doi: 10.17116/terarkh2015871137-41

© В.Н. Зимина, А.В. Кравченко, 2015

# Влияние этиотропной терапии на иммунный статус больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом

В.Н. ЗИМИНА[1, 2], А.В. КРАВЧЕНКО[2]

[1]ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; [2]ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

# Impact of etiotropic therapy on the immune status of patients with HIV infection and tuberculosis

V.N. ZIMINA[1, 2], A.V. KRAVCHENKO[2]

[1]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; [2]Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia

**Резюме**

**Цель исследования.** Оценка влияния этиотропной терапии на иммунологическую эффективность лечения больных ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и) в зависимости от наличия активного туберкулеза (ТБ) и исходного числа лимфоцитов CD4+.

**Материалы и методы.** Обследовали 239 больных ВИЧ-и, которых разделили на 3 группы: 1-я группа — 103 больных ВИЧ-и и туберкулезом (ТБ), получавших как противотуберкулезную терапию (ПТТ), так и антиретровирусную терапию (АРВТ), 2-я группа — 46 больных ВИЧ-и/ТБ, которым в период лечения ТБ не назначали АРВТ; 3-я группа — 90 больных ВИЧ-и без ТБ, которым впервые назначена АРВТ. У всех больных перед началом лечения, а затем через 4 и 12 нед определяли количество лимфоцитов CD4+ методом проточной цитофлюорометрии.

**Результаты.** Анализ прироста числа лимфоцитов CD4+ в группе больных ВИЧ-и/ТБ показал, что на фоне АРВТ у пациентов с исходно очень низким числом лимфоцитов CD4+ (медиана 78 в 1 мкл) к 12-й неделе лечения отмечена значительная положительная динамика (медиана +146 в 1 мкл). В свою очередь эффективная ПТТ у пациентов с достаточно сохранной иммунной системой (CD4+ >350 в 1 мкл) привела к существенному увеличению числа лимфоцитов CD4+ даже без применения АРВТ (медиана +187 в 1 мкл через 12 нед ПТТ). При этом у 10,9% пациентов при прогрессировании или замедленной динамики туберкулезного процесса отмечено снижение исходного количества лимфоцитов CD4+, что обусловило незамедлительное назначение АРВТ.

**Заключение.** Изучение динамики прироста количества лимфоцитов CD4+ выявило более стремительный ответ на АРВТ в виде быстрого прироста количества лимфоцитов CD4+ у больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ-и/ТБ) по сравнению с группой пациентов с моноинфекцией ВИЧ. При исходном числе лимфоцитов CD4+ более 350 в 1 мкл начало АРВТ целесообразно отложить до завершения лечения ТБ.

*Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, АРВТ, противотуберкулезная терапия, иммунологическая эффективность лечения.*

**Aim.** To evaluate the impact of etiotropic therapy on the immunological efficiency of treatment in patients with HIV infection in relation to the presence of active tuberculosis (TB) and the baseline count of CD4+ lymphocytes.

**Subjects and methods**. A total of 239 HIV-infected patients were examined and divided into 3 groups: 1) 103 HIV-infected patients with TB who received both anti-TB therapy (ATBT) and antiretroviral therapy (ART); 2) 46 HIV-infected patients with TB who did not receive ART during TB treatment; 3) 90 HIV-infected patients without TB who used ART for the first time. CD4+ lymphocyte counts were measured by flow cytofluorometry in all the patients before and 4 and 12 weeks after treatment.

**Results.** Analysis of an increment in CD4+ lymphocyte counts in the HIV-infected patients with tuberculosis showed that those who had very low baseline CD4+ lymphocyte counts (median, 78 cells/μl) were noted to have significant positive changes (median, +146 cells/ μl) at 12 weeks of ART. Even without ART, effective ATBT in the patients with a well preserved immune system (>350 CD4+ cells/μl) in turn resulted in a substantial increase in CD4+ lymphocyte counts (median, +187 cells/μl following 12-week ATBT). At the same time, 10.9% of the patients showed a decrease in the baseline CD4+ lymphocyte counts during progression or delay in the tuberculosis process, which required that ART should be promptly performed.

**Conclusion**. The investigation of the time course of changes in the increment of CD4+ lymphocyte counts revealed a swifter response to ART as their rapid increment in patients with coinfection (HIV infection concurrent with TB) than that in those with HIV monoinfection. When the baseline CD4+ lymphocyte counts are over 350 cells/μl, the start of ART should be delayed until TB treatment is completed.

*Keywords: HIV infection, tuberculosis, antiretroviral therapy, antituberculosis therapy, immunological efficiency of treatment.*

АРВТ — антиретровирусная терапия
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВИЧ-и — ВИЧ-инфекция
ВИЧ-и/ТБ — сочетанная ВИЧ-инфекция и туберкулез
ДИ — доверительный интервал
ОР — относительный риск
ПТТ — противотуберкулезная терапия
ТБ — туберкулез

Научные исследования в области изучения и разработки методов терапевтического воздействия на инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), достигли значительных успехов. Применение современных схем антиретровирусной терапии (АРВТ) у большинства пациентов через год лечения позволяет до-

биться снижения уровня репликации РНК ВИЧ ниже порога определения тест-системой (менее 20—50 копий/мл) и достичь существенного увеличения числа лимфоцитов $CD4^+$ (более чем на 100 в 1 мкл) [1, 2].

Показания к началу АРВТ у больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ/туберкулез — ТБ) принципиально не отличаются от показаний, разработанных для больных только ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и) [3]. В настоящее время практически во всех существующих рекомендациях по началу АРВТ у взрослых больных ВИЧ-инфекцией указано, что больным с сочетанной патологией (ВИЧ-и + активный ТБ) назначение АРВТ показано вне зависимости от количества лимфоцитов $CD4^+$ [4—6].

Доказательством целесообразности раннего назначения АРВТ больным ВИЧ-и и ТБ послужили результаты 3 крупных международных исследований (SAPiT, CAMELIA, STRIDE), в которых показано, что у больных с низким числом лимфоцитов $CD4^+$ (менее 50 в 1 мкл) задержка с началом АРВТ на срок более 4 нед после начала противотуберкулезной терапии (ПТТ) может привести к прогрессированию заболевания, возникновению новых осложнений ВИЧ-и и даже к смерти больного [7—9]. Поэтому для больных ТБ при наличии очень высокого риска прогрессирования ВИЧ-и (число лимфоцитов $CD4^+$ менее 100 в 1 мкл, особенно менее 50 в 1 мкл) специалисты рекомендуют не откладывать начало АРВТ более чем на 2 нед после начала ПТТ [3].

Ограничением для широкого применения результатов этих исследований является низкое число лимфоцитов $CD4^+$ на момент развития ТБ и начало АРВТ практически у всех пациентов (медиана 25—150 в 1 мкл, максимальное число 254 в 1 мкл у пациента в исследовании SAPiT). В исследованиях SAPiT и STRIDE показано, что при исходном числе лимфоцитов $CD4^+$ более 50 в 1 мкл назначение АРВТ в течение первых 2—4 нед или через 8 нед после начала АРВТ не оказывало влияния на исходы лечения [7, 9].

Если результаты исследований SAPiT, CAMELIA и STRIDE убедительно показали необходимость раннего начала АРВТ у больных с низким числом лимфоцитов $CD4^+$ (менее 100 в 1 мкл), что нашло отражение в международных рекомендациях, то целесообразность назначения АРВТ всем больным ВИЧ-и и ТБ, особенно пациентам с числом лимфоцитов $CD4^+$ более 350 в 1 мкл, нуждалась в большей доказательности.

В 2008—2013 гг. проведено крупное многоцентровое (26 центров — Южная Африка, Танзания, Уганда, Замбия), плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности раннего и отсроченного начала АРВТ у больных ВИЧ-и/ТБ [10]. В исследование включены 1675 больных ВИЧ-и/ТБ. Минимальное число лимфоцитов $CD4^+$ у больных в данном исследовании составило 220 в 1 мкл. Пациентов рандомизировали на 2 группы: 1-ю составили 834 больных, которым АРВТ назначили через 2 нед после начала ПТТ; 2-ю — 841 больной, который через 2 нед ПТТ начал получать плацебо, а АРВТ была назначена через 6 мес (после завершения курса ПТТ). Кроме того, всех больных распределили по исходному числу лимфоцитов $CD4^+$ — 220—349 в 1 мкл и >350 в 1 мкл. Основным критерием оценки в исследовании («конечной точкой») была неэффективность ПТТ, рецидив ТБ или все случаи смерти в течение 12 мес после начала ПТТ.

Неэффективность ПТТ («конечная точка» исследования) отмечена у 8,5% больных 1-й группы и у 9,2% 2-й группы (относительный риск — ОР 0,91 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,64 до 1,30; $p$=0,9). При исходном числе лимфоцитов $CD4^+$ 220—349 в 1 мкл неэффективность лечения констатирована у 7,9% пациентов 1-й группы и у 9,6% 2-й группы (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,46 до 1,39; $p$=0,6). Среди больных с исходным числом лимфоцитов $CD4^+$ >350 в 1 мкл неэффективность ПТТ зарегистрирована в 8,9% случаев в обеих группах. Частота летальных исходов также достоверно не различалась ($p$=0,23) у больных обеих групп. В заключении авторы исследования указывают, что у больных ВИЧ-и/ТБ при исходном числе лимфоцитов $CD4^+$ более 220 в 1 мкл начало АРВТ целесообразно отложить на 6 мес после начала ПТТ. Авторы считают, что в рекомендации ВОЗ следует внести соответствующие изменения [10].

Цель настоящего исследования состояла в оценке влияния этиотропной терапии на иммунологическую эффективность лечения больных ВИЧ-и в зависимости от наличия активного ТБ и исходного количества лимфоцитов $CD4^+$.

## Материалы и методы

Анализ иммунологической эффективности на фоне ПТТ проведен у 149 больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ-и/ТБ), находившихся на стационарном лечении в туберкулезной клинической больнице №7 Москвы (в настоящее время клиника №2 Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом) и у 90 пациентов с ВИЧ-и без ТБ, наблюдавшихся амбулаторно в Федеральном научно-методическом центре по профилактике и борьбе со СПИДом в период с 2006 по 2010 г.

Всех пациентов разделили на 3 группы. В 1-ю группу вошли 103 больных ВИЧ-и/ТБ, получавших как ПТТ, так и АРВТ. В большинстве случаев АРВТ была добавлена после адаптации пациента к ПТТ через 4,3±2,2 нед после ее начала, а у 22 (21,3%) пациентов АРВТ предшествовала ПТТ не более чем на 1,5 мес; 2-ю группу составили 46 больных с ВИЧ-и/ТБ, которым не назначали АРВТ в период лечения ТБ. У 32 (69,6%) больных 2-й группы отсутствовали показания к назначению АРВТ (исходное число лимфоцитов $CD4^+$ на момент установления диагноза ТБ более 350 в 1 мкл, медиана — 394 в 1 мкл), 7 пациентов от назначения АРВТ отказались, а у 7 ввиду клинических противопоказаний начало АРВТ решено отложить до окончания интенсивной фазы лечения. Следует отметить, что среди 14 пациентов, не получавших АРВТ при наличии показаний, ни в одном случае исходно число лимфоцитов $CD4^+$ не было менее 200 в 1 мкл (медиана 271 в 1 мкл). В 3-ю группу включили 90 больных ВИЧ-и без ТБ, которым впервые назначена АРВТ. Длительность наблюдения пациентов всех групп составила минимум 12 нед терапии **(рис. 1)**.

Распределение больных по полу в 1-й и 2-й группах достоверно не различалось (22,3 и 13% женщин соответственно), в то время как в 3-й группе 43,3% составили женщины ($p$<0,05). Сред-

*Сведения об авторах:*

*Кравченко Алексей Викторович* — д.м.н., проф., в.н.с. СНИО ЭП СПИД ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; e-mail: kravtchenko@hivrussia.net

*Контактная информация:*

*Зимина Вера Николаевна* — д.м.н., доц. каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», врач-фтизиатр ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; 107564 Москва, Яузская аллея, 2; e-mail: vera-zim@yandex.ru

***Таблица 1.*** **Общая характеристика пациентов в группах сравнения**

| Характеристика | 1-я группа (ПТТ + АРВТ; *n*=103) | 2-я группа (ПТТ; *n*=46) | 3-я группа (АРВТ; *n*=90) |
|---|---|---|---|
| Женщины | 23 (22,3)*[3] | 6 (13)*[3] | 39 (43,3)*[1, 2] |
| Возраст, годы | 32,5±5,3 | 31,2±4,1 | 33,9±6,2 |
| Лимфоциты $CD4^+$, в 1 мкл: | | | |
| *M*±*SD* | 115,9±85,4*[2, 3] | 429,6±178*[1, 3] | 193,4±75,5*[1, 2] |
| медиана | 78 | 394 | 196 |
| Число больных с $CD4^+$ <200 в 1 мкл, % | 84,5*[2, 3] | 0*[1, 3] | 52,2*[1, 2] |
| ПИН | 76 (73,8) | 38 (82,6)*[3] | 54 (60)*[2] |
| HBV и/или HCV | 81 (78,6) | 39 (84,7) | 72 (80) |
| Полиорганный ТБ | 44 (42,7) | 10 (21,7) | — |
| *Mycobactérium tuberculósis* + | 32 (31,1) | 22 (47,8) | — |
| $CV^+$ | 13 (12,6) | 17 (36,9) | — |

*Примечание.* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), если не указано другое. * — различия между группами, указанными цифрами, достоверны ($p$<0,05); ПИН — потребитель инъекционных наркотиков; HBV — вирус гепатита B; HCV — вирус гепатита C; CV — каверна.

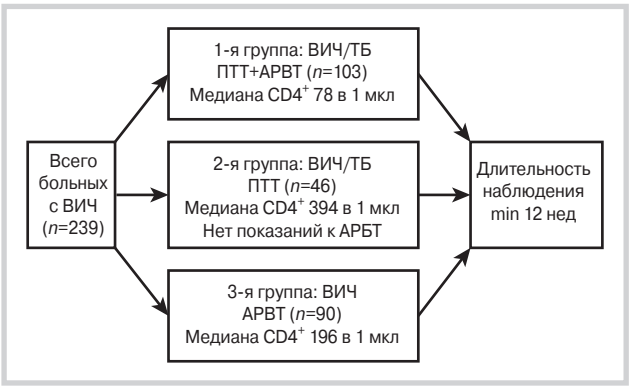



***Рис. 1.*** **Структура исследования.**

ний возраст пациентов колебался от 31 года до 33 лет **(табл. 1)**. Различий в доле пациентов, заразившихся ВИЧ при употреблении инъекционных наркотиков (60—82%), и больных, страдавших хроническими вирусными гепатитами (78—84%), в сравниваемых группах не выявлено. Исходное число лимфоцитов $CD4^+$ различалось во всех группах (78, 394 и 196 в 1 мкл по медиане соответственно, $p$<0,05 между группами). Это отразилось на характере туберкулезного процесса. У пациентов 1-й группы значительно чаще регистрировали ТБ множественных локализаций (42,7% против 21,7% во 2-й группе; $p$<0,05) **(см. табл. 1)**.

У всех больных перед началом лечения, а затем через 4 и 12 нед определяли процентное и абсолютное содержание лимфоцитов $CD45/CD3^+CD4^+$ методом проточной цитофлюорометрии (FacScan, «Becton Dickinson») с использованием моноклональных антител фирмы «Becton Dickinson».

Статистическую обработку данных исследования осуществляли при помощи прикладных программ Biostat и Statistica 7.0, разработанных для медико-биологических исследований. При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц MS Excel 2007. Выявление статистических различий между изучаемыми признаками проводили с помощью дисперсионного анализа, критериев $\chi^2$, точного критерия Фишера. За статистически значимые принимали различия при $p$<0,05.

## Результаты и обсуждение

У больных ВИЧ-и/ТБ с исходно очень низким числом лимфоцитов $CD4^+$ (медиана 78 в 1 мкл) к 12-й неделе АРВТ отмечена значительная положительная динамика — прирост числа лимфоцитов $CD4^+$ (медиана +146 в 1 мкл). В то же время применение эффективной ПТТ у пациентов с достаточно сохранной иммунной системой (число CD4 >350 в 1 мкл) также обусловило существенное увеличение числа лимфоцитов $CD4^+$ без применения АРВТ (медиана +187 в 1 мкл). Только у 5 (10,9%) из 46 пациентов этой группы при прогрессировании или замедленной положительной динамике туберкулезного процесса регистрировали снижение количества лимфоцитов $CD4^+$ (по сравнению с исходными данными). Всем 5 больным назначена АРВТ. У больных 3-й группы, получавших только АРВТ, прирост числа лимфоцитов $CD4^+$ (по медиане) через 12 нед лечения составил 92 в 1 мкл **(табл. 2; рис. 2)**.

Помимо различий в изменении абсолютных значений количества лимфоцитов $CD4^+$ в зависимости от применяемой терапии выявлены существенные расхождения в динамике прироста клеток. Так, у пациентов, получавших одновременно ПТТ и АРВТ (1-я группа), наиболее существенный прирост числа клеток $CD4^+$ отмечен в течение первых 4 нед после добавления АРВТ (115 в 1 мкл). Медиана ежедневного прироста числа клеток $CD4^+$ в этот период составила 4,1 в 1 мкл в день с последующим значительным замедлением до 0,5 в 1 мкл в день к 12-й неделе лечения. У пациентов с ТБ, не получавших АРВТ (2-я группа), тенденция прироста оказалась противоположной: в течение первых 4 нед лечения медиана ежедневного прироста числа лимфоцитов $CD4^+$ составила 1,9 в 1 мкл с ростом до 2,5 в 1 мкл последующие 8 нед. Среди больных без ТБ, получающих АРВТ (3-я группа), прирост числа лимфоцитов $CD4^+$ был равномерным весь период наблюдения и составил 1,1 в 1 мкл в день.

Поскольку у пациентов, получавших АРВТ (1-я и 3-я группы), медиана исходного числа лимфоцитов $CD4^+$ существенно различалась (78 и 196 в 1 мкл соответственно), для сравнительного анализа прироста числа клеток $CD4^+$ в процессе АРВТ больных обеих групп распределили на 3 подгруппы. Подгруппа А — исходное число лимфоцитов $CD4^+$ менее 100 в 1 мкл; подгруппа Б — 100—199 в 1 мкл и подгруппа В — более 200 в 1 мкл. В каждой подгруппе про-

***Таблица 2.*** **Динамика числа лимфоцитов $CD4^+$ в процессе лечения у больных ВИЧ-и в группах сравнения**

| Показатель | Группа | До лечения | 4 нед лечения | 12 нед лечения |
|---|---|---|---|---|
| Лимфоциты $CD4^+$, в 1 мкл* | 1-я ($n$=103) | 78; 115,9±85,4 | 193; 213,4±115,7 | 224; 283,7±139,5 |
| | 2-я ($n$=46) | 394; 429,6±178,4 | 440; 488,9±220,6 | 581; 672,4±284,2 |
| | 3-я ($n$=90) | 196; 193,4±75,5 | 228; 241,1±106,0 | 288; 309,6±126,6 |
| Медиана прироста числа $CD4^+$, в 1 мкл | 1-я ($n$=103) | — | +115 | +146 |
| | 2-я ($n$=46) | — | +46 | +187 |
| | 3-я ($n$=90) | — | +32 | +92 |

*Примечание.* * — здесь и в табл. 3 данные представлены в виде медианы; *M±SD.*

***Таблица 3.*** **Прирост числа лимфоцитов $CD4^+$ в процессе АРВТ в зависимости от их исходного содержания у пациентов 1-й и 3-й групп**

| Показатель | Группа | До лечения | 4 нед лечения | 12 нед лечения |
|---|---|---|---|---|
| Лимфоциты $CD4^+$ <100 в 1 мкл* | 1-я ($n$=59) | 40; 42,2±24,9 | 134; 142,5±81,8 | 158; 192,9±112,8 |
| | 3-я ($n$=15) | 54; 57,6±18,7 | 108; 114,7±42,5 | 130; 199,9±117,0 |
| Медиана прироста числа $CD4^+$, в 1 мкл | 1-я | — | +94 | +118 |
| | 3-я | — | +54 | +76 |
| Лимфоциты $CD4^+$ 100—199 в 1 мкл* | 1-я ($n$=28) | 143; 146,8±30,1 | 280; 278,6±107,5 | 325; 356,3±191,1 |
| | 3-я ($n$=32) | 139,5; 147,0±26,4 | 200; 229,4±81,8 | 248,5; 278,5±132,6 |
| Медиана прироста числа $CD4^+$, в 1 мкл | 1-я | — | +137 | +182 |
| | 3-я | — | +60,5 | +109 |
| Лимфоциты $CD4^+$ >200 в 1 мкл* | 1-я ($n$=16) | 288; 324,9±61,8 | 376; 387,9±99,6 | 418; 429,5±87,1 |
| | 3-я ($n$=43) | 271; 275,2±38,4 | 301; 315,2±99,4 | 340; 371,3±104,3 |
| Медиана прироста числа $CD4^+$, в 1 мкл | 1-я | — | +88 | +130 |
| | 3-я | | +30 | +79 |

веден анализ прироста медианы числа лимфоцитов $CD4^+$ в процессе АРВТ **(табл. 3)**.

У больных ВИЧ-и/ТБ (1-я группа) иммунологическая эффективность АРВТ через 12 нед лечения оказалась существенно выше, чем у пациентов с моноинфекцией ВИЧ (3-я группа) независимо от исходного числа лимфоцитов $CD4^+$. Так, прирост числа клеток $CD4^+$ в каждой подгруппе превышал аналогичный в группе сравнения на 42, 73 и 51 в 1 мкл (медиана) соответственно. Наибольший прирост содержания клеток $CD4^+$ в обеих группах отмечен у пациентов, начавших АРВТ при исходном числе лимфоцитов $CD4^+$ в диапазоне 100—199 в 1 мкл. У пациентов 1-й группы наибольшее увеличение числа клеток регистрировали в течение первых 4 нед лечения независимо от их исходного показателя, а у больных 3-й группы отмечена равномерная динамика прироста числа лимфоцитов $CD4^+$.

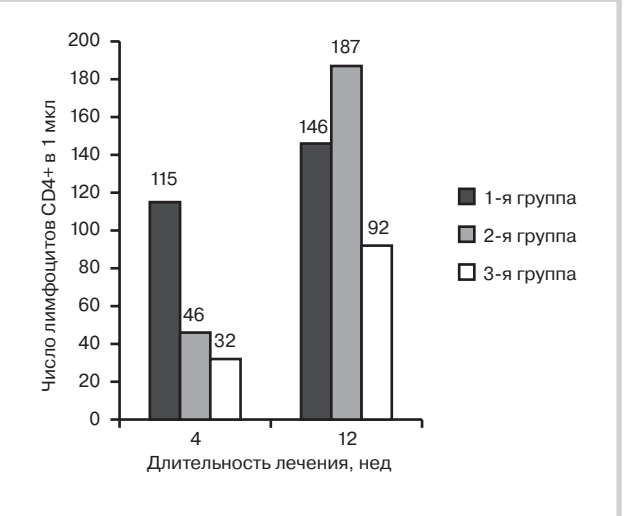



***Рис. 2.*** **Медиана прироста числа лимфоцитов $CD4^+$ в процессе лечения.**

## Заключение

Анализ прироста числа лимфоцитов $CD4^+$ в группе больных ВИЧ-и/ТБ показал, что на фоне АРВТ у пациентов с исходно очень низким числом лимфоцитов $CD4^+$ (медиана 78 в 1 мкл) к 12-й неделе лечения отмечена значительная положительная динамика (медиана +146 в 1 мкл). В свою очередь эффективная ПТТ у пациентов с достаточно сохранной иммунной системой ($CD4^+$ >350 в 1 мкл) привела к существенному увеличению числа лимфоцитов $CD4^+$ даже без применения АРВТ (медиана +187 в 1 мкл через 12 нед ПТТ). При этом у 10,9% пациентов при прогрессировании или замедленной динамики туберкулезного процесса отмечено снижение исходного количества $CD4^+$-лимфоцитов, что обусловило незамедлительное назначение АРВТ.

Изучение динамики прироста числа лимфоцитов $CD4^+$ выявило более стремительный ответ на АРВТ в виде быстрого прироста числа лимфоцитов $CD4^+$ у больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ-и/ТБ) по сравнению с таковым у пациентов с моноинфекцией ВИЧ. Наибольший прирост количества клеток $CD4^+$ в обеих группах отмечен

у пациентов, начавших АРВТ при исходном числе лимфоцитов $CD4^+$ в диапазоне 100—199 в 1 мкл.

Таким образом, полученные результаты сопоставимы с представленными в крупном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании по оценке эффективности раннего и отложенного начала АРВТ у больных ВИЧ-и/ТБ [10]. При исходном числе лимфоцитов $CD4^+$ более 220 в 1 мкл (для нашего исследования более 350 в 1 мкл) начало АРВТ целесообразно отложить до завершения лечения ТБ. Иммунологический мониторинг всем больным с ВИЧ-и/ТБ необходимо проводить не реже 1 раза в 3 мес при приросте и 1 раз в месяц при тенденции к снижению числа лимфоцитов $CD4^+$, в первую очередь для своевременного назначения АРВТ пациентам (изначально без выраженного иммунодефицита), у которых на фоне ПТТ уменьшается число клеток $CD4^+$ [3, 11].

## ЛИТЕРАТУРА


1. Юрин О.Г., Кравченко А.В., Канестри В.Г. Лекарственная терапия ВИЧ-инфекции. В кн.: Покровский В.В. *ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Хоффман К., Рокштро Ю.К. *Лечение ВИЧ-инфекции: 2011*. М.: Р. Валент; 2012.
3. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афонина Л.Ю., Ермак Т.Н., Буравцова Е.В., Шахгильдян В.И., Козырина Н.В., Нарсия Р.С., Зимина В.Н., Покровская А.В., Ефремова О.С. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014;6(1):1-48.
4. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с коинфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2013 г.). Доступно по: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/ 218516/Management-of-tuberculosis-and-HIV-coinfection-Rus.pdf.
5. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 7.1; November, 2014). European AIDS Clinical Society. Доступно по: http://www.europeanaidsclinicalsociety.org.
6. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) November 14, 2014. Доступно по: http://AIDSinfo.nih.gov.
7. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010;362(8):697-706.
8. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Rekacewicz C, Nerrienet E, Madec Y, Marcy O, Chan S, Prak N, Kim C. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1471-1481.
9. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Luetkemeyer A, Swindells S, Kumwenda J, Qasba S, Hogg E. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1482-1490.
10. Mfinanga SG., Kirenga BJ, Chanda DM, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G, Ezechi O, Connolly C, Kapotwe V. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomized, placebo-controlled trial. *The Lancet Inf Dis*. 2014;14(7):563—571.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных (2014). Доступно по: http://roftb.ru/


Поступила 12.05.2015