (4%). Еще в двух случаях (8%) проводилось морфологическое исследование интраоперационного материала: гистологическое исследование ткани легкого после лобэктомии и анализ содержимого вскрытого абсцесса забрюшинного пространства.

У 38 пациентов проведен анализ аутопсийных исследований. В подавляющем большинстве случаев (34 пациента, 89,4%) летальный исход наступил вследствие прогрессирования микобактериоза. В ходе исследования проведен анализ локализаций патологического процесса. Анализ аутопсийных находок сопоставлялся с данными прижизненных клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования.

2.4 Критерии эффективности лечения микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией

За «стандарт» эмпирического режима терапии в соответствии с рекомендациями Европейского клинического общества СПИДа (EACS, 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).

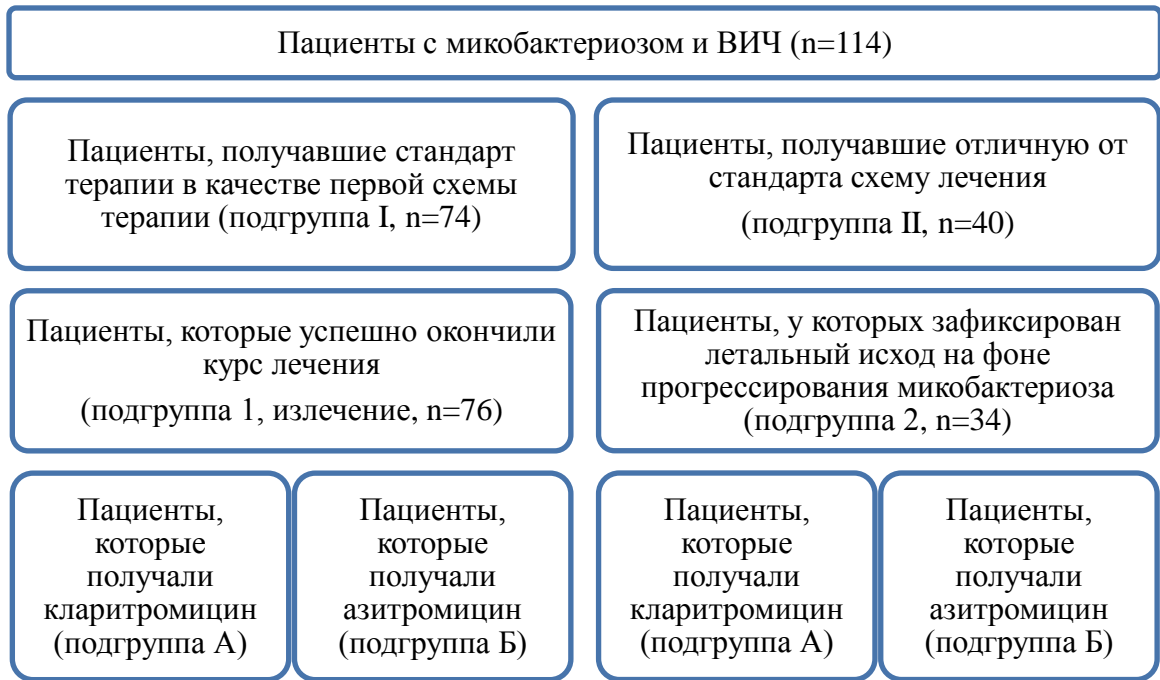


Рисунок 1. Алгоритм анализа аспектов эффективности терапии микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

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 клинико-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.

2.5 Синдром восстановления иммунитета у пациентов с ВИЧ и микобактериозом

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 пациентов (52,6%): 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.

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).

Глава 3

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МИКОБАКТЕРИОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

3.1 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 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).

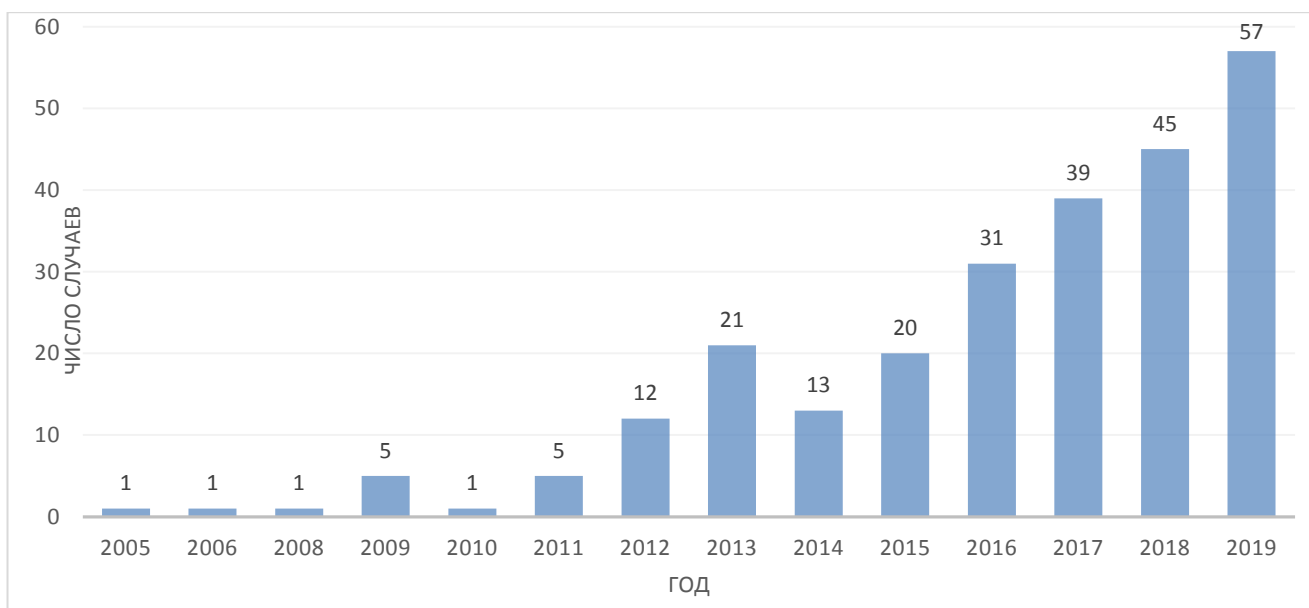


Рисунок 2. Динамика выявления микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Клинической инфекционной больнице имени С.П. Боткина с 2005 по 2019 годы

В результате проведенного анализа 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. Зафиксирован прирост показателя заболеваемости с 0,38 в 2015 году до 0,95 в 2019 году, средний прирост за последние 5 лет составил 20% (рисунок 3).

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

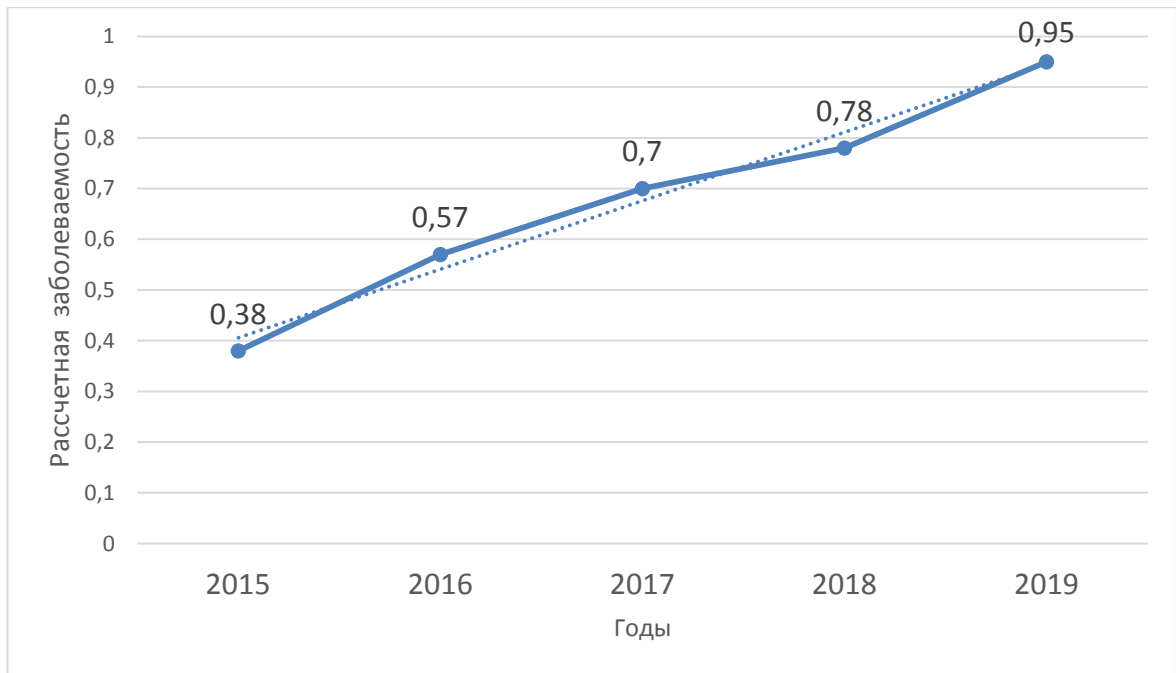


Рисунок 3. Заболеваемость микобактериозом в популяции людей, живущих с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге за период с 2015 по 2019 годы, на 100 тыс. ВИЧ-инфицированных

Распределение сроков установления диагноза пациентам по годам имело идентичное графическое выражение (рисунок 4). Так, в период с 2005 по 2011 год регистрировались единичные случаи культурального подтверждения микобактериоза с последующим назначением специфического лечения у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Начиная с 2012 года, число таких пациентов возрастает более, чем в два раза (прирост 150%), с последующим увеличением числа таких пациентов (средний прирост 36%). Максимальное число пациентов включено в исследование в 2017 году (24 пациента), что позволяло произвести отсроченное наблюдение за пациентами после окончания курса их лечения.

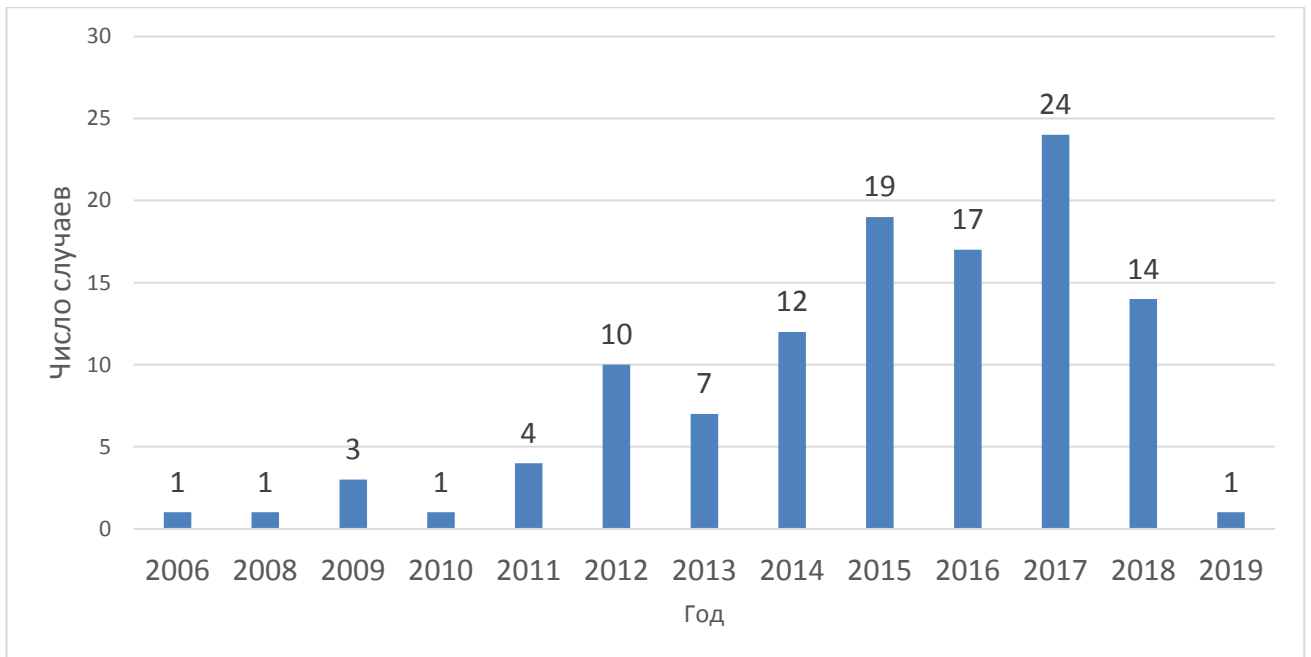


Рисунок 4. Распределение включенных в исследование случаев микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией по годам

При анализе спектра возбудителей патологического процесса (рисунок 5), 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 – 9%). Коинфекция НТМ и *M. tuberculosis* была зафиксирована в 2% случаев.

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

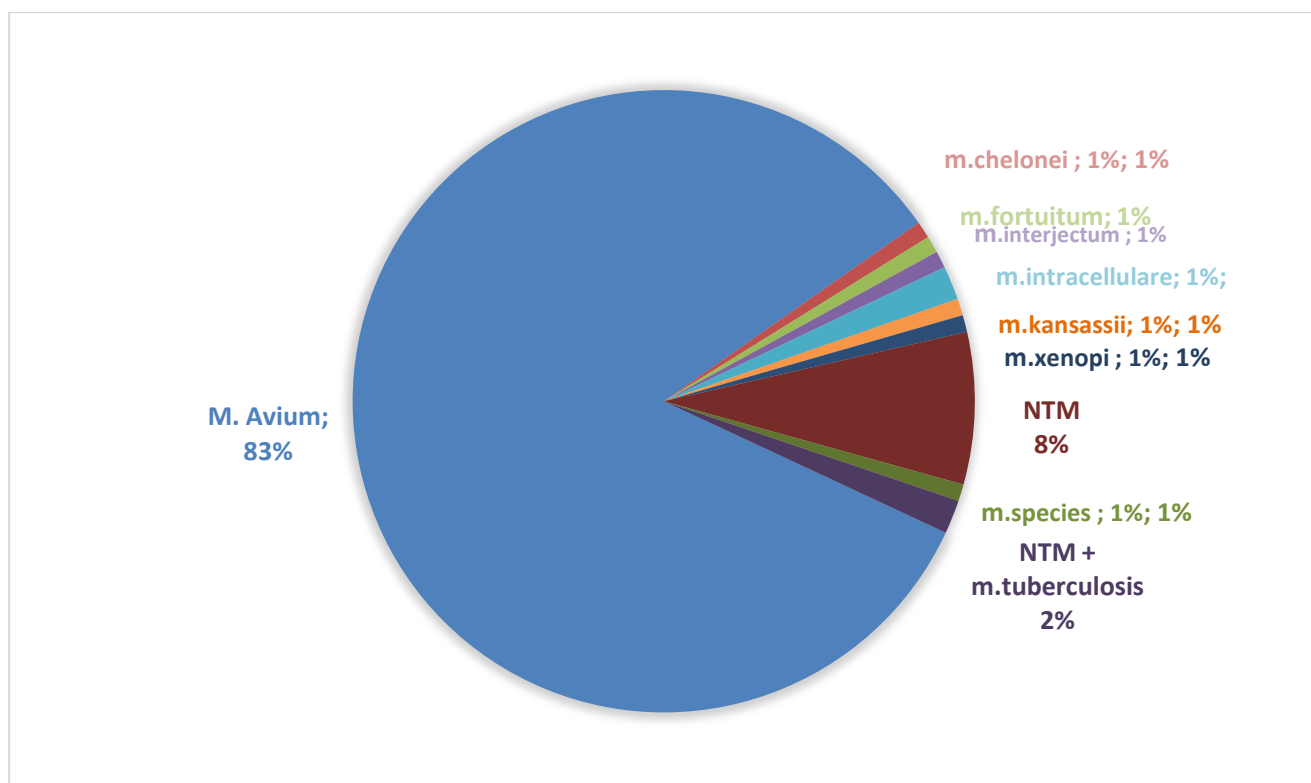


Рисунок 5. Распределение нетуберкулезных микобактерий в выборке пациентов с ВИЧ-инфекцией и микобактериозом за период с 2005 по 2019 годы

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.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	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 виток 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.

3.2 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 36 (31,6%) заявляли об осознанной ремиссии.

Пенитенциарный анамнез имели 11 (9,6%) человек, туберкулез в анамнезе был перенесен у четверых (3,5%). Практически половина (53 пациента, 46,5%) была коинфицирована вирусным гепатитом С.

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%; 29 человек) знали о положительном ВИЧ-статусе более 10 лет, практически половина (42,9%; 49) знали об инфицированности ВИЧ более 5 лет. СПИД-маркерные заболевания в анамнезе имело 12 (11%) человек. Впервые узнали о ВИЧ-позитивном 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. У 26 человек (22,8%) заболевание развилось в рамках синдрома иммунной реконституции по типу разоблачения на фоне начала противовирусной терапии, в среднем, через $2,0 \pm 0,2$ месяца от ее старта.

Для определения стадии ВИЧ-инфекции была использована Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции В.И. Покровского, в соответствии с которой 2Б стадия ВИЧ-инфекции до момента постановки диагноза «микобактериоз» определялась у одного (0,9%) больного, 4А – у трех (2,6%) больных, 4Б – у 27 (23,7%) больных, 4В – у 83 (72,8%) больных исследуемой группы.

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

3.3 Структура клинических форм микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией, клинико-лабораторная характеристика

В структуре микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией наиболее часто регистрировались генерализованные формы заболевания (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 – (79 пациентов, 69,2%), мезентериальные лимфатические узлы – 80 (70,2%), забрюшинные лимфатические узлы – 73 (64,0%) пациента. Поражение периферических лимфатических узлов наблюдалось у 25 пациентов (21,9%), почек – у 15 (13,2%), селезенки – у 27 (23,7%), печени – у 9 (7,9%), кишечника – у 26 (22,8%), поражение мозговых оболочек – у 3 (2,6%), перикарда – у 5 (4,4%), брюшины – у 8 (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%). У двоих пациентов нетуберкулезные микобактерии выделялись из абсцессов плече-лопаточного сочленения (*m. kansasii*) и абсцесса забрюшинного пространства в поясничной области (*m. avium*), еще у одного пациента определялись признаки вовлечения в патологический процесс поясничной мышцы слева.

Анамнестически у пациентов с микобактериозом и ВИЧ-инфекцией ухудшение состояния в 64% случаев (73 человека) развивалось на протяжении двух и более месяцев к моменту первичного обращения за медицинской помощью (средний срок $3,0 \pm 1,2$ месяца).

Наиболее частыми симптомами (таблица 2) у пациентов исследуемой группы были лихорадка (98%), которая носила субфебрильный характер, и слабость (95,6%). Практически у половины пациентов развитие симптоматики сопровождалось кашлем (43,9%), который 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 сопровождались потерей веса более 10 килограмм.

Таблица 2. Характеристика клинических проявлений микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией (n=114)

Симптом	Число случаев	Процент
Лихорадка	112	98,0%
Астенизация	109	95,6%
Сухой кашель	50	43,9%
Диарея	37	32,5%
Потеря веса	31	27,1%
Боли в животе	22	19,3%
Увеличение периферических лимфатических узлов	6	5,2%
Рвота	5	4,0%
Угнетение/помутнение сознания	2	1,8%
Подкожные гнойники	1	0,9%

Ведущим источником культурального подтверждения диагноза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и микобактериозом (n=114) стал материал верхних дыхательных путей: посевы мокроты в 63 случаях (55,2%) и промывных вод бронхов в 20 случаях (17,5%). Важным инструментом верификации диагноза были посевы крови пациентов – выделение нетуберкулезных микобактерий у 30 пациентов (26,3%). Среди прочих источников выделения возбудителя выделялись: пунктаты лимфатических узлов – 13; 11,4%, операционный материал – 3; 2,6%, пунктаты костного мозга – 3; 2,6%, биоптат бронха – 1; 0,9%, спинномозговая жидкость – 1; 0,9%, моча – 2; 1,8%, плевральная жидкость – 1; 0,9%. При микобактериозе кал нередко является первой средой, в которой обнаруживаются возбудители, при этом выполнение посева кала сопряжено с большим процентом неудачи из-за роста неспецифической флоры и длительности культивирования на плотных средах. Бактериоскопически кислотоустойчивые

микобактерии определялись в анализах кала 45 больных (39,4%), процент выделения НТМБ в кале составил 4,3% (5 посевов). Полученные данные несколько отличаются от зарубежных публикаций, где акцент диагностики МАС-инфекции делается на посевах крови и анализах пунктатов костного мозга.

С целью анализа исходных лабораторных показателей в группе пациентов с микобактериозом и ВИЧ-инфекцией рассмотрены показатели клинического анализа крови, основные биохимические показатели, а также иммунный статус пациентов и количественное определение вирусной нагрузки ВИЧ.

В гемограмме обращала на себя внимание анемия средней степени тяжести: средний уровень гемоглобина: $95,5 \pm 2,1$ г/л, уровень гемоглобина отличался от нормы у 93 пациентов (81,6%), гематокрит $29,2 \pm 0,8\%$, эритроциты $3,3 \pm 0,7 \times 10^{12}$ /л. Средние показатели уровня лейкоцитов ($5,7 \pm 0,3 \times 10^9$ /л) и тромбоцитов ($192 \pm 11 \times 10^9$ /л) у пациентов данной выборки не имели отклонений от нормы.

В биохимической панели определялось повышение холестатических ферментов (средний уровень щелочной фосфатазы $156,8 \pm 28,0$ Ед/л, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) $135,7 \pm 22,7$ Ед/л), а также отклонение от нормы уровня С-реактивного белка ($52,2 \pm 10,9$ Ед/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ($324,8 \pm 22,9$ Е/л). Выявлено незначительное повышение уровня печеночных показателей АСТ ($54,6 \pm 4,6$ Ед/л), АЛТ ($34,4 \pm 4,0$ Ед/л). Почечные ферменты не претерпели изменений (креатинин $67 \pm 0,5$ мкмоль/л, мочевины $4,7 \pm 0,4$ ммоль/л).

В общем анализе мочи средние показатели удельного веса не имели отклонений от нормы ($1017,0 \pm 1,0$). При анализе средних показателей определялась невысокая протеинурия ($0,15 \pm 0,02$ г/л), в анализе мочевого осадка – микрогематурия ($1,6 \pm 0,5$ эритроцита в поле зрения) и цилиндрурия ($0,4 \pm 0,07$ цилиндра в поле зрения).

При оценке иммунного статуса выборки средний уровень CD4-лимфоцитов составлял $29,6 \pm 4,3$ кл/мкл, помимо того, обращал на себя внимание высокий уровень вирусной нагрузки ВИЧ: $1\ 053\ 718 \pm 195\ 145$ копий/мл.

Таким образом, пациенты с ВИЧ-инфекцией и микобактериозом, вызванным нетуберкулезными микобактериями, – это группа тяжело больных

с глубоким иммунодефицитом, характеризуются развитием преимущественно генерализованной формы патологического процесса с большим числом различных этиологических агентов и с вовлечением практически всех органов и систем. 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.

Клиника болезни может развиваться на протяжении нескольких месяцев, подразумевает возникновение стойкого субфебрилитета, нередко включает в себя потерю веса, может сопровождаться симптоматикой со стороны органов дыхания и присоединением диспептической симптоматики. Культуральная верификация диагноза основывается на посевах материала верхних дыхательных путей и гемокультурах. Лабораторно у больных с данной патологией определяется выраженное снижение иммунного статуса, высокая вирусная нагрузка ВИЧ в сочетании с анемией средней степени тяжести, повышением холестатических ферментов и острофазных белков, а также реактивными изменениями в общем анализе мочи.

3.4 Инструментальная диагностика микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

В рамках обследования подавляющему большинству пациентов (113, 99%) выполнялась рентгенография органов грудной клетки. Чуть менее, чем в половине случаев (45, 39,5%) патологии при исследовании не выявлялось. У 30 пациентов (26,3%) определялось расширение средостения, у восьми (7,0%) описывались сгущение и деформация легочного рисунка, в одном случае (0,9%) был выявлен малый гидроторакс. Диссеминация в легочной ткани зарегистрирована у восьми

человек (7,0%), инфильтрация – у 20 пациентов (17,5%). Деструкция легочной ткани была выявлена только у одного пациента (0,9%).

Компьютерная томография органов грудной клетки выполнена 61 пациенту. В четверти случаев патологических изменений при проведении МСКТ не выявлено (14 пациентов; 22,9%), в 77,1% случаев выявлены следующие патологические изменения: увеличение внутригрудных лимфатических узлов (33; 54%), в двух случаях с признаками абсцедирования, интерстициальные изменения с мелкими очагами (11; 18,0%), синдром инфильтрата (17; 27,8%), синдром деструкции (4; 6,5%), изменения по типу матового стекла (4; 6,5%). Еще в четырех случаях (6,5%) выявлен выпот в полость перикарда.

При сравнении выявленных изменений при двух методах исследования (таблица 3) показано, что информативность компьютерной томографии была достоверно выше в рамках выявления наличия у пациентов внутригрудной лимфаденопатии ($p < 0,05$).

Таблица 3. 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 (таблица 4) рентгенографии в аспекте выявления внутригрудной лимфаденопатии, где за «золотой стандарт» взята

компьютерная томография и истинно положительным результат считался в случае выявления лимфаденопатии при КТ.

Таблица 4. Расчет чувствительности и специфичности рентгенографии органов грудной клетки в аспекте выявления внутригрудной лимфаденопатии при микобактериозе у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Данные обзорной рентгенографии органов грудной клетки	Есть увеличение ВГЛУ (подтверждение КТ)	Нет увеличения ВГЛУ (подтверждение КТ)
Расширение средостения	A=12	C=1
Отсутствие гиперплазии внутригрудных л\у	B=21	D=27
Всего:	33	28

Таким образом, по результатам анализа получено, что 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%). Мезентериальная лимфаденопатия определялась у 43 человек (40,2%), перипортальная лимфаденопатия у 13 человек (12,1%). Остальные исследования, в основном, давали информацию о неспецифических изменениях таких, как: спленомегалия (48; 42,1%) или расширение воротной вены (8; 7,5%).

КТ органов брюшной полости выполнялась у 43 пациентов (37,7%). У подавляющего большинства (38; 88,4%) выявлена внутрибрюшная и забрюшинная лимфаденопатия, у троих (7,0%) – изолированно внутрибрюшная лимфаденопатия. Еще у одного пациента (2,3%) выявлена портальная гипертензия в сочетании с гепатоспленомегалией. Выявляемая при первичном обследовании пациентов патология лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства носила следующие характеристики: увеличение размеров

лимфатических узлов (28; 68,3%), формирование конгломератов (8; 19,5%), абсцедирование (5; 12,2%). Во всех случаях, когда использовалось контрастное усиление (25, 56,8%), в лимфатических узлах определялось накопление контрастного вещества.

Проведен анализ чувствительности и специфичности метода ультразвуковой диагностики в рамках выявления внутрибрюшной лимфаденопатии при микобактериозе у пациентов с ВИЧ-инфекцией (таблица 5).

Таблица 5. Расчет чувствительности и специфичности УЗИ органов брюшной полости в аспекте выявления внутрибрюшной/забрюшинной лимфаденопатии при микобактериозе у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Данные УЗИ	Увеличение ВБЛУ/забрюшинных (подтверждение КТ)	Нет увеличения ВБЛУ (подтверждение КТ)
Увеличение внутрибрюшных л/у	A=22	C=1
Отсутствие гиперплазии внутрибрюшных л\у	B=19	D=1
Всего:	41	2

В результате анализа чувствительность метода УЗИ составила 53,6%, а специфичность – 50%.

Сопоставлены данные патоморфологического исследования с данными инструментальной диагностики: изменения мезентериальных лимфатических узлов выявлены у 36 пациентов (78,3%), кому выполнялось прижизненное или посмертное гистологическое исследование, из них внутрибрюшная лимфаденопатия при ультразвуковом исследовании выявлена у 20 пациентов (55%), а по данным компьютерной томографии достоверно чаще – у 34 пациентов (94%) ($p < 0,05$).

Изменения структуры забрюшинных лимфатических узлов, выявленные у 21 пациента (55,3%) при патоморфологическом исследовании, методом УЗИ не визуализировались, по данным КТ – определены у 15 пациентов (71,4%).

У части пациентов при патоморфологическом исследовании определялись микобактериозное поражение печени (6 пациентов; 16%) и селезенки (16 пациентов; 42,1%). При этом структурные изменения данных органов прижизненно методом ультразвуковой диагностики и компьютерной томографии не регистрировались.

При анализе эндоскопической картины бронхиального дерева у пациентов с микобактериозом и ВИЧ-инфекцией (58 исследований) патологические изменения определялись у 87,9% (51 случай): неспецифический эндобронхит у половины пациентов (29; 50,0%), рубцовая деформация в 12 случаях (20,7%), инфильтративно-язвенный процесс – у одного больного (1,7%), бронходулярные свищи – у троих (5,2%), инфильтрация в сочетании со свищевым процессом – у двоих (3,4%). Важно отметить, что еще у четырех пациентов (6,9%) зафиксировано сдавление бронхов извне гиперплазированными внутригрудными лимфатическими узлами.

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, так и неспецифической пневмонической инфильтрацией. Обращает на себя внимание большая доля выявляемых патологических изменений при выполнении фибробронхоскопии, что определяет необходимость включения данного вида исследования в стандарт обследования данной группы пациентов.

3.5 Сравнительная характеристика генерализованной и локализованной форм микобактериоза при ВИЧ-инфекции

Для пациентов с генерализованной формой микобактериоза (87 человек) и локализованной формой заболевания (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 сопровождалась потерей веса (таблица 6).

Таблица 6. Ведущий симптомокомплекс в различных группах патологического процесса

Симптом	Генерализованная форма, абс. число/процент		Локализованная форма, абс. число/процент		Т-критерий (p)
	абс.	%	абс.	%	
Лихорадка	85	98,0	27	100,0	p=0,16
Астенизация	84	96,5	25	92,6	p=0,47
Кашель	34	39,0	16	59,2	p=0,07
Потеря веса	30	34,5	1	3,7	p<0,05
Абдоминальная симптоматика (диарея, боли в животе)	36	41,4	1	3,7	p<0,05

Таким образом, пациенты с локализованной формой процесса достоверно реже сообщали о развитии абдоминальной симптоматики, а также о значимой

потере в весе в рамках прогрессирования болезни. Кашель сопровождал развитие болезни у пациентов с респираторным микобактериозом чаще в процентном соотношении, в то же время достоверного различия получено не было ($p=0,07$).

При сопоставлении лабораторных показателей в двух группах (таблица 7) обращали на себя внимание различие уровня CD4-лимфоцитов пациентов $52,8 \pm 12,2$ клеток/мкл в группе локализованного микобактериоза против $23,2 \pm 4,1$ кл/мкл у пациентов с диссеминированными формами ($p < 0,05$), а также уровня гемоглобина: $108,9 \pm 3,5$ г/л против $91,5 \pm 2,4$ г/л ($p < 0,05$).

Таблица 7. Лабораторные показатели пациентов с генерализованной и локализованной формами микобактериоза

Показатель	Генерализованная форма	Локализованная форма	T-критерий (p)
CD4 лимфоциты, кл/мкл	$23,2 \pm 4,1$	$52,8 \pm 12,2$	$p < 0,05$
Гемоглобин (г/л)	$91,5 \pm 2,4$	$108,9 \pm 3,5$	$p < 0,05$
Гематокрит (%)	$28,1 \pm 0,8$	$33,5 \pm 1,6$	$p = 0,12$
ГГТП (Ед/л)	$118,7 \pm 19,7$	$201,7 \pm 80,2$	$p = 0,33$
ЩФ (Ед/л)	$170,8 \pm 33,9$	$95,2 \pm 18,1$	$p = 0,05$
СРБ (Ед/л)	$54,5 \pm 10,7$	$44,7 \pm 32,7$	$p = 0,78$
ЛДГ (Е/л)	$312,8 \pm 25,5$	$363,6 \pm 52,1$	$p = 0,39$

Проведен корреляционный анализ уровня CD4-лимфоцитов и генерализации процесса методом Спирмена, в результате которого уровень ρ составил – 0,248, $p = 0,009$, $n = 114$; получена статистически значимая корреляция более низких показателей уровня CD4-лимфоцитов с развитием генерализованной формы микобактериоза.

Таким образом, глубокий иммунодефицит был ассоциирован с патологическим процессом с множественными локализациями, а развитие

локализованной формы – с более высокими показателями уровня CD4-лимфоцитов (статистически значимая корреляция уровня CD4-лимфоцитов и развития генерализованной формы патологии). Для пациентов с генерализованной формой микобактериоза характерна анемия средней и тяжелой степени. Уровень щелочной фосфатазы был 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.

3.6 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 ($n=18$).

В группе пациентов с микобактериозом, вызванным *M. Avium*, ($n=96$) распределение по полу было практически равным: мужчины – 56% (54 пациента), женщины – 44% (42 пациента). Средний возраст составил 35 лет, с распределением от 20 до 61 года. Имело постоянное место работы 37,5% (36 случаев). В данной группе преобладал половой путь инфицирования ВИЧ – 67,7% (65 человек). При этом активно употребляло психоактивные вещества на момент госпитализации лишь 3 человека (3,1%), а 28 (29,2%) сообщало об осознанной ремиссии.

Пенитенциарный анамнез имело 7 (7,3%) человек, туберкулез в анамнезе был перенесен у троих (3,1%). Коинфицировано вирусным гепатитом – 42 (43,8%) пациента.

Четверть больных (24 человека, 25%) знали о положительном ВИЧ-статусе более 10 лет. СПИД-маркерные заболевания в анамнезе имело 10 (10,4%) человек. Треть (33 человек, 34,4%) впервые узнали о ВИЧ-позитивном статусе на момент выявления микобактериоза.

В 65 случаях (67,7%) антиретровирусная терапия никогда не назначалась, в 9 случаях (9,4%) пациенты ранее имели опыт приема АРВТ, но самостоятельно прерывали лечение. На момент выявления микобактериоза АРВТ получало 22 (22,9%) пациентов.

Клинически генерализованная форма микобактериоза зафиксирована в 72 случаях (75,0%), локализованная форма – в 24 случаях (25,0%). Наиболее частыми локализациями процесса были: внутригрудные лимфатические узлы – 67 (69,8%) пациентов, мезентериальные лимфатические узлы – 68 (70,8%), забрюшинные лимфатические узлы – 63 (65,6%) пациента. Поражение периферических лимфатических узлов наблюдалось у 20 пациентов (20,8%), почек – у 13 (13,5%), селезенки – у 23 (24,0%), печени – у 9 (9,3%), кишечника – у 25 (26,0%), поражение мозговых оболочек – у 3 (3,1%), перикарда – у 5 (5,2%), брюшины – у 8 (8,3%).

Средний уровень CD4-лимфоцитов для пациентов с МАК-инфекцией составил $29,8 \pm 4,6$ клеток/мкл, средний уровень гемоглобина – $95,6 \pm 2,3$ г/л. При сравнении показателей у пациентов с локализованной и генерализованной формами данной подгруппы: уровень CD4-лимфоцитов у пациентов с респираторным микобактериозом составлял $57,1 \pm 13,0$ кл/мкл против $21,5 \pm 4,2$ кл/мкл у пациентов с генерализованной формой ($p=0,01$), показатели гемоглобина: $108,0 \pm 3,7$ г/л против $91,8 \pm 2,7$ г/л ($p<0,05$).

В группе прочих микобактериозов (18 случаев, рисунок 6) средний возраст составил 36 лет, с распределением от 26 до 48 лет. Гемоконтактный путь инфицирования зарегистрирован в половине случаев – 9 пациентов (50,0%), о пребывании в местах лишения свободы в анамнезе сообщало 4 пациента (22,2%). Практически половина пациентов имели опыт приема АРВТ (8; 44,4%), из них

пять пациентов (27,8%) самостоятельно ранее прерывали лечение. На момент выявления микобактериоза АРВТ получало трое (16,7%) больных.

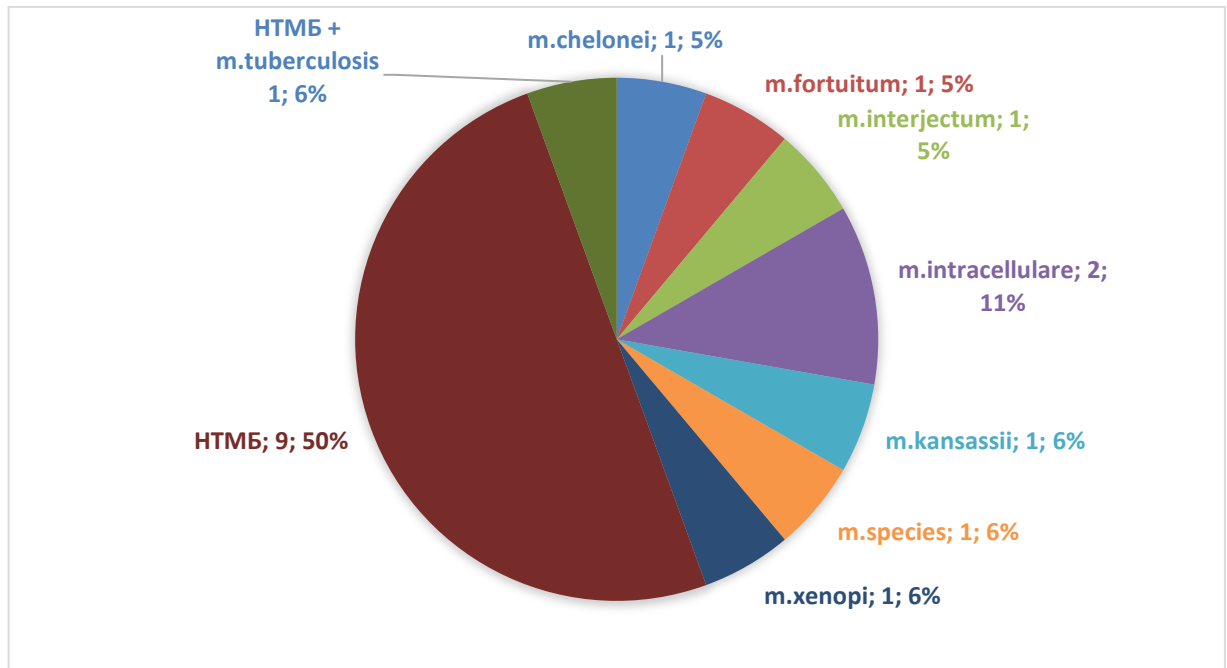


Рисунок 6. Распределение микобактерий по этиологическому признаку в подгруппе «прочих микобактериозов»

Генерализованная форма процесса развивалась в 15 (83,3%) случаях. Поражение внутригрудных лимфатических узлов – у 12 (66,7%) пациентов, периферических лимфатических узлов зафиксировано у 5 (27,8%) пациентов, мезентериальных и забрюшинных лимфатических узлов – у 12 (66,7%), селезенки – 4 случая (22,3%), в одном случае – включение в патологический процесс кишечника (5,6%). У пациента с увеличением внутригрудных и периферических лимфатических узлов возбудитель (*M. kansassii*) выделен методом полимеразной цепной реакции из гнойника плече-лопаточного сочленения.

Средний уровень CD4-лимфоцитов в выборке прочих микобактериозов составил $28,7 \pm 11,2$ клеток/мкл, уровень гемоглобина в выборке – $94,7 \pm 5,6$ г/л. При сопоставлении данных показателей с выборкой пациентов с микобактериозом, вызванным *M. Avium*, статистически значимой разницы получено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, характерными чертами пациентов с МАК-инфекцией были сохраненный социальный статус, половой путь инфицирования, лабораторно – глубокий иммунодефицит, анемия средней степени. Развитие локализованных форм было ассоциировано с более высокими значениями уровня CD4-лимфоцитов.

Распределение по возрасту и полу в двух подгруппах не имело достоверных отличий (таблица 8).

Таблица 8. Сравнительная характеристика выделенных подгрупп

Показатели	МАК-инфекция (n=96) Абсолютное число/процент		Прочие НТМБ (n=18) Абсолютное число/процент		Т-критерий (p)
	абс.	%	абс.	%	
Пол:					
Мужской	42	44,0	9	50,0	>0,05
Женский	54	56,0	9	50,0	
Путь инфицирования ВИЧ:					
Половой	65	67,7	9	50,0	p=0,18
Гемоконтактный	31	32,3	9	50,0	
Пенитенциарный анамнез	7	7,3	4	22,2	p=0,16
Трудоустроены	36	37,5	6	33,3	p=0,74
Прием АРВТ при выявлении микобактериоза	22	22,9	3	16,7	p=0,5
Генерализованная форма	72	75,0	15	83,3	p=0,4
Поражение кишечника	25	26	1	5,6	p<0,05

Пациенты из группы прочих микобактериозов отличались по пути передачи ВИЧ-инфекции (p=0,18), чаще имели пенитенциарный анамнез (p=0,16).

Достоверных отличий по лабораторным признакам между двумя подгруппами получено не было. В группе прочих нетуберкулезных микобактерий достоверно реже фиксировалось вовлечение в патологический процесс кишечника ($p < 0,05$), что может коррелировать с патогенезом МАК-инфекции: главенствующая роль в развитии микобактериоза, вызванного *M. Avium*, по литературным данным [51] отдается пенетрации возбудителя через энтероциты (и/или через М-клетки) с последующей колонизацией кишечника в то время, как верхние дыхательные пути считаются менее значимым путем проникновения патогена.

Глава 4

АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ МИКОБАКТЕРИОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

4.1 Стартовая схема лечения

Вследствие сложности дифференциальной диагностики на этапе до культуральной верификации диагноза, абсолютное большинство пациентов (99 человек, 86,9%) получали противотуберкулезную терапию до начала специфической антибактериальной терапии. Пациентам после бактериоскопического обнаружения кислотоустойчивых микобактерий в материале назначался «третий режим» химиотерапии туберкулеза, включавший в себя рифампицин, этамбутол, пипразинамид и изониазид. Сроки применения ПТТ, в среднем, составили $2,2 \pm 0,2$ мес. За время проведения противотуберкулезной терапии у 28 (28,2%) пациентов наблюдалось клиническое, а в 9,0% случаев (9 пациентов) клинико-рентгенологическое улучшение в виде снижения уровня лихорадки и уменьшения астенизации.

Несмотря на выделение возбудителя определение чувствительности к антибиотикам выполнено только у четверых пациентов (3,5%), так как выполнение теста с определением минимальной ингибирующей концентрации антибиотиков не введено в стандарт обследования пациентов с микобактериозом, вызванного нетуберкулезными микобактериями у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Таким образом, нередко у лечащего врача либо не было данных о чувствительности возбудителя, либо были данные о чувствительности, определенные по аналогии с туберкулезом методом абсолютных концентрации и пропорций. Выше сказанное определило преимущественно эмпирическое назначение антибактериальной терапии (91; 79,9%), в остальных случаях

(23; 20,1%) врачи основывались на данных о чувствительности (которые были определены по аналогии с фтизиатрической практикой, таблица 9).

Таблица 9. Чувствительность НТМБ

Препарат	Чувствительность сохранена		Устойчив		Высоко устойчив		Итого (выполнено анализов)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Стрептомицин	5	8,2	33	54,1	23	37,7	61
Изониазид	4	6,6	34	55,7	23	37,7	61
Этамбутол	4	6,6	34	55,7	23	37,7	61
Рифампицин	4	6,6	35	57,4	22	36,1	61
Канамицин	6	10,3	33	56,9	19	32,8	58
ПАСК	3	5,5	34	61,8	18	32,7	55
Капреомицин	5	8,5	36	61,0	18	30,5	59
Циклосерин	43	79,6	7	13,0	4	7,4	54
Протионамид	17	34,7	21	42,9	11	22,4	49

На основании этих данных либо в качестве препарата первой линии, либо в качестве препарата для усиления терапии чаще других использовались циклосерин в дозировке 750 мг/сутки (32; 28,1%) и протионамид в дозировке 750 мг/сутки (17; 14,9%).

Ввиду большого разнообразия препаратов, которые назначались больным принято решение о выделении двух подгрупп терапии: первая – пациенты (ПГ I), схема лечения которых содержала стандарт терапии, n=74; 64,9% (макролид + этамбутол + рифабутин), вторая – пациенты, у которых, как минимум, одного из этих препаратов в схеме лечения не было, n=40; 35,1% (ПГ II).

В подгруппе I распределение по полу было равным: 37 мужчин (50%) и 37 женщин (50%). Средний возраст составил 36,3±0,9 лет. Ведущий путь

передачи ВИЧ-инфекции – половой (54 пациента; 73%). Средний уровень CD4-лимфоцитов в ПГ I составлял $31,4 \pm 5,7$ кл/мкл.

В подгруппе II преобладали мужчины – 26 пациентов (65%), средний возраст пациентов составил $35,0 \pm 1,2$ лет. Преобладал половой путь передачи ВИЧ-инфекции – 22 пациента (55%). Средний уровень CD4-лимфоцитов ПГ II – $26,4 \pm 6,0$ кл/мкл.

Проведен анализ динамики интоксикационного синдрома по динамике лихорадки у пациентов исследуемых подгрупп. В ПГ I купирование лихорадки спустя 28 дней лечения наступило у 51 пациента (68,9%), в ПГ II – у 25 пациентов (62,5%), $p=0,49$.

Эффект проводимой терапии был достигнут у 47 больных (63,5%) ПГ I и у несколько большей доли пациентов ПГ II (28 больных, 70%), однако различия оказались недостоверными, $p=0,48$. Летальные исходы у 23 пациентов ПГ I (31%) и 11 пациентов (27,5%) ПГ II наступали с равной частотой, $p=0,69$.

Коррекция проводимой терапии потребовалась у 36 пациентов (48,6%) в ПГ I и у 26 пациентов (65,0%) в ПГ II, $p=0,09$.

Построены графики Каплан-Майер со сравнением сроков лечения в обеих подгруппах до наступления клинического излечения или наступления неблагоприятного исхода. Сроки лечения пациентов ПГ I до отмены специфической антибактериальной терапии составляли $13,3 \pm 0,6$ месяца против $19,6 \pm 2,6$ месяцев в ПГ II, $p < 0,05$ (рисунок 7). Сроки лечения до наступления неблагоприятного исхода составляли $7,5 \pm 1,4$ мес. в ПГ I и $9,1 \pm 2,5$ мес. в ПГ II, $p=0,48$.

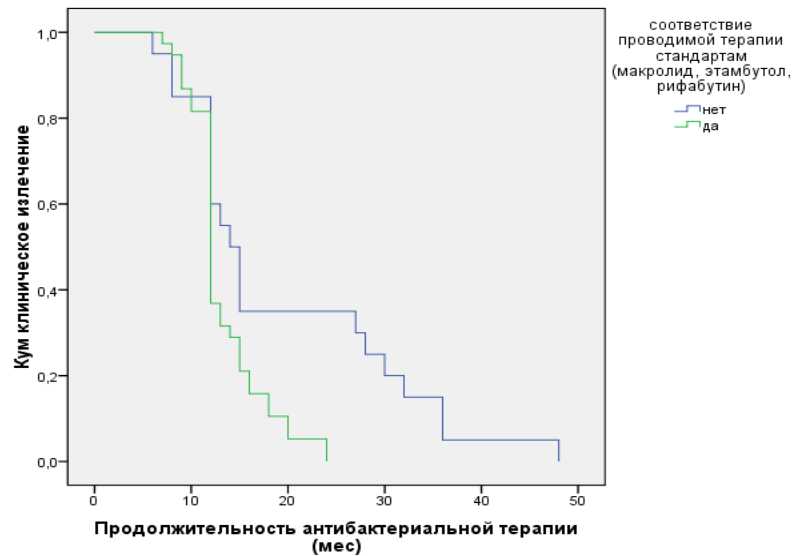


Рисунок 7. Сроки лечения пациентов с микобактериозом и ВИЧ-инфекцией, получавших стандартную и нестандартную химиотерапию микобактериоза

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. Сроки лечения пациентов подгруппы «стандартной терапии» были достоверно короче, реже требовалась коррекция проводимого лечения. Временное клиническое улучшение на фоне проведения терапии противотуберкулезными препаратами у части пациентов, объясняется перекрестным действием рифампицина и этамбутола, которые входят в состав третьего режима ПТГ.

4.2 Критерии эффективности лечения

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, состоявшую из 34 пациентов, курс лечения у которых закончился неблагоприятно. Исключены из анализа пациенты, у которых летальный исход зарегистрирован вследствие прогрессирования прочей патологии (n=4).

В ПГ1 было 45 мужчин (59,2%) и 31 женщина (40,8%). Средний возраст составил $36,4 \pm 0,8$ лет. Преобладал половой путь инфицирования: 50 пациентов (65,8%), парентеральный путь – 26 человек (34,2%). Абсолютное большинство пациентов не имело пенитенциарного анамнеза: 69 пациентов (90,8%).

В подгруппе пациентов, у которых был зафиксирован летальный исход на фоне прогрессирования микобактериоза, средний возраст составил $33,3 \pm 1,0$ года. Распределение по полу было практически равным: 14 мужчин (41,2%) и 20 женщин (58,8%), $p=0,15$. Преобладал половой путь инфицирования: 23 пациента (67,6%). Пациенты также не сообщали о пребывании в местах лишения свободы: 32 человека (94,1%).

Впервые диагноз ВИЧ-инфекции у пациентов подгруппы клинического излечения одновременно с микобактериозом установлен в трети случаев (23; 30,3%), остальные пациенты уже знали о положительном статусе: на протяжении пяти лет – 20; 26,3%, более пяти лет – 16; 21,1% и более десяти лет – 17; 22,4%. Более половины больных (44; 57,9%) никогда не начинали прием антиретровирусной терапии, еще десяти пациентам терапия назначалась, но они прервали лечение (13,2%).

Впервые ВИЧ-инфекция в ПГ 2 выявлена у 13 пациентов (38,2%), в 14 случаях о диагнозе больные знали более 5 лет (41,2%). Противовирусную терапию никогда не получали 27 пациентов (79,4%). Пятерым пациентам (14,7%) лечение назначалось, но они его прерывали.

Ухудшение самочувствия к моменту первичного обращения за медицинской помощью большинство пациентов ПГ 1 отмечало в течение длительного времени: от двух и более месяцев – 48 человек (63,1%), в трети случаев (28 пациентов; 36,9%) симптоматика микобактериоза развивалась остро, в пределах одного месяца.

У большинства пациентов ПГ 2 (23 человека; 67,6%) симптоматика болезни до обращения за медицинской помощью сохранялась от двух и более месяцев. Еще у 11 пациентов (32,4%) симптоматика заболевания развилась в пределах месяца.

Таким образом, при сопоставлении социально-эпидемиологических и анамнестических сведений двух подгрупп (таблица 10) значимых различий получено не было, за исключением применения АРВТ при выявлении микобактериоза: обращало на себя внимание достоверно большее число пациентов из группы благоприятного исхода, получавших в период развития микобактериоза антиретровирусную терапию.

Таблица 10. Сравнительная характеристика социально-эпидемиологических, анамнестических сведений подгрупп

Параметр/ПГ	ПГ 1	ПГ 2	p
Возраст	36,4±0,8	33,3±1,0	p>0,05
Пол,%			
Мужской	59,2	41,2	p=0,08
Женский	40,8	58,8	
Половой путь передачи ВИЧ-инфекции, %	65,8	67,6	p>0,05
Положительный ВИЧ статус более 5 лет, %	43,5	41,2	p>0,05
Применение АРВТ до выявления микобактериоза, %	42,1	20,6	p<0,05

Проведен анализ клинического течения патологии в двух подгруппах. Регресс лихорадки на фоне лечения (рисунок 8) в подгруппе излечения наступал достоверно быстрее: в течение первых четырех недель лечения в 55 случаях

(69,7%), в подгруппе прогрессирования микобактериоза – только в 17 случаях (50,0%), $p < 0,05$.

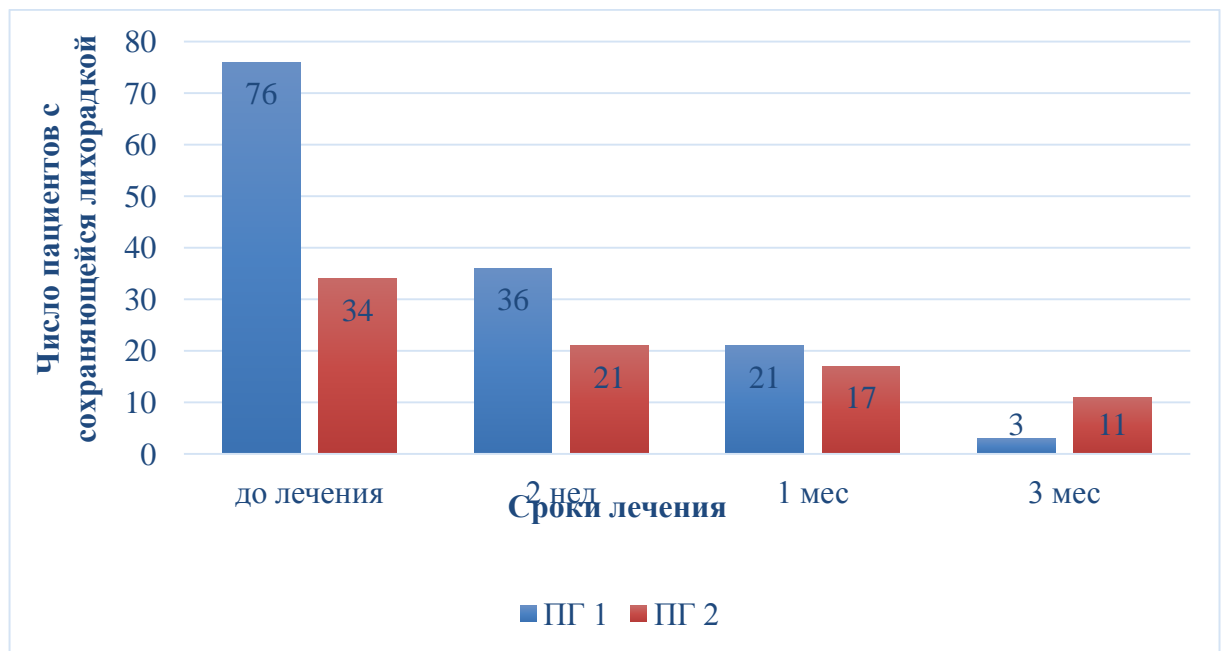


Рисунок 8. Характеристика регресса лихорадки в подгруппах

Таким образом, по данным проведенного анализа, к концу четвертой недели химиотерапии у пациентов ПГ I наблюдалось достоверно большее сокращение числа лиц с повышенной температурой тела.

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

В рамках анализа сроков лечения в зависимости от возрастных групп построены графики Каплан-Майер: в ПГ 1 достоверных различий сроков лечения в зависимости от возрастной группы получено не было.

В ПГ 2 сроки лечения были достоверно больше у пациентов в возрасте от 20 до 29 лет ($p < 0,05$) и составляли $16,3 \pm 2,6$ мес. При этом сроки лечения до наступления неблагоприятного исхода в группе от 30 до 39 лет уже составляли, в среднем, $5,3 \pm 0,8$ месяцев (рисунок 9).

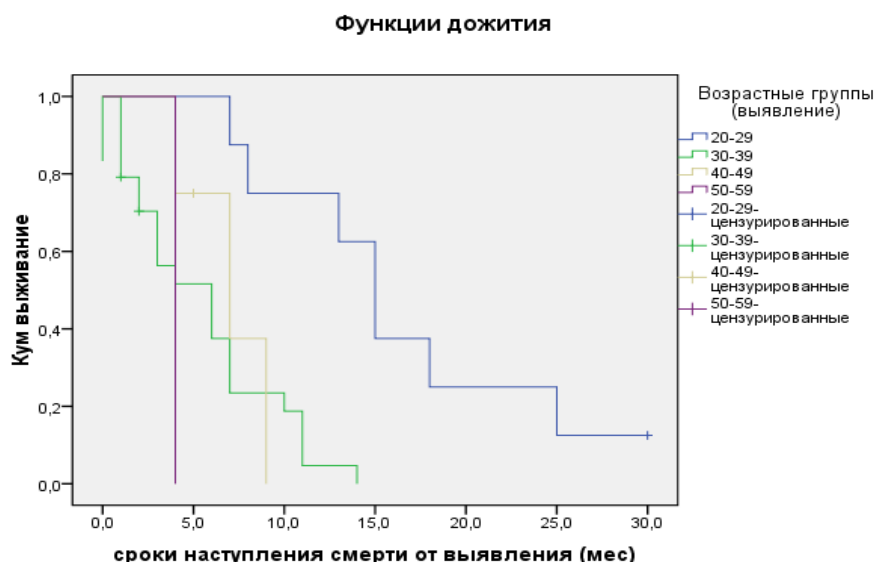


Рисунок 9. Сроки лечения в подгруппе прогрессирования для различных возрастных групп

Таким образом, в подгруппе пациентов, эффективно закончивших курс лечения, ликвидация симптомов интоксикации наступала достоверно быстрее, чем в подгруппе с неблагоприятным исходом лечения. Получено статистически значимое отличие двух подгрупп при сравнении клинического ответа на терапию и улучшения самочувствия на фоне антибактериальных препаратов на ранних сроках лечения (первый месяц терапии): $p < 0,05$. По данным анализа подгруппы прогрессирования микобактериоза возраст пациентов имел достоверную корреляцию со сроками наступления неблагоприятного исхода.

Проведен сравнительный анализ лабораторных показателей двух подгрупп. Средний уровень CD4-лимфоцитов был достоверно выше в подгруппе клинического излечения до начала лечения: $39,4 \pm 6,0$ против $9,3 \pm 1,9$ кл/мкл в группе неблагоприятного исхода ($p < 0,05$). Динамика уровня CD4-лимфоцитов на фоне проводимой терапии характеризовалась сохранением значимых различий в двух подгруппах: $92,7 \pm 10,0$ кл/мкл после первого месяца лечения и $112,2 \pm 15,1$ кл/мкл после трех месяцев комбинированной терапии в первой подгруппе против $25,9 \pm 7,9$ кл/мкл (1 месяц) и $27,2 \pm 5,9$ кл/мкл (3 месяца) во второй подгруппе, $p < 0,05$ (рисунок 10).

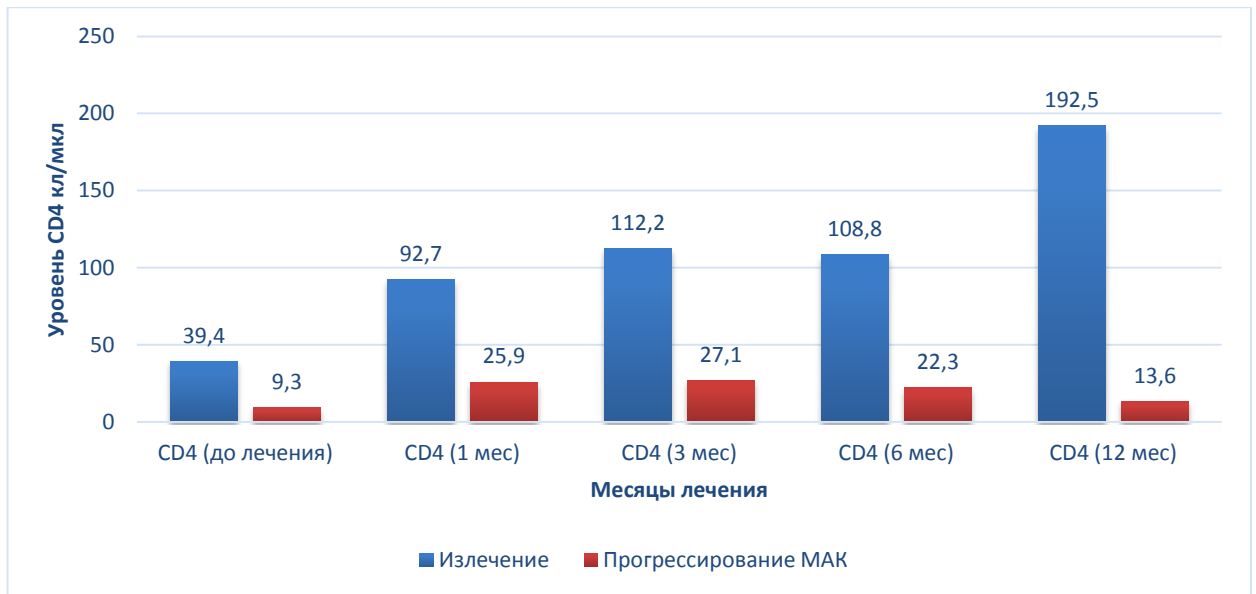


Рисунок 10. Динамика CD4-лимфоцитов в двух подгруппах терапии микобактериоза

При оценке взаимосвязи уровня CD4-лимфоцитов со сроком лечения пациентов в ПГ 1 (корреляция Пирсона) была получена обратная отрицательная корреляция (уменьшение срока лечения вместе с ростом уровня CD4-лимфоцитов), которая увеличивалась к третьему месяцу лечения пациентов:

CD4 (до начала лечения) $r -0,15$ $p=0,24$;

CD4 (1 месяц лечения) $r -0,25$ $p=0,07$;

CD4 (3 месяца лечения) $r -0,37$ $p<0,05$.

В подгруппе 2 получена положительная корреляция уровня CD4 и сроков до наступления неблагоприятного исхода, но без получения достоверной двусторонней значимости:

CD4 (до начала лечения) $r 0,31$ $p=0,06$;

CD4 (3 месяца лечения) $r 0,44$ $p=0,1$.

Таким образом, динамика прироста уровня CD4-лимфоцитов является прогностическим критерием эффективности терапии.

У пациентов первой подгруппы наблюдалось более быстрое снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ на фоне инициированной антиретровирусной терапии, $p=0,14$ (рисунок 11).

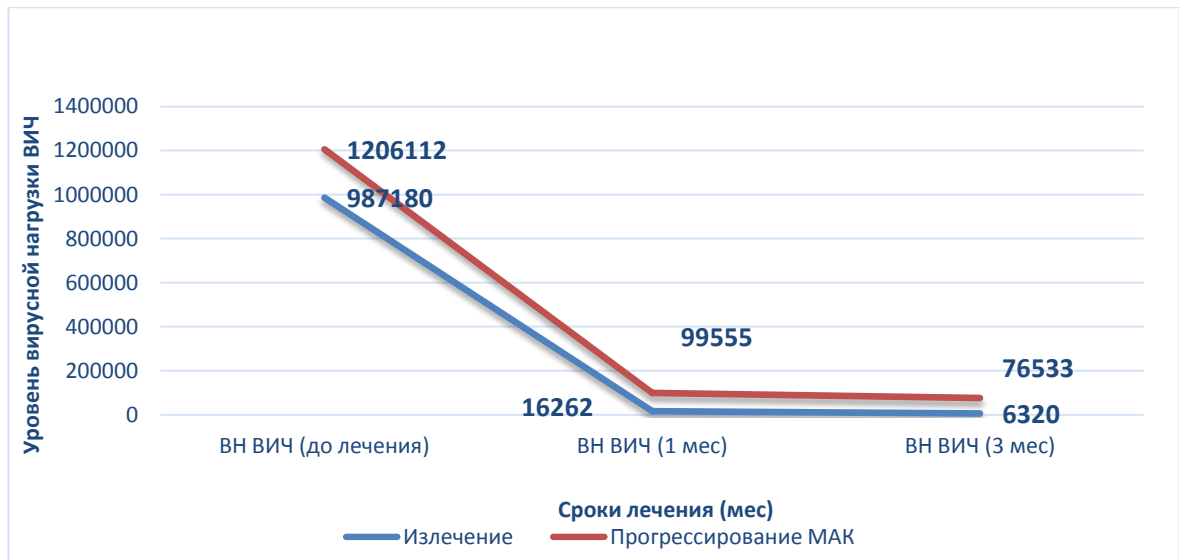


Рисунок 11. Динамика уровня вирусной нагрузки ВИЧ в двух подгруппах терапии

Пациенты обеих подгрупп изначально имели анемию средней степени тяжести без достоверного отличия ($p > 0,05$) (рисунок 12). Картина гемограммы значительно видоизменилась к концу первого месяца комплексной терапии: $107,6 \pm 2,5$ г/л в подгруппе излечения против $76,9 \pm 4,9$ г/л в подгруппе прогрессирования МАК-инфекции ($p < 0,05$).

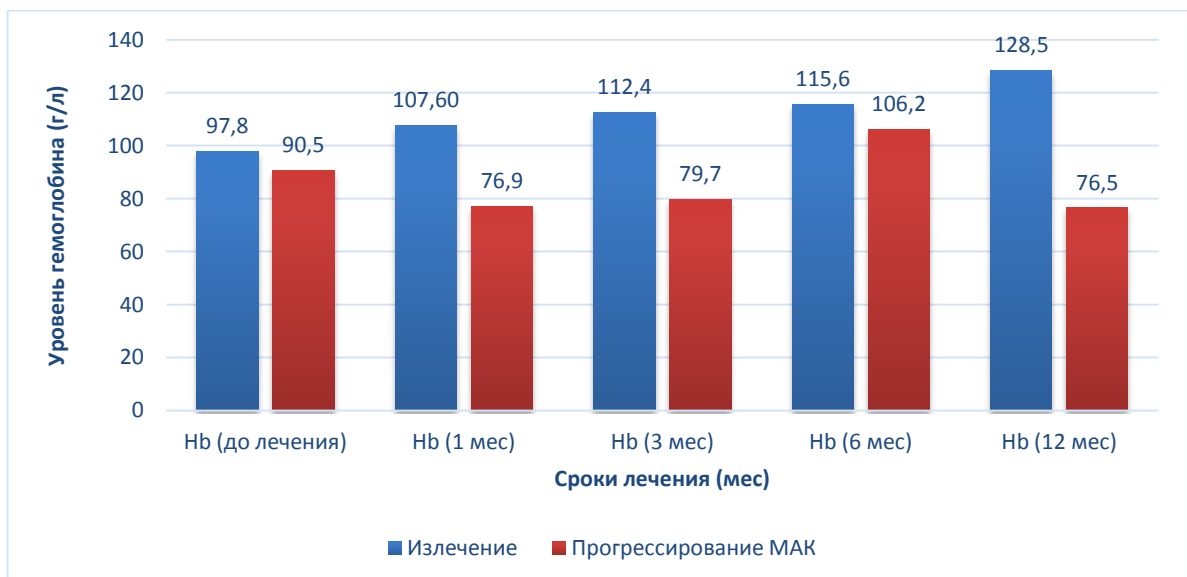


Рисунок 12. Динамика уровня гемоглобина на фоне комбинированной терапии в двух подгруппах

Проведен анализ корреляции уровня гемоглобина со сроком лечения в подгруппах. В подгруппе излечения получена обратная отрицательная зависимость с достижением достоверной значимости к первому месяцу терапии:

НЬ до лечения $r = -0,22$ ($p=0,08$);

НЬ (2 недели лечения) $r = -0,28$ ($p=0,07$);

НЬ (1 мес) $r = -0,36$ ($p<0,05$).

В подгруппе 2 достоверной двусторонней значимости уровня гемоглобина и сроков наступления неблагоприятного исхода получено не было ($p=0,2$).

Таким образом, получены достоверные различия в динамике лабораторных показателей двух подгрупп. Пациенты, у которых было зарегистрировано клиническое излечение, характеризовались более быстрым приростом CD4-лимфоцитов, а также имели достоверно более высокие показатели гемоглобина к концу первого месяца лечения. Пациенты этой группы 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-лимфоцитов (менее 30 кл/мкл за 3 месяца терапии). Темп прироста уровня CD4-лимфоцитов и гемоглобина коррелирует со сроком проведения лечения и может расцениваться, как критерий эффективности терапии.

4.3 Выбор макролидной основы при назначении специфической антибактериальной терапии

Назначение антибактериального препарата из группы макролидов является основополагающим в терапии микобактериоза. Именно поэтому следует отдельно остановиться на вопросе выбора конкретного препарата. Для лечения

микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в качестве «стартового» использовались азитромицин 500 мг в сутки у 65 пациентов (57,0%) или кларитромицин 1000 мг в сутки (41 пациент, 46,0%). Еще в восьми случаях (7%) в стартовой схеме макролид не назначался.

При сопоставлении клинического ответа на проводимое лечение регресс лихорадки к концу четвертой недели антибактериальной терапии наблюдался у 43 пациентов (66,2%), получавших азитромицин, и у 25 пациентов (69,5%), получавших кларитромицин, $p > 0,05$.

Уменьшение проявлений астенического синдрома на фоне проводимой химиотерапии к концу четвертой недели по данным медицинской документации фиксировалось у 28 пациентов (43,1%), которым был назначен азитромицин, и у 21 пациента (58,3%), принимавших кларитромицин, $p > 0,05$.

Эффективность терапии в зависимости от макролидной основы оценивалась методом статистического анализа выживаемости Каплан-Майер.

В подгруппе пациентов, у которых было зарегистрировано клиническое излечение, сроки лечения составляли $15,6 \pm 1,3$ месяцев до окончания курса антибактериальной терапии в группе азитромицина и $14,7 \pm 1,5$ месяцев в группе кларитромицина, достоверно не различаясь в обеих группах ($p > 0,05$).

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 13).

Проведен расчет показателя летальности для данной выборки (114 пациентов с микобактериозом и ВИЧ-инфекцией за период с 2005 по 2019 годы): летальность пациентов, получавших азитромицин в стартовой схеме лечения, составила 20,1%, а среди пациентов, получавших кларитромицин в стартовой схеме лечения – 7,0%, $p < 0,05$.

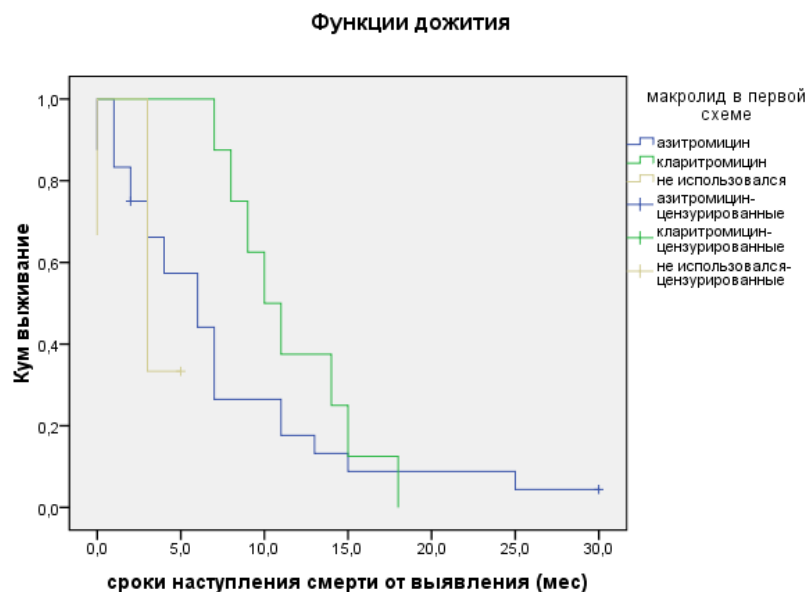


Рисунок 13. Сроки лечения в подгруппе прогрессирования
в зависимости от макролидной основы

Таким образом, применение кларитромицина в макролидной основе терапии по данным проведенного анализа характеризовалось более быстрым регрессом астенического синдрома и лихорадки (без получения статистически значимой разницы), достоверно более длительным сроком лечения до наступления неблагоприятного срока в подгруппе прогрессирования микобактериоза, меньшим показателем летальности. На основании выше сказанного, можно говорить о предпочтительности кларитромицина при выборе макролидной основы для лечения микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

4.4 Использование препаратов резерва для лечения микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

В группе из 114 пациентов с микобактериозом и ВИЧ-инфекцией коррекция первичной схемы лечения проводилась у каждого второго пациента: 62 случая; 54,4%. В соответствии с рекомендациями, наиболее часто в схему лечения вводился

антибактериальный препарат из группы аминогликозидов (амикацин или канамицин): 41 пациент, 36%. Нередко к лечению добавлялись ПТП второго ряда: циклосерин (32; 28,1%) и протиионамид (17; 14,9%). Реже использовались антибактериальные препараты «резерва»: линезолид (7; 6,1%) и доксициклин (6; 5,3%).

При построении графиков выживаемости Каплан-Майер достоверной разницы при добавлении выше указанных препаратов среди пациентов с летальным исходом получено не было. При анализе графиков выживаемости среди пациентов, у которых было зарегистрировано клиническое излечение достоверно выше были сроки лечения среди пациентов, которым проводилась коррекция лечения, что закономерно. К примеру, сроки лечения в группе пациентов, которым к терапии добавлялись аминогликозиды (рисунок 14) составили, в среднем, $20,1 \pm 2,3$ месяцев против $14,3 \pm 1,1$ месяцев среди пациентов без добавления аминогликозидов ($p < 0,05$).

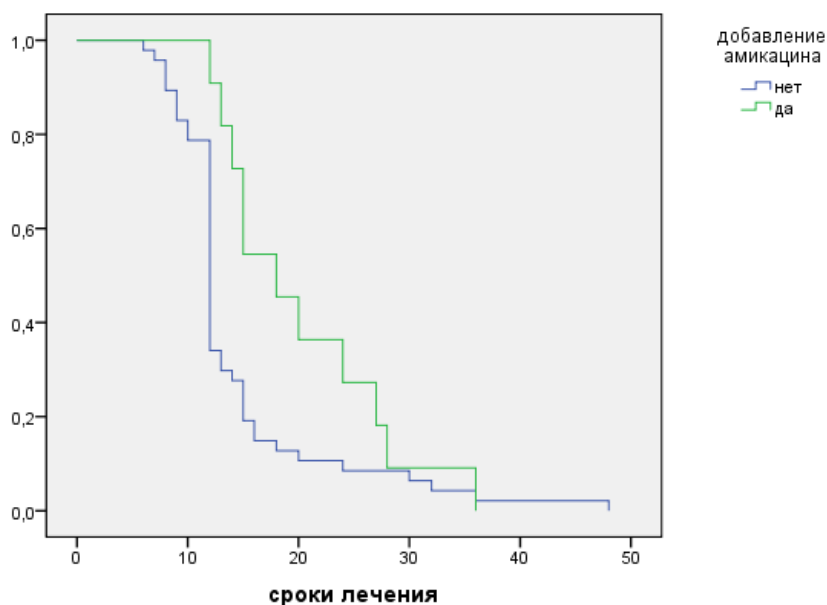


Рисунок 14. Сроки лечения пациентов при добавлении к терапии аминогликозидов

Аналогично, сроки лечения пациентов при добавлении к терапии циклосерина составляли $21,1 \pm 2,5$ месяцев против $13,3 \pm 0,8$ месяцев без добавления ПТП второго ряда.

В мировой литературе ключевым фактором неэффективности терапии МАК-инфекции признается макролидная резистентность. Представления об истинных ее масштабах в нашей клинической практике нет, так как определение минимальной ингибирующей концентрации в качестве рутинного метода не выполняется. Как следствие, коррекция лечения проводится эмпирически, и как показывают данные анализа, не приносит значимых результатов.

Эффективность применения линезолида и доксицилина, как потенциальной замены кларитромицина по данным этой выборки оценить не представляется возможным.

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

Микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями – это значимый фактор риска развития синдрома восстановления иммунной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией. (Marcelo Corti & Domingo Palmero, 2008). В исследуемой группе (114 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 по типу разоблачения (тип 1) составил $1,8 \pm 0,8$ мес. Манифестация болезни на фоне антиретровирусной терапии чаще всего развивалась в пределах первого месяца приема противовирусных препаратов: 13 случаев; 50%, с первого по второй месяц – 5; 19,2%, со второго по третий – 6; 23,1%, после трех месяцев – 2; 7,7%.

Среди пациентов данного типа было 16 женщин (61,5%) и 10 мужчин (38,5%). Средний возраст пациентов – $35,0 \pm 1,6$ лет. Половой путь передачи ВИЧ-инфекции зарегистрирован у 21 человека (80,8%).

Проведен анализ использованных схем антиретровирусной терапии: 12 пациентам назначалась схема с включением ингибиторов протеазы, 14 пациентам с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ($p > 0,05$). У трети пациентов (8 человек, 30,8%) в рамках синдрома восстановления иммунной системы развился респираторный микобактериоз, а средний уровень CD4-лимфоцитов в момент выявления патологии составил $61,7 \pm 12,4$ кл/мкл. У пациентов с СВИС по типу манифестации летальный исход вследствие прогрессирования МАК-инфекции был зарегистрирован лишь у троих (11,5%).

Следует отметить, что динамика показателей CD4-лимфоцитов у пациентов данного типа не носила гиперболического вида, и уровень иммунного статуса у большинства пациентов не имел дальнейшего снижения (рисунок 15).

Средний срок начала ВСВИ по парадоксальному типу составил $1,0 \pm 0,4$ месяца. У пациентов со вторым типом СВИС в подавляющем большинстве клиническое ухудшение развивалось в период от двух до четырех недель приема АРВТ (26; 76,4%), от пяти до восьми недель – 5; 14,7%, после восьми недель (два месяца приема) – 3; 8,9%. Помимо повторного развития лихорадки, которая возникала во всех случаях (100%) появление новых локализаций патологического процесса регистрировалось в 7 случаях (20,5%), появление новых СПИД-маркерных заболеваний – в 5 случаях (15,6%).

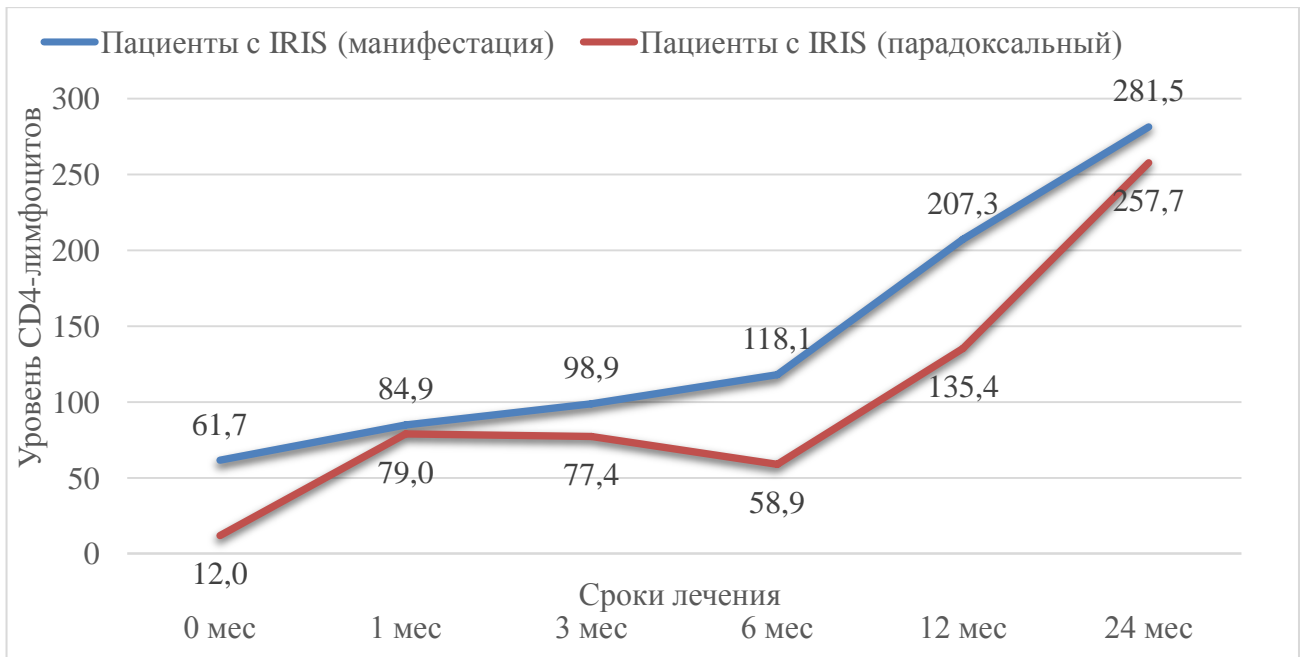


Рисунок 15. Динамика уровня CD4-лимфоцитов на фоне комбинированного лечения у пациентов с IRIS

Распределение пациентов с парадоксальным типом СВИС по полу было равным: 19 мужчин (55,9%), 15 женщин (44,1%). Средний возраст $34,6 \pm 1,1$ года. Половой путь передачи ВИЧ-инфекции у 25 больных (73,5%).

Проведено распределение по группам антиретровирусной терапии: ННИОТ – 19; 55,9%, ИП – 12; 35,3% и ИИ (ингибиторы интегразы) – 3; 8,8%.

У пациентов типа 2 превалировала генерализованная форма патологического процесса (31; 91,2%). Средний уровень CD4-лимфоцитов у пациентов парадоксального типа СВИС составлял $12,0 \pm 2,3$ кл/мкл.

У трети пациентов с парадоксальным типом СВИС (11; 32,4%) зафиксирован летальный исход вследствие прогрессирования микобактериоза.

При проведении сравнительного анализа (таблица 11) пациентов обоих типов СВИС установлено, что пациенты с развитием иммунной реконституции по типу разоблачения характеризовались более высокими исходными показателями иммунного статуса (уровень CD4 $61,7 \pm 12,4$ кл/мкл против $12,0 \pm 2,3$ кл/мкл, $p < 0,05$), более частым развитием локализованного микобактериоза, лучшим прогнозом

Таблица 11. Сравнительная характеристика двух типов СВИС

Параметр/тип СВИС	«Разоблачение», абс. число/процент		«Парадоксальный», абс. число/процент		Т-критерий (p)
	абс.	%	абс.	%	
Генерализованная форма микобактериоза	18	69,2	31	91,2	p<0,05
Локализованная форма микобактериоза	8	30,8	3	8,8	p<0,05
ННИОТ в качестве первой линии АРВТ	14	53,8	19	55,9	p>0,05
ИП в качестве первой линии АРВТ	12	46,2	12	35,3	p>0,05
ИИ в качестве первой линии АРВТ	–	–	3	8,8	–
Развитие летального исхода	3	11,5	11	32,4	p<0,05

При этом обращает на себя внимание отсутствие достоверных различий по схемам назначаемой антиретровирусной терапии. В свою очередь, развитие парадоксального типа восстановления иммунитета нельзя назвать доброкачественным событием у пациентов с микобактериозом и ВИЧ-инфекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микобактериоз в последние годы стал одной из наиболее значимых оппортунистических инфекций при ВИЧ-инфекции. Согласно данным публикаций прослеживается увеличение числа пациентов с ВИЧ-инфекцией и микобактериозом, вызванным нетуберкулезными микобактериями, в то же время сведений об истинной эпидемиологической ситуации в Российской Федерации и крупных городах нет. Вместе с этим лечение патологии сопряжено с высоким процентом неэффективности, характеризуется длительными сроками, высокой лекарственной нагрузкой на пациента. Многими авторами признается сложность корректной трактовки сведений о чувствительности возбудителя.

Целью исследования было повышение качества диагностики и лечения микобактериозов, вызванных НТМБ, у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Для реализации цели исследования были сформулированы следующие задачи:

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.

При анализе эпидемиологической ситуации было установлено, что 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 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). Таким образом, за последние 5 лет прирост патологии, в среднем, составил 35% в год. 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%.

При анализе спектра возбудителей патологического процесса, 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.

При разделении возбудителей по годам выявления, 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.

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.

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.

За «стандарт» эмпирического режима терапии в соответствии с рекомендациями Европейского клинического общества СПИДа (EACS, 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 зависимости от применяемых специальных методов лечения и обследования пациенты с ВИЧ-инфекцией и микобактериозом были разделены на несколько подгрупп.

На основании стартовой схемы лечения выделены подгруппы: пациенты, которые получали соответствующую стандартной терапии, включавшую 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%).

Исходы лечения анализировались в соответствии с консенсусом врачей-пульмонологов, опубликованном в 2018 году (Jakko van Ingen, 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.

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 только 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, сохраненный социальный статус, половой путь инфицирования ВИЧ-инфекцией. Это пациенты с длительно текущей ВИЧ-инфекцией, без опыта приема антиретровирусной терапии.

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

Наиболее частые локализации процесса: мезентериальные лимфатические узлы – 70,2%, внутригрудные лимфатические узлы – 69,2%, 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%), который имел непродуктивный характер, описывался как покашливание или был сухим, лишь в одном случае (0,9%) пациент сообщал о развитии кровохарканья. Диарейный синдром развился в 32,5% случаев, у части пациентов он

сопровождalся рвотой (4%), о длительно сохраняющихся болях в животе сообщали 19,2% пациентов. В трети случаев (27,1%) симптомы сопровождались 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 посеы крови пациентов: выделение нетуберкулезных микобактерий в гемокультуре было получено у 30 пациентов (26,3%).

Лабораторно у наблюдаемых больных 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 уровня холестатических ферментов (средний уровень щелочной фосфотазы $156,8 \pm 28,0$ 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.

В рамках обследования 113 пациентам (99%) выполнялась рентгенография органов грудной клетки. Менее, чем в половине случаев (39,5%) патологии при данном 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 установлено, что информативность компьютерной томографии была статистически значимо выше в рамках выявления наличия у пациентов внутригрудной лимфаденопатии ($p < 0,05$).

В рамках сравнительного анализа двух методов рассчитаны чувствительность и специфичность стандартного рентгенологического обследования органов грудной клетки в отношении выявления внутригрудной лимфаденопатии при микобактериозе у ЛЖВ: 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 мезентериальных и забрюшинных лимфатических узлов с формированием конгломератов/абсцедированием, изменения в ткани легких при этом неспецифичны.

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: $\rho = -0,248$, $p = 0,009$, $n = 114$. 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.

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.

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 $2,2\pm 0,2$ 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 (стандарт терапии) сроки продолжительность антибактериальной терапии до клинического излечения составила $13,3\pm 0,6$ месяца против $19,6\pm 2,6$ месяцев в ПГ II, $p<0,05$. Коррекция проводимой терапии потребовалась у 36 пациентов (48,6%) в ПГ I и у 26 пациентов (65,0%) в ПГ II, $p=0,09$.

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.

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 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%), $p < 0,05$.

Получены достоверные различия в динамике лабораторных показателей двух подгрупп. 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: $r = -0,36$, $p < 0,05$, $n = 76$.

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 ($p < 0,05$). 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), $p > 0,05$.

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

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.

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 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 ($p < 0,05$). 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 СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АРВТ	– антиретровирусная терапия
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВААРТ	– высокоактивная антиретровирусная терапия
ГГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
КТ	– компьютерная томография
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МАК	– микобактериум авиум комплекс
НТМБ	– нетуберкулезные микобактерии
ОГК	– органы грудной клетки
ПТТ	– противотуберкулезная терапия
РФ	– Российская Федерация
СВИС	– синдром восстановления иммунной системы
ХТ	– химиотерапия
МАС	– Mycobacterium Avium Complex

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альховик, О.И. Опыт применения метода определения минимальных ингибирующих концентраций в жидкой питательной среде для выявления лекарственной устойчивости нетуберкулезных микобактерий / О.И. Альховик, Т.И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 8. – С. 58-62.
2. Беляков, Н.А. Противодействие ВИЧ- инфекции и рост заболеваемости в России / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, А.С. Бобрешова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 82-90. – <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-2-82-90>.
3. Беляков, Н.А. Характер и особенности ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге / Н.А. Беляков, Е.В. Степанова, А.Г. Рахманова // Медицинский академический журнал. – 2009. – Т. 9, № 3. – С. 96-104. – doi: 10.17816/MAJ9396-104.
4. Борисова, О.В. Эпидемиология, клинические проявления, диагностика и лечение микобактериозов (обзор литературы) / О.В. Борисова, А.В. Мордык // Медицинский альянс. – 2019. – № 2. – С. 35-45.
5. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2018 г. / Н.Н. Ладная, В.В. Покровский, Л.А. Дементьева [и др.] // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: материалы международной научно-практической конференции. – Санкт-Петербург: Человек и его здоровье, 2019. – С. 3-12.
6. Зюзя, Ю.Р. Морфологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями / Ю.Р. Зюзя, М.Г. Кузина, Ю.Г. Пархоменко // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – № 4. – С. 4-14.
7. Клинико-лабораторные особенности микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией / А.М. Пантелеев, М.С. Драчева, О.В. Никулина [и др.] // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 40-45.

8. Лекарственная чувствительность медленнорастущих нетуберкулезных микобактерий / С.Н. Андреевская, Е.Е. Ларионова, Т.Г. Смирнова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 4. – С. 43-50. – <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-4-43-50>.
9. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией, параллели с адекватностью диагностики, диспансеризации и лечения / О.В. Азовцева, Т.С. Трофимова, Г.С. Архипов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 90-101. – <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-3-90-101>.
10. Медико-социальная характеристика больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, на этапе оказания специализированной стационарной помощи / А.И. Щелканова, М.В. Синицын, Н.И. Чистякова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 40-46. – doi: 10.24411/2305-3496-2019-11005.
11. Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров / А.Э. Эргешов, Е.И. Шмелев, М.Н. Ковалевская [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 39-43. – <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-9-39-43>.
12. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт / Л.Д. Гунтупова, С.Е. Борисов, И.П. Соловьева [и др.] // Практическая медицина. – 2011. – № 51. – С. 39-50.
13. Микобактериозы: современное состояние проблемы / В.Н. Зимина, С.Ю. Дегтярева, Е.Н. Белобородова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 276-282.
14. Мнения специалистов о факторах, способствующих и препятствующих вовлечению и удержанию ВИЧ-инфицированных пациентов в системе медицинского сервиса / А.А. Яковлев, В.Б. Мусатов, А.В. Кузнецова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 101-107. – <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-1-101-107>.
15. Мониторинг видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов genotype mycobacterium cm/as

- (Hain lifescience, Германия) / Т.Г. Смирнова, С.Н. Андреевская, Е.Е. Ларионова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 54-59. – <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59>.
16. Оттен, Т.Ф. Генерализованный микобактериоз у пациента с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа / Т.Ф. Оттен, Н.В. Фоменкова, М.Ю. Майская // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 57-62.
 17. Оттен, Т.Ф. Микобактериоз / Т.Ф. Оттен, А.В. Васильев. – Санкт-Петербург: Медицинская пресса, 2005. – 224 с.
 18. Покровский, В.В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, А.В. Покровская // Демографическое обозрение. – 2017. – Т. 4, № 1. – С. 65-82.
 19. Психологические установки и толерантность медицинского персонала в работе с ВИЧ-инфицированными людьми / Н.Г. Незнанов, Н.Б. Халезова, О.В. Кольцова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 28-40. – <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-4-28-40>.
 20. Сопутствующие заболевания и факторы риска их развития у больных ВИЧ-инфекцией старше 40 лет / Д.А. Гусев, С.А. Бузунова, А.А. Яковлев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 40-45.
 21. Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2017 г. // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. – URL: <http://www.hivrussia.info/dannye-po-vich-infektsii-v-rossii>.
 22. Сравнительный анализ методов идентификации нетуберкулезных микобактерий, выделенных из клинического материала / А.В. Лямин, Д.Д. Исматуллин, А.М. Ковалев [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 285-291.
 23. Характеристика эпидемического процесса и ведущих факторов риска распространения ВИЧ-инфекции в условиях крупного мегаполиса /

- В.В. Науменко, П.В. Сологуб, В.В. Цветков, Л.М. Цыбалова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т. 20, № 6. – С. 15-18.
24. Шахгильдян, В.И. Структура вторичных заболеваний и современные подходы к их диагностике у больных с ВИЧ-инфекцией / В.И. Шахгильдян, М.С. Ядрихинская, А.П. Ефремова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 1. – С. 24-31.
25. Эволюция эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге – снижение заболеваемости, старение и утяжеление болезни / Н.А. Беляков, Т.Н. Виноградова, В.В. Розенталь [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 7-17. – <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-2-7-17>.
26. Эпидемиология ВИЧ-инфекции. Место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, В.В. Розенталь [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 7-26.
27. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group / S.D. Shafran, J. Singer, D.P. Zarowny [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 377-383.
28. A phase II/III trial of antimicrobial therapy with or without amikacin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in HIV-infected individuals. AIDS Clinical Trials Group Protocol 135 Study Team / D.M. Parenti, P.L. Williams, R. Hafner [et al.] // *AIDS.* – 1998. – Vol. 12. – P. 2439-2446.
29. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Azithromycin and Clarithromycin in the Treatment of Disseminated *Mycobacterium avium* Infection in Patients with Human Immunodeficiency Virus / M. Dunne, J. Fessel, P. Kumar [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 31, Iss. 5. – P. 1245-1252. – doi: 10.1086/317468.
30. Aberg, J.A. Eradication of AIDS-Related Disseminated *Mycobacterium avium* Complex Infection after 12 Months of Antimycobacterial Therapy Combined with

- Highly Active Antiretroviral Therapy / J.A. Aberg, D.M. Yajko, M.A. Jacobson // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 178, Iss. 5. – P. 1446-1449. – <https://doi.org/10.1086/314469>.
31. Abnormal activation and cytokine spectra in lymph nodes of people chronically infected with HIV-1 / A. Biancotto, J.C. Grivel, S.J. Iglehart [et al.] // *Blood.* – 2007. – Vol. 109, № 10. – P. 4272-4279.
 32. Activities of Moxifloxacin in Combination with Macrolides against Clinical Isolates of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* / G.-E. Choi, K.-N. Min, C.-J. Won [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2012. – Vol. 56, № 7. – P. 3549-3555. – doi: 10.1128/AAC.00685-12.
 33. Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with the acquired immune deficiency syndrome. A controlled clinical trial / B. Dautzenberg, C. Truffot, S. Legris [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – Vol. 144. – P. 564-569.
 34. Agaba, P.A. Clinical characteristics and predictors of mortality in hospitalized HIV-infected Nigerians / P.A. Agaba, E. Digin, R. Makai // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2011. – Vol. 5, № 5. – P. 377-382.
 35. Agyel, A. Spectrum of opportunistic infections causing death in patients with AIDS in Ghana: Correlation of clinical diagnoses with autopsy results / A. Agyel // XI CROI. – San Francisco, 2009. – P. 8-11.
 36. AIDS Clinical Trials Group 223 Protocol Team, A Prospective, Randomized Trial Examining the Efficacy and Safety of Clarithromycin in Combination with Ethambutol, Rifabutin, or Both for the Treatment of Disseminated *Mycobacterium avium* Complex Disease in Persons with Acquired Immunodeficiency Syndrome / C.A. Benson, P.L. Williams, J.S. Currier [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 37, Iss. 9. – P. 1234-1243. – <https://doi.org/10.1086/378807>.
 37. AIDS incidence and AIDS-related mortality in British Columbia, Canada, between 1981 and 2013: a retrospective study / V.D. Lima, L. Lourenco, B. Yip [et al.] // *Lancet HIV.* – 2015. – Vol. 2, № 3. – P. e92-97.

38. Analysis of drug treatment outcome in clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease / T. Kadota, H. Matsui, T. Hirose [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 31. – doi:10.1186/s12879-016-1384-7.
39. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 recommendations of the international antiviral society- USA panel / H.F. Günthard, M.S. Saag, C.A. Benson [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 316. – P. 191-210.
40. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of *M. intracellulare* and *M. avium* infections / S. Vesenbeckh, N. Schönfeld, D. Krieger [et al.] // *Eur. Respiratory J.* – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 1601969. – doi: 10.1183/13993003.01969-2016.
41. Biomarkers of HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome / S. Bonham, D.B. Meya, D.R. Bohjanen [et al.] // *Biomark. Med.* – 2008. – Vol. 2. – P. 349-361.
42. Cappell, M.S. The endoscopic appearance of severe intestinal *Mycobacterium avium* complex infection as a coarsely granular mucosa due to massive infiltration and expansion of intestinal villi without mucosal exudation / M.S. Cappell, C. Philogene // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 21. – P. 323-326.
43. Cause of death and presence of respiratory disease at autopsy in an HIV-1 seroconversion cohort of southern African gold miners / J. Murray, P. Sonnenberg, G. Nelson [et al.] // *AIDS.* – 2007. – Vol. 21, Suppl. 6. – P. S97-104.
44. Causes of death in HIV- 1- infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996- 2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies / Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50, № 10. – P. 1387-1396. – doi: 10.1086/652283.
45. Changes health-related quality of life in HIV-infected patients following initiation of antiretroviral therapy: a longitudinal study / B.S. Dutra, A.P. Lédo, L. Lins-Kusterer [et al.] // *Brazilian J. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 23, № 4. – P. 211-217. – <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.06.005>.

46. Chronic unexplained diarrhea in human immunodeficiency virus infection: determination of the best diagnostic approach / C.M. Wilcox, D.A. Schwartz, G. Costonis, S.E. Thompson // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110. – P. 30-37.
47. Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease in patients with HIV infection / R.E. Chaisson, P. Keiser, M. Pierce [et al.] // *AIDS*. – 1997. – Vol. 11. – P. 311-317.
48. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team / R.E. Chaisson, C.A. Benson, M.P. Dube [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 121. – P. 905-911.
49. Clofazimine Prevents the Regrowth of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium avium* Type Strains Exposed to Amikacin and Clarithromycin / B.E. Ferro, J. Meletiadis, M. Wattenberg [et al.] // *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. – 2015. – Vol. 60, № 2. – P. 1097-105. – doi:10.1128/AAC.02615-15.
50. Community Programs for Clinical Research on AIDS, A Prospective Randomized Trial of Four Three-Drug Regimens in the Treatment of Disseminated *Mycobacterium avium* Complex Disease in AIDS Patients: Excess Mortality Associated with High-Dose Clarithromycin / D.L. Cohn, E.J. Fisher, G.T. Peng [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 29, Iss. 1. – P. 125-133. – <https://doi.org/10.1086/520141>.
51. Corti, M. *Mycobacterium avium* complex infection in HIV/AIDS patients / M. Corti, D. Palmero // *Exp. Rev. Anti-infective Therapy*. – 2008. – Vol. 6, № 3. – P. 351-363. – doi: 10.1586/14787210.6.3.351.
52. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy / G. Breton, X. Duval, C. Estellat [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 39. – P. 1709-1712.

53. Diagnostic imaging of abdominal tuberculosis: gastrointestinal tract, peritoneum, lymph nodes / M.G. Brizi, G. Celi, A.V. Scaldazza [et al.] // *Rays*. – 1998 – Vol. 23, № 1. – P. 115-125.
54. Diarrhea and abnormalities of gastrointestinal function in a cohort of men and women with HIV infection / T.A. Knox, D. Spiegelman, S.C. Skinner, S. Gorbach // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 3482-3489.
55. Disseminated Mycobacterium avium Complex Disease among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus, 1985-2000 / C.R. Horsburgh, J. Gettings, L.N. Alexander, J.L. Lennox // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 33, Iss. 11. – P. 1938-1943. – <https://doi.org/10.1086/324508>.
56. Disseminated Mycobacterium avium complex infection: clinical identification and epidemiologic trends / J.A. Havlik, C.R. Horsburgh, B. Metchock [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 165. – P. 577-580.
57. Disseminated Mycobacterium avium-intracellulare infection in acquired immunodeficiency syndrome mimicking Whipple's disease / J.S. Gillin, C. Urmacher, R. West, M. Shike // *Gastroenterology*. – 1983. – Vol. 85. – P. 1187-1191.
58. Disseminated Mycobacterium avium-intracellulare infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency / P. Zakowski, S. Fligiel, O.G.W. Berlin, B.L. Jr. Johnson // *JAMA*. – 1982. – Vol. 248. – P. 2980-2982.
59. Effect of adding clofazimine to combined clarithromycin–ethambutol therapy for Mycobacterium avium complex septicemia in AIDS patients / S. Fournier, A.M. Burguiere, A. Flahault [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 18. – P. 16-22.
60. Endoscopic appearance of a duodenal infection by Mycobacterium avium-intracellulare in AIDS / O. Bosch, J.C. Porres, G. Martinez Quesada [et al.] // *Endoscopy*. – 1994. – Vol. 26. – P. 506.
61. Endoscopic appearance of GI mycobacteriosis caused by the Mycobacterium avium complex in a patient with AIDS: case report and review / H.Y. Sun, M.Y. Chen, M.S. Wu [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2005. – Vol. 61. – P. 775-779.

62. Epidemiology of pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria in Southern China, 2013-2016 / Y. Tan, B. Su, W. Shu [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 168. – doi: 10.1186/s12890-018-0728-z.
63. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan / H. Namkoong, A. Kurashima, K. Morimoto [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 22, № 6. – P. 1116-1117.
64. Evolution of the incidence and aetiology of fever of unknown origin (FUO), and survival in HIV-infected patients after HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) / J. Abella'n-Marti'nez, J.M. Guerra-Vales, M.J. Ferna'ndez-Cotarelo [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 20, № 5. – P. 474-477.
65. Gastrointestinal obstruction due to *Mycobacterium avium intracellulare* associated with the acquired immunodeficiency syndrome / M.S. Cappell, T. Hassan, S. Rosenthal, M. Mascarenhas // *Am. J. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 87. – P. 1823-1827.
66. Grant, A.D. Natural history and spectrum of disease in adults with HIV/AIDS in Africa / A.D. Grant, G. Djomand, K.M. De Cock // *AIDS.* – 1997. – Vol. 11, Suppl. B. – P. S.43-54.
67. Gray, J.R. Atypical mycobacterial infection of the gastrointestinal tract in AIDS patients / J.R. Gray, L. Rabeneck // *Am. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 84. – P. 1521-1524.
68. Griffith, D.E. Treatment of *Mycobacterium avium* Complex (MAC) / D.E. Griffith // *Semin Respir Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 39, № 03. – P. 351-361. – doi: 10.1055/s-0038-1660472.
69. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. – URL: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 6/24/2019.
70. Health-related quality of life among adult HIV positive patients: assessing comprehensive themes and interrelated associations / C. Den Daas, G.E.L. van den Berk, M.-T. Kleene [et al.] // *Qual. Life Res.* – 2019. – Vol. 28, № 10. – P. 2685-2694. – doi: 10.1007/s11136-019-02203-y.

71. Heifets, L. Mycobacterium avium strains resistant to clarithromycin and azithromycin / L. Heifets, N. Mor, J. Vanderkolk // *Antimicrob Agents Chemother.* 1993. – Vol. 37. – P. 2364-2370.
72. Heifets, L. Susceptibility testing of Mycobacterium avium complex isolates / L. Heifets // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1996. – Vol. 40, № 8. – P. 1759-1767.
73. Horsburgh, C.R. Mycobacterium avium Complex Infection in the Acquired Immunodeficiency Syndrome / C.R. Horsburgh // *New Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324, № 19. – P. 1332-1338. – doi: 10.1056/NEJM199105093241906.
74. Hypercytokinaemia accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome / R. Tadokera, G. Meintjes, K.H. Skolimowska [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37, № 5. – P. 1248-1259.
75. Immune restoration disease in HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy: clinical and immunological characteristics / M.G. de Boer, F.P. Kroon, R.H. Kauffmann [et al.] // *Neth. J. Med.* – 2003. – Vol. 61, № 12. – P. 408-412.
76. In vitro activities of levofloxacin used alone and in combination with first- and second-line antituberculous drugs against Mycobacterium tuberculosis / N. Rastogi, K.S. Goh, A. Bryskier, A. Devallois // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1996. – Vol. 40, № 7. – P. 1610-1616.
77. In vitro activity of bedaquiline against slow-growing nontuberculous mycobacteria / M. Anandi, I. Torres Godino, D.A. Aguilar-Ayala [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2019. – Vol. 68, № 8. – P. 1137- 1139. – <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001025>.
78. Incidence of AIDS-defining opportunistic infections in a multicohort analysis of HIV-infected persons in the United States and Canada, 2000-2010 / K. Buchacz, B. Lau, Y. Jing [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 214, № 6. – P. 862-872.
79. Increased non-AIDS mortality among persons with AIDS-defining events after antiretroviral therapy initiation / A.C. Pettit, M.J. Giganti, S.M. Ingle [et al.] // *J. Int. AIDS Society.* – 2018. – Vol. 21, № 1. – P. e25031. – doi:10.1002/jia2.25031.

80. Intestinal infection with *Mycobacterium avium* in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Histological and clinical comparison with Whipple's disease / R.I. Roth, R.L. Owen, D.F. Keren, P.A. Volberding // *Dig Dis Sci.* – 1985. – Vol. 30. – P. 497-504. – <https://doi.org/10.1007/BF02966785>.
81. Jacobson, M.A. Natural history of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS / M.A. Jacobson, P.C. Hopewell, D.M. Yajko // *J. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 164, № 5. – P. 994-998.
82. Karakousis, P.C. *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy / P.C. Karakousis, R.D. Moore, R.E. Chaisson // *Lancet Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 4, № 9. – P. 557-565. – doi: 10.1016/S1473-3099(04)01130-2.
83. Lawn, S.D. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals / S.D. Lawn, L.G. Bekker, R.F. Miller // *Lancet Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 5, № 6. – P. 361-373.
84. Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies / L.F. Johnson, J. Mossong, R.E. Dorrington [et al.] // *PLoS Med.* – 2013. – Vol. 10, № 4. – P. e1001418.
85. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies / Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372, № 9635. – P. 293-299.
86. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals / A.I. van Sighem, L.A. Gras, P. Reiss [et al.] // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24, № 10. – P. 1527-1535.
87. Liposome-encapsulated gentamicin treatment of *Mycobacterium avium* – *Mycobacterium intracellulare* complex bacteremia in AIDS patients / S.D. Nightingale, S.L. Saletan, C.E. Swenson [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1993. – Vol. 37. – P. 1869-1872.

88. Masur, H. Recurring and emerging questions related to management of HIV-related opportunistic infections / H. Masur // *Topics Antiviral Med.* – 2018. – Vol. 26, № 3. – P. 79-84.
89. Mefloquine, Moxifloxacin, and Ethambutol Are a Triple-Drug Alternative to Macrolide-Containing Regimens for Treatment of *Mycobacterium avium* Disease / L.E. Bermudez, P. Kolonoski, M. Petrofsky [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 187, Iss. 12. – P. 1977-1980. – <https://doi.org/10.1086/375352>.
90. Moore, R.D. Survival analysis of two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex in AIDS / R.D. Moore, R.E. Chaisson // *AIDS.* – 1995. – Vol. 9, № 12. – P. 1337-1342. – doi: 10.1097/00002030-199512000-00006.
91. Mortality and loss to follow-up among HAART initiators in rural South Africa / P. MacPherson, M. Moshabela, N. Martinson [et al.] // *R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2009. – Vol. 103, № 6. – P. 588-593.
92. Multicentre, open label, randomised controlled trial comparing intermittent versus daily treatment for noncavitary nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease with rifampicin, ethambutol and clarithromycin (iREC): study protocol / T. Nakagawa, H. Hashimoto, M. Yagi [et al.] // *BMJ Open Resp Res.* – 2019. – Vol. 6. – P. e000434. – doi:10.1136/bmjresp-2019-000434 (intervention).
93. *Mycobacterium avium* Complex infections in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome / C.C. Hawkins, M.D. Jonathan, M.D. Estella [et al.] // *Ann. Internal Med.* – 1986. – Vol. 105. – P. 184-188.
94. *Mycobacterium avium*-intracellulare: A cause of disseminated life-threatening infection in homosexuals and drug abusers / J.B. Greene, G.S. Sidhu, S. Lewin [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1982. – Vol. 97. – P. 539.
95. Non-cryptosporidial diarrhoea in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients / G.M. Connolly, D. Shanson, D.A. Hawkins [et al.] // *Gut.* – 1989. – Vol. 30. – P. 195-200.

96. Piot, P. Uniting the world against AIDS / P. Piot // Speech at the Conference «Responsibility and Partnership – Together against HIV/AIDS». – Bremen, 2007. – 8 p. – URL: unaids-test.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20070311_sp_piot_bremen_en_3.pdf.
97. Population- based estimates of life expectancy after HIV diagnosis. United States 2008- 2011 / A.E. Siddiqi, H.I. Hall, X. Hu, R. Song // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* – 2016. – Vol. 72. – P. 230-236.
98. Population structure and local Aaaptation of MAC lung disease agent *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* / Y. Hirokazu, T. Iwamoto, Y. Nishiuchi [et al.] // *Genome Biol. Evol.* – 2017. – Vol. 9, № 9. – P. 2403-2417.
99. Proliferations of weakly suppressive regulatory CD4+ T cells is associated with over-active CD4+ T cell responses in HIV-positive patients with mycobacterial immune restoration disease / N. Seddiki, S.C. Sasson, B. Santer [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2009. – Vol. 39. – P. 391-403.
100. Pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007-2012 / N.M. Shah, J.A. Davidson, L.F. Anderson [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 195. – doi:10.1186/s12879-016-1521-3.
101. Quadruple-Drug Therapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* Bacteremia in AIDS Patients / J. Hoy, A. Mijch, M. Sandland [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1990. – Vol. 161, Iss. 4. – P. 801-805. – <https://doi.org/10.1093/infdis/161.4.801>.
102. Rana, F.S. Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya / F.S. Rana, M.P. Hawken, C. Mwachari // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2000. – Vol. 24, № 1. – P. 23-29.
103. Randomized, Open-Label Trial of Azithromycin Plus Ethambutol vs. Clarithromycin Plus Ethambutol as Therapy for *Mycobacterium avium* Complex Bacteremia in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection / T.T. Ward, D. Rimland, C. Kauffman [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 27, Iss. 5. – P. 1278-1285. – doi: 10.1086/514999.

104. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria / A. van Ingen, M.J. Boeree, D. van Soolingen, J.W. Mouton // Drug Resistance Updates. – 2012. – Vol. 15, Iss. 3. – P. 149-161. – <https://doi.org/10.1016/j.drug.2012.04.001>.
105. Retrospective investigation of combination therapy with clarithromycin and levofloxacin for pulmonary Mycobacterium avium complex disease / H. Shimomura, A. Ono, K. Imanaka [et al.] // J. Pharm. Health Care Sci. – 2015. – Vol. 1. – P. 24. – doi:10.1186/s40780-015-0025-4.
106. Ryu, Y.J. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians' Perspectives / Y.J. Ryu, W.J. Koh, C.L. Daley // Tuberculosis Respiratory Dis. – 2016. – Vol. 79, № 2. – P. 74-84. – doi:10.4046/trd.2016.79.2.74.
107. Severe Anemia Is an Important Negative Predictor for Survival with Disseminated Mycobacterium avium-intracellulare in Acquired Immunodeficiency Syndrome / S. Sathe, P. Gascone, W. Lo [et al.] // AJRCCM. – 1990. – Vol. 142, № 6, pt.1. – P. 1306-1312.
108. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage / J.V. Giorgi, L.E. Hultin, J.A. McKeating [et al.] // J. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 179. – P. 859-870.
109. Siegfried, N. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naive adults / N. Siegfried, O.A. Uthman, G.W. Rutherford // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 17, № 3. – P. CD008272.
110. Souza, S.L. Causes of death among patients with acquired immunodeficiency syndrome autopsied at the Tropical Medicine Foundation of Amazonas / S.L. Souza, P.V. Feitoza, J.R. Araújo // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2008. – Vol. 41, № 3. – P. 247-251.

111. Stout, J.E. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria / J.E. Stout, W.J. Koh, W.W. Yew // *Int. J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 45. – P. 123-134. – doi: 10.1016/j.ijid.2016.03.006.
112. Strom, R.L. AIDS with Mycobacterium avium- intracellulare lesions resembling those of Whipple's disease / R.L. Strom, R.P. Gruninger // *N. Engl. J. Med.* – 1983. – Vol. 309. – P. 1323-1324.
113. Successful Treatment of Refractory Disseminated Mycobacterium avium Complex Infection with the Addition of Linezolid and Mefloquine / E.C. Nannini, M. Keating, P. Binstock [et al.] // *J. Infect.* – 2002. – Vol. 44, Iss. 3. – P. 201-203.
114. Sullam, P.M. Efficacy of Rifabutin in the Treatment of Disseminated Infection Due to Mycobacterium avium Complex / P.M. Sullam, F.M. Gordin, B.A. Wynne // *Clin. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 19, Iss. 1. – P. 84-86. – <https://doi.org/10.1093/clinids/19.1.84>.
115. Terminal ileitis associated with Mycobacterium avium intracellulare infection in a homosexual man with acquired immune deficiency syndrome / C.W. Schneebaum, D.M. Novick, A.B. Chabon [et al.] // *Gastroenterology.* – 1987. – Vol. 92. – P. 1127-1132.
116. The Impact Of Mycobacterium Avium Complex Bacteremia And Its Treatment On Survival Of Aids Patients-A Prospective Study / D.P. Chin, A.L. Reingold, E.N. Stone [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 170, Iss. 3. – P. 578-584. – <https://doi.org/10.1093/infdis/170.3.578>.
117. The mortality and pathology of HIV infection in a west African city / S. Lucas, A. Hounnou, C. Peacock [et al.] // *AIDS.* – 1993. – Vol. 7. – P. 1569-1579.
118. Treatment of disseminated Mycobacterium avium complex infection in AIDS with amikacin, ethambutol, rifampin, and ciprofloxacin / J. Chiu, J. Nussbaum, S. Bozzette [et al.] // *Ann. Intern Med.* – 1990. – Vol. 113. – P. 358-361.
119. Treatment of refractory Mycobacterium avium complex lung disease with a moxifloxacin-containing regimen / W.J. Koh, G. Hong, S.Y. Kim [et al.] // *Antimicrobial Agents Chemotherapy.* – 2013. – Vol. 57, № 5. – P. 2281-2285. – doi:10.1128/AAC.02281-12.

120. Trends in AIDS deaths, new infections and ART coverage in the top 30 countries with the highest AIDS mortality Burden; 1990- 2013 / R. Granich, S. Gupta, B. Hersh [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. e0131353.
121. Two-year prospective cohort study on quality of life outcomes among people living with HIV after initiation of antiretroviral therapy in Guangxi, China / Z. Ming, D. Prybylski, F. Cheng [et al.] // J. Assoc. Nurses AIDS Care. – 2014. – Vol. 25, № 6. – P. 603-613. – doi: 10.1016/j.jana.2014.04.003.
122. Zweijpfenning, S.M.H. Geographic distribution of nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens: a systematic review / S.M.H. Zweijpfenning, J. van Ingen, W. Hoefsloot // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – Vol. 39, № 03. – P. 336-342. – doi: 10.1055/s-0038-1660864.