

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

ETIOPATHOGENETIC AND PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF HIV-ASSOCIATED PULMONARY TUBERCULOSIS

**M. Yusupaliyeva
A. Aukhadieva
R. Almasud
A. Bazaluk**

Summary. Tuberculosis occupies a leading position among secondary infections in the structure of mortality in patients with HIV. At the same time, insufficient knowledge of the mechanisms of synergistic influence, as well as significant difficulties in morphological diagnosis in the combination of such diseases, due to the atypical course of tuberculosis against the background of immunosuppression, leads to a worse prognosis and a decrease in the likelihood of a successful outcome of treatment. This review characterizes and describes the pathogenetic mechanisms and clinical and morphological forms of tuberculosis that underlie the concomitant infections of HIV and tuberculosis, which makes it possible to identify new patterns during the co-infection process, and will allow the use of the data obtained in the diagnosis and treatment of dual pathology.

Keywords: HIV, tuberculosis, co-infection, pathomorphology, pathogenesis.

Юсупалиева Муяссар Мансуровна

Д.м.н., профессор, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
1717pul@gmail.com

Аухадиева Алла Владимировна

ГБУЗ Республики Крым «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии»; Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
Auchadiev@mail.ru
Алмасуд Рами

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
rami.ruslan12@mail.ru

Базалук Андрей Викторович

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
dycha960@gmail.com

Аннотация. Туберкулез занимает лидирующее положение среди вторичных инфекций в структуре смертности пациентов с ВИЧ. При этом недостаточное изученность механизмов синергичного влияния, а также значительные трудности морфологической диагностики при сочетании таких заболеваний, ввиду нетипичного течения туберкулеза на фоне иммуносупрессии, приводит к ухудшению прогноза и уменьшению вероятности успешного исхода лечения. В данном обзоре охарактеризованы и описаны патогенетические механизмы и клиничко-морфологические формы туберкулеза, лежащих в основе сопутствующих инфекций ВИЧ и туберкулеза, что позволяет выявить новые закономерности в течении ко-инфекционного процесса, а также позволит использовать полученные данные в диагностике и тактике лечения двойной патологии.

Ключевые слова: ВИЧ, туберкулез, ко-инфекция, патоморфология, патогенез.

Ко-инфекция ВИЧ/туберкулез, является серьезной проблемой глобального здравоохранения, поскольку иммунная система у больных ВИЧ постепенно утрачивает способность сдерживать распространение микобактерии туберкулеза в организме, что ухудшает прогноз и вероятность успешного исхода лечения. ВИЧ является наиболее важным фактором риска для развития активных форм туберкулеза. Вирус способен увеличивать восприимчивость к первичной инфек-

ции или реинфекции, а также риск реактивации туберкулеза у пациентов с латентным туберкулезом.

Сложившаяся эпидемическая ситуация с ВИЧ-инфекцией в ряде стран, в том числе в России, характеризующаяся прогрессивным ростом числа случаев заболевания, повлекла за собой другую проблему — эпидемию ко-инфекции ВИЧ/Туберкулез. По различным данным, в последние годы в России отмечается увеличение чис-

ла больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом (ВИЧ/Туберкулез). Если в РФ в 2001 г. больных ВИЧ/Туберкулез было зарегистрировано 55 человек, то в 2009 г. — 7619, в 2018 г. — 16 069, т.е. число возросло более чем в 270 раз [1, 2]. Так, в 2018 г. умерло от туберкулеза 8617 человек, в т.ч. среди постоянного населения — 7072 человека (82,1%). Кроме того, среди постоянного населения умерло 7857 пациентов с ВИЧ/Туберкулез. В 2018 г. умерли от всех причин 20 593 пациента из числа состоявших на противотуберкулезном учете. Из них были инфицированы ВИЧ 8022 пациента (39% от умерших от всех причин). [3].

Кроме того, при исследовании ко-инфекции ВИЧ/туберкулез наблюдаются различные клиничко-анатомические формы туберкулеза с морфологией первичного, вторичного и гематогенного туберкулеза с полиморфизмом гранулем, изменением клеточного состава и зон казеозного некроза. Это зависит от медико-социальных параметров больных, таких как уровень иммуносупрессии, наличия антиретровирусной или противотуберкулезной терапии в анамнезе [4].

Для выявления лучших подходов к преодолению глобального бремени болезней, вызванных этими патогенами, необходимо полное понимание механизмов, лежащих в основе сопутствующих инфекций ВИЧ и туберкулеза. В ходе обзора и анализа отечественных, а также зарубежных источников информации по данной проблематике, включенных в наукометрические базы РИНЦ, Scopus, Web of Science, были определены возможные механизмы, лежащие в основе патогенеза и патоморфологии данной ко-инфекции. К таким патогенетическим механизмам, относят:

Механизм 1: способность ВИЧ манипулировать функцией макрофагов способствует внутриклеточной персистенции *Mycobacterium Tuberculosis*.

Альвеолярные макрофаги, по-видимому, являются первой группой клеток, инфицированных *Mycobacterium Tuberculosis*, и первичными иммунными клетками дыхательных путей. Они могут служить резервуаром как для ВИЧ, так и для *Mycobacterium Tuberculosis*. После проникновения *Mycobacterium Tuberculosis* в паренхиму, моноциты мигрируют в легкие и дифференцируются в различные типы макрофагов в гранулемах. Все эти типы макрофагов могут быть восприимчивы к ВИЧ-инфекции, а также к инфекции *Mycobacterium Tuberculosis*. Фенотипирование ВИЧ-оболочки позволяет предположить, что ВИЧ заражает активированные (HLADR) альвеолярные макрофаги (CD14 CD36), а также лимфоциты (CD26) в плевральной жидкости [5] или дыхательных путях [6] индивидов с ко-инфекцией. Поскольку было показано, что ВИЧ инфицирует макрофаги *in vivo*, он, вероят-

но, нарушает функцию макрофагов, инфицированных *Mycobacterium Tuberculosis* [7], что приводит к дисфункции гранулемы и увеличению роста и распространения бактерий.

Механизм 2: ВИЧ ухудшает функцию Т-клеток, специфичных для *Mycobacterium Tuberculosis*, внутри пораженной ткани.

Т-клеточно-опосредованные реакции имеют существенное значение для защиты от болезней, вызванных как *Mycobacterium Tuberculosis*, так и ВИЧ. Т-клетки высвобождают цитокины, включая гамма — интерферон, ФНО и IL-2, а также различные цитолитические молекулы, которые важны для борьбы как с *Mycobacterium Tuberculosis*, так и с ВИЧ. ВИЧ может исчерпывать специфичные для ВИЧ и неспецифические Т-клетки. [8, 9]

Механизм 3: вызванные ВИЧ сокращения периферических CD4 Т-клеток коррелируют с восприимчивостью к туберкулезу, уменьшая тем самым количество CD4 Т-клеток в тканях и гранулемах [10, 11]

Механизм 4: белок Nef у ВИЧ ингибирует бактериальный фагоцитоз и аутофагию.

Вспомогательный белок ВИЧ-1 Nef в макрофагах, инфицированных *Mycobacterium Tuberculosis*, снижает фагоцитарную способность макрофагов путем ингибирования опосредованной AP1 рециклизации эндосомы, которая необходима для образования новых фагосом [12]. Кроме того, данный белок ингибирует передачу сигналов митоген — активированной протеинкиназой ASK1/p38, что приводит к снижению высвобождения TNF и апоптозу, зависимому от TNF [13]. Это позволяет другим активированным макрофагам поглотить близлежащие апоптотические тела, что приводит к усилению распространения *Mycobacterium Tuberculosis* и ВИЧ.

Механизм 5: ВИЧ изменяет профиль цитокинов в гранулемах.

Гибридизация *in situ* и иммуногистохимия были использованы для выявления изменений экспрессии цитокинов в коинфицированных гранулемах [14]. Было установлено, что гранулемы у пациентов с ВИЧ экспрессировали больше мРНК ИФН, ФНО, ИЛ-12 и ИЛ-4, чем гранулемы у ВИЧ отрицательных. Увеличение экспрессии мРНК ФНО коррелировало с увеличением некротических гранул у пациентов с ко-инфекцией. Увеличение экспрессии мРНК цитокинов также может быть результатом большего количества клеток в гранулемах у людей с ко-инфекцией, чем у людей с ВИЧ. Если увеличение мРНК цитокинов приводит к усилению воспаления, может возникнуть чрезмерная патология или

изменения функции и структуры гранулемы, которые подавляют контроль над инфекцией *Mycobacterium Tuberculosis*. Вопреки предыдущему результату, другое исследование иммуногистохимии определило, что гранулемы от людей с ВИЧ/туберкулез выражали меньше ФНО и имели более обширный некроз, чем гранулемы от людей с одним только туберкулезом [15]. Снижение экспрессии ФНО может быть связано с функциональным нарушением или уменьшением количества Т-клеток и инфицированных макрофагов в гранулемах.

Механизм 6: активный туберкулез увеличивает репликацию и размножение ВИЧ-1 через врожденные пути иммунной сигнализации, провоспалительные цитокины.

Врожденные пути иммунного взаимодействия в макрофагах могут способствовать увеличению транскрипции ВИЧ-1 через активацию факторов транскрипции ядерного фактора — κB (NF- κB), белка, связывающего ССААТ/С/ЕВР, CREB/ATF и ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT). Ответ клеток-хозяев на врожденную иммунную активацию *Mycobacterium Tuberculosis* приводит к продукции ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ1-БЕТА, ФНО, ССs), которые в свою очередь приводят к активации тканевых Т-клеток, инфицированных ВИЧ, что и активации репликации ВИЧ с последующим распространением [16].

Все перечисленные механизмы указывают на ускоренное развитие ко-инфекции, и последующее прогрессирование заболевания, в результате изменения иммунофенотипа гранулем и общей иммуносупрессией. Это способствует высокой последующей наклонности к гематогенной и лимфо-гематогенной генерализации, отсутствию черт специфичности воспалительных изменений и признаков волнообразности течения процесса, характерного для туберкулеза.

Что касаясь патологической анатомии, то на начальной стадии она не имеет особенностей, а на поздних стадиях — структура форм туберкулеза и клинико-морфологические проявления кардинально изменяются. В зависимости от уровня степени иммуносупрессии у больных отмечается превалирование той или иной фазы воспалительной тканевой реакции:

- ◆ При количестве CD4+лимфоцитов ≥ 350 клеток/мкл, сохраняется присутствие гранулематозного воспаления, наблюдается отсутствие существенных отличий структурных изменений от морфологической картины туберкулеза без ВИЧ-инфекции. [17]
- ◆ При количестве CD4+лимфоцитов 200–350 клеток/мкл, отмечается стертость гранулематозного воспаления; возникают очаги некроза. [18] Макроскопически выявляются инкапсулированные

источники казеозного некроза и фиброза легочной ткани, втянутые рубцы с утолщенной плеврой. Диссеминация некроза в легочной ткани в большей мере средне и крупноочаговая, с выраженным слиянием очагов в обширные поля казеоза.

- ◆ При количестве CD4+ в диапазоне от 100 до 200 клеток/мкл преобладают всевозможные типы клеточно-тканевых реакций с развитием воспалительного ответа и волнообразном протеканием туберкулезной инфекции с преобладанием реакций экссудативно-продуктивного типа вследствие нарушенного иммунного ответа. [19]
- ◆ При количестве CD4+ лимфоцитов меньше 100 клеток/мкл превалирует альтеративно-некротический тип воспалительной реакции. [19]

Теоретическое подтверждение содержания лимфоцитов, их участия в дифференциации клеток в туберкулезных очагах и выраженность продуктивных реакций, возможно, связано с полной иммунной анергией и дисбалансом среди Th1 и Th2 лимфоцитами, которые не готовы активировать клетки моноцитарного ряда в источнике воспаления, и обеспечить необходимую продуктивную тканевую реакцию с формированием гранулем и фиброза. Это рассматривается как смена реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на реакцию гиперчувствительности немедленного типа с потерей биологического значения ГЗТ [20], что, с свою очередь, связано с резко проявленной иммуносупрессией и лимфогематогенной диссеминацией МБТ по типу туберкулезного сепсиса Ландузи, морфологии первичного прогрессирующего туберкулеза. [22]

Комплексное раздельное морфологическое исследование биопсийного материала у ВИЧ-инфицированных больных с применением широкого диапазона гисто-бактериоскопических исследований и современных способов молекулярной диагностики, а также полное понимание механизмов, лежащих в основе сопутствующих инфекций ВИЧ и туберкулеза позволяет выявить новые закономерности в течении ко-инфекционного процесса, а также позволит использовать полученные данные в диагностике и тактике лечения двойной патологии. Однако, преимущество в морфологической картине гнойно-некротических очагов и отсутствие специфических типичных клеточных реакций, обуславливают также трудность морфологической верификации туберкулеза только в условиях практического здравоохранения общей лечебной сети.

Клинические случаи Государственного Бюджетного Учреждение Республики Крым Крымский Республиканский Клинический Центр Фтизиатрии и Пульмонологии.

Таблица 1.

Дата	№	Результат исследования мокроты и др.			Результат исследования GeneXpert
		микроскопия	Культуральное исследование	Результат ТЛЧ	
25.02.2021	1282	Отрицательный	10		
24.03.2021	1941	Отрицательный	В работе		

Таблица 2

	26.02.2021	19.03.2021	23.03.2021	29.03.2021	01.04.2021
Hb	96	95	95	87	80
RBC	3,2	3,1	3,2	2,7	2,6
Цветной Показатель	0,9	0,92	0,89	0,87	0,92
PCT	275	341	414	143	118
WBC	5,0	2,8	3,7	1,3	1,0
палочкоядерные	9	5	2	7	4
сегментоядерные	83	89	96	86	75
EOS%	1	2	1	1	5
LYM%	5	6	1	6	15
MON%	2	1	1	1	1
ESR	54	70	70	62	72

Таблица 3

	26.02.21	19.03.21	22.03.21	29.03.21	01.04.21
Общий билирубин	6,2	16,9	24,3	50,6	34,1
Прямой билирубин	0,6	9,7	24,3	35,1	20,9
АСТ	35	58	70	62	49
АЛТ	24	59	43	35	45
Мочевая кислота	4,2	9,0	16,7	14,7	7,6
Креатинин	54	175	200	157	150
Общий белок	59,29	73,53	24,3	62,63	57,49

Клинический случай № 1
Посмертный эпикриз

Находится на стационарном лечении в отделении:
с 25.02.2021 по 04.04.2021 г. к/д

История настоящего заболевания (сведения о начале, развитии, течении, данные о проведенном обследовании и лечении): Туберкулезом ранее не болел, контакт отрицает. Заболел остро в декабре 2020 года, когда появились боли в прямой кишке, общая слабость, повысилась температура до 38,0. При обследовании по месту жительства обнаружены очагово-инfiltrативные изменения в легких. Онкологом направлен на дальнейшее обследование в онкологический диспансер. С 15.02 по 18.02.2021 — обследован. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: показала картину двустороннего туберкулезного процесса с признаками диссеминации. Также выявлена ВИЧ-инфекция.

Консультирован фтизиатром, для дальнейшего обследования и лечения направлен в стационар.

Результаты консультаций специалистов и проведенных клиничко-диагностических исследований

Рентгенологическое исследование органов грудной клетке от 01.02.2021: слева в S1–2 группа сливных очагов. Динамика отрицательная за счёт увеличение количества мелких очагов с обеих сторон, гидроторакс слева

Рентгенологическое исследование органов грудной клетке от 26.02.2021: Динамика отрицательная за счет консолидации мелких очагов с обеих сторон.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетке от 23.03.2021: Отмечается положительная

динамика: выпот в плевральной полости слева рассосался, синус облитерирован; в первом межреберье тонкий фиброзный тяж, левый контур сердца нечеткий за счет кардио-плевральных спаек. Сосудистый рисунок усилен с обеих сторон. **Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости от 23.03.2021:** в проекции малого таза определяются множественные флеболиты, петли кишечника справа раздуты воздухом. Костно-деструктивные изменения не определяются. Выражены явления деформирующего спондилита, с большими костными разрастаниями в виде крючков. Рентген — признаки деформирующего артроза туберкулёза сустава.

Компьютерная томография органов грудной клетки от 17.02.2021: В левом легком в S1–2 определяется объёмное образование неправильной формы с неровными и нечеткими конурами, неоднородной структуры. В обоих легких по всем полям и зонам определяются множественные милиарные и мелкоочаговые тени неправильной округлой формы, средней интенсивности. КТ-картина двустороннего туберкулёзного процесса с признаками диссеминации.

Ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря от 20.01.2021: ультразвуковые признаки острого простатита.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 04.03.2021: Заключение: гепатоспленомегалия. Лимфоаденопатия. Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы.

Ультразвуковое исследование плевральных полостей от 04.03.2021: ультразвуковые признаки левостороннего гидроторакса.

Колоноскопия от 29.12.2020: заболевание толстой кишки. Инфильтративно-язвенное образование анального канала.

Прижизненное патолого-анатомическое исследование биопсийного материала от 18.02.2021 — лейкоцитарно-некротический детрит.

Лабораторные исследования:

Анализ мокроты: таблица 1.

Бактериоскопия секрета простаты от 11.03.2021 № 1598–1–9 КСБ: тест Xpert MTB/RIF № 1598 от 11.03.2021 — полимеразная цепная реакция положительная.

Общий анализ крови: таблица 2.

Биохимический анализ крови: таблица 3.

Общий анализ мочи 29.03.2021 г. цвет коричневатый, реакция нейтральная, pH — 6,6 удельный вес — 1015, белок 0,16, реакция на кровь — положительная, эпителий переходный — 9–10 в поле зрения, эритроциты — 30–40 в поле зрения, цилиндры — единицы в поле зрения, бактерии — положительные.

Электрокардиограмма (25.02) — ритм регулярный, нормальное положение ЭОС. Смещение ST вниз (VI). Отклонение параметров QRS (III).

Экспресс-тест на ВИЧ от 26.02.2021 — положительный; Антитела к ВИЧ от 11.03.2021 № 47324 — положительный, CD4 от 10.03.2021–7 (3%), Вирусная нагрузка № 1902 от 15.03.2021–1650315.

Консультация узких специалистов:

Офтальмолог от 26.02.21: гиперметропия 1 ст. ОУ. Ангиопатия сетчатки ОУ. Начальная катаракта ОУ. Этамбутол противопоказан.

Инфекционист от 12.03.21: ВИЧ-инфекция стадия вторичных заболеваний 4В (СПИД), фаза прогрессирование в отсутствие АРВТ: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации МБ — (М-Ко), туберкулез кишечника. Экссудативный плеврит слева 1 рХТ, 1гДУ. Орофарингеальный кандидоз, атрофическая форма. ГИСТ 0, МБТ — положительный (моча, секрет простаты), 1гДН, 1рХТ А18.1.

Невролог от 02.03.21: Энцефалополинеропатия смешанного генеза (ВИЧ, интоксикационная, дисметаболическая) в виде мозжечково-атактического синдрома.

Лечение: курс ХТ по 1 режиму (HRZSfxAm) с 06.01.2021 н/фаза. Учитывая ухудшение биохимических показателей противотуберкулезная терапия была временно отменена с 29.03.2021. АРВТ начата с 16.03.2021 по схеме (AZT-3TC-EFV). Симптоматическая, дезинтоксикационная и патогенетическая терапия.

По результатам проведенного обследования и лечения посмертный диагноз:

Диагноз заключительный: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В (СПИД), фаза прогрессирования при фоне АРВТ (с 16.03.2021). Диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации МБТ+. М-К+, осложненный экссудативным плевритом слева. Туберкулез кишечника. Туберкулез мочеполовой системы: туберкулезный папиллит почек, туберкулез предстательной же-

Таблица 4

Биохимический анализ крови			Общий анализ крови		
Значение	23.12.20	20.02.21	Значение	23.12.20	20.02.21
Общий билирубин	5,6	18,6	Hb	102	82
Глюкоза	4,5		RBC	3,4	2,8
АСТ	28	46	Цветной Показатель	0,9	0,87
АЛТ	31	66	PCT	-	-
Мочевина	5,2	15,5	WBC	2,2	4,4
Щелочная фосфатаза	74		палочкоядерные	8	1
Холестерин	2,84		сегментоядерные	64	80
Мочевая кислота	912		EOS%	3	Ед. в п/з
Креатинин	49	171	LYM%	19	4
СРБ	1,98		MON%	6	2
Амилаза	44		ESR	19	72
ЛДГ		676			
Тимоловая проба		0,8			

лезы (ГИСТО МБТ +, М-, К+, изменение секрета). -, I режим ХТ, I группа ДУ (ВДТБ 25.02.2021).

Осложнения: Легочно-сердечная недостаточность 3 степени. Интоксикационный синдром. Воспалительный синдром восстановления иммунитета. Выраженная иммуносупрессия (CD4–7 кл). Дефицит веса 15%.

Сопутствующие заболевания: Начальная катаракта ОУ. Гиперметропия 1ст ОУ. Ангиопатия сетчатки ОУ. Энцефалополлинейпатия смешанного генеза в виде мозжечковоатактического синдрома. Гидроцефалия 1 ст.

Страховой анамнез — не работает

Исходы пребывания в стационаре: Умер.

Тело передано на вскрытие в патологоанатомическое отделение.

Дата выдачи: 05.04.2021 года.

Клинический случай № 2
Посмертный эпикриз

Находится на стационарном лечении в отделении: с 22.12.2020 по 22.02.2021 г. к/д 62

История настоящего заболевания (сведения о начале, развитии, течении, данные о проведенном об-

следовании и лечении: Остро заболел в начале ноября месяца, когда повысилась температура тела до фебрильных значений, появились кашель, одышка при физических нагрузках, слабость, Консультирован фтизиатром, решением ЦВКК № 1378 от 24.11.2020 г. установлен выставлен диагноз диссеминированный туберкулез, начал противотуберкулезную терапию. Находился на диспансерном учете по ВИЧ с 11.12.19 г. АРВТ начал принимать с 07.12.2020 г. Госпитализирован в отделение № 2 22.12.2020 г.г.

Результаты консультаций специалистов и проведенных клиничко-диагностических исследований:

Рентгенологическое исследование органов грудной клетке: от 22.12.2020: Заключение: На данный момент отмечается положительная динамика за счет рассасывания инфильтративных изменений слева в «языках». Здесь сохраняется участок ячеистого грубого пневмофиброза; справа в проекции С3 также участок пневмофиброза, булла. Легочной рисунок усилен, убедительных данных за наличие очаговых теней нет. Корни структурированы не расширены.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетке: от 26.01.2021: Заключение: Легочной рисунок усилен и обогащен за счет бронхо-сосудистого компонента, интерстициального пневмофиброза, ячеистого фиброза. Слева не исключено наличие бронхоэктазов;

справа в II и III межреберьях фиброз, очагово-инfiltrативные тени. Без динамики.

Компьютерная томография головного мозга от 25.01.2021: Заключение: КТ-признаки менингоэнцефалита и смешанной гидроцефалии.

Ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря от 20.01.2021: Заключение: Правая почка — чашечно-лоханочная система умеренная дилатация, лоханка 28x22мм, чашечки до 14x9мм, конкременты в чашечках с акустической тенью, размером от 3 до 6 мм. В верхней трети мочеточника лоцируется гиперэхогенный конкремент с акустической тенью, размерами 11x6мм. Левая почка — в верхней трети мочеточника лоцируются конкременты 4 мм и 5 мм с акустической тенью.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 17.02.2021: Заключение: Хронический гепатит. Фиброз печени.

Фиброгастродуоденоскопия от 19.02.2021: Заключение: Тотальный рефлюкс-эзофагит Dст. Микоз пищевода. Варикозно-расширенные вены пищевода 2–3ст. Портальная гастропатия. Эрозии тела желудка. Дуодено-гастральный рефлюкс. Папиллит.

Электрокардиография от 25.12.20 г. — Ритм регулярный, нормальное положение ЭОС. Смещение ST вниз (П, III, aVF). Отклонения параметров QRS (v5).

Лабораторные исследования: Анализ мокроты: КУМ б/скоп от 23.12.2020 № 7183 отрицательные 28.01.2021 № 487 отрицательные; Анализ мочи на КУМ 19.01.2021 № 204 отрицательные Посевы от 23.12.2020 № 7183 — отрицательные; остальные в работе.

Общий анализ мочи 23.12.2020 г. желтая, реакция кислая, 1014, белок 0,09, реакция на кровь — положительное, эпителий переходный — увеличение лейкоциты-2–4, эритроциты не изменены –3–5, цилиндры — 1–2, соли- оксалаты большое количество.

Общий анализ мочи 16.02.2021 г. коричневая, реакция щелочная, 1021, белок 0,38, реакция на кровь положительная, эпителий переходный — единичные в поле зрения, лейкоциты — покрыв ½ поле зрения, эритроциты покрывают ½ поле зрения, бактерии — положительные.

См. таблицу 4

Проведенное лечение: получал ПТП по схеме Z 1,5 Rb 0,45 H 0,45 Am 0,75 Sfx-0,2, патогенетическую симптоматическую терапию, ВААПТ по схеме TOF-3TC-EFV,

Консультация узких специалистов:

22.01.2021 г. ЛОР: S-образная носовая перегородка смещение 2ст.

08.02.2021 г. Уролог: Мочекаменная болезнь, Камень ПУС правой почки. Хронический пиелонефрит, стадии ремиссии, Осложнение гидронефроз справа 1 ст, Макрогематурия,

27.01.2021 г. Невролог: Энцефалит специфической этиологии в виде вестибулоатактического синдрома, синдрома когнитивных нарушений.

29.01.2021 г. Офтальмолог: Частичная атрофия зрительного нерва ОС. Нейроангиопатия сетчатки ОИ.

Заключение ЦВКК № 19 от 15.01.2021 г.: B20.0. Диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации МБТ-М-К-, I режим ХТ, I группа ДУ,

По результатам проведенного обследования и лечения посмертный диагноз:

Основное заболевание: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования на фоне АРВТ (старт 07.12.2020 г.) Диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации МБТ-М-К. режим ХТ, I группа ДУ. Энцефалит специфической этиологии в виде вестибулоатактического синдрома, синдрома когнитивных нарушений.

Осложнение основного заболевания: СПОН (отек головного мозга, почечная, печеночная недостаточность). Септицемия, Анемия 2ст, Тромбоцитопения.

Сопутствующие заболевания: Гепатит смешанной этиологии. Острый панкреатит, Мочекаменная болезнь. Камень ПУС правой почки. Хронический пиелонефрит, в стадии ремиссии. Гидронефроз справа Iст. Макрогематурия. Частичная атрофия зрительного нерва ОС. Тотальный рефлюкс-эзофагит Dст. Микоз пищевода. Варикозно-расширенные вены пищевода 2–3ст. Портальная гастропатия. Эрозии тела желудка. Дуодено-гастральный рефлюкс. Папиллит. Нейроангиопатия сетчатки ОИ.

Страховой анамнез — не работает

Исходы пребывания в стационаре:

Умер 22.02.2021 г. в 14:40.

Тело передано на вскрытие в патологоанатомическое отделение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: Формирование и интерпретация. Туберкулез и болезни легких. 2017;95(5):7–16. doi:10.21292/2075–1230–2017–95–5–7–16.
2. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д. Критерии интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2019;97(5):43–49. doi: 10.21292/2075–1230–2019–97–5–43–48
3. Информационный бюллетень. Глобальная статистика по ВИЧ [Электронный ресурс]. Доступно по: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (дата обращения: 21.01.2020). Ссылка активна на 21.02.2022.
4. Быхалов Л.С. Характеристика патоморфологических изменений в легких у умерших лиц при ко-инфекции ВИЧ/Туберкулез на фоне инъекционной наркомании. Фундаментальные исследования. 2014;7:916–920
5. Lawn SD, Pisell TL, Hirsch CS, Wu M, Butera ST, Toossi Z. Anatomically compartmentalized human immunodeficiency virus replication in HLA-DR+ cells and CD14+ macrophages at the site of pleural tuberculosis coinfection. *J Infect Dis.* 2001;184(9):1127–1133. doi:10.1086/323649
6. Hoshino Y, Tse DB, Rochford G, Prabhakar S, Hoshino S, Chitkara N, Kuwabara K, Ching E, Raju B, Gold JA, Borkowsky W, Rom WN, Pine R, Weiden M. Mycobacterium tuberculosis-induced CXCR4 and chemokine expression leads to preferential X4 HIV-1 replication in human macrophages [published correction appears in *J Immunol.* 2006 Dec 15;177(12):8874]. *J Immunol.* 2004;172(10):6251–6258. doi:10.4049/jimmunol.172.10.6251
7. Hoshino Y, Nakata K, Hoshino S, Honda Y, Tse DB, Shioda T, Rom WN, Weiden M. Maximal HIV-1 replication in alveolar macrophages during tuberculosis requires both lymphocyte contact and cytokines. *J Exp Med.* 2002;195(4):495–505. doi:10.1084/jem.20011614
8. Erikstrup C, Kronborg G, Lohse N, Ostrowski SR, Gerstoft J, Ullum H. T-cell dysfunction in HIV-1-infected patients with impaired recovery of CD4 cells despite suppression of viral replication. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53(3):303–310. doi:10.1097/QAI.0b013e3181ca3f7c
9. Rosignoli G, Lim CH, Bower M, Gotch F, Imami N. Programmed death (PD)-1 molecule and its ligand PD-L1 distribution among memory CD4 and CD8 T cell subsets in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. *Clin Exp Immunol.* 2009;157(1):90–97. doi:10.1111/j.1365–2249.2009.03960.x
10. Selwyn PA, Alcabes P, Hartel D, Buono D, Schoenbaum EE, Klein RS, Davenny K, Friedland GH. Clinical manifestations and predictors of disease progression in drug users with human immunodeficiency virus infection [published correction appears in *N Engl J Med* 1993 Mar 4;328(9):671]. *N Engl J Med.* 1992;327(24):1697–1703. doi:10.1056/NEJM199212103272401
11. Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, Friedland GH, Klein RS, Schoenbaum EE. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy [published correction appears in *JAMA* 1992 Dec 23–30;268(24):3434]. *JAMA.* 1992;268(4):504–509.
12. Hanna Z, Priceputu E, Chrobak P, Hu C, Dugas V, Goupil M, Marquis M, de Repentigny L, Jolicoeur P. Selective expression of human immunodeficiency virus Nef in specific immune cell populations of transgenic mice is associated with distinct AIDS-like phenotypes. *J Virol.* 2009;83(19):9743–9758. doi:10.1128/JVI.00125–09
13. Kumawat K, Pathak SK, Spetz AL, Kundu M, Basu J. Exogenous Nef is an inhibitor of Mycobacterium tuberculosis-induced tumor necrosis factor-alpha production and macrophage apoptosis [published correction appears in *J Biol Chem.* 2016 Jan 8;291(2):665–6]. *J Biol Chem.* 2010;285(17):12629–12637. doi:10.1074/jbc.M109.073320
14. Bezuidenhout J, Roberts T, Muller L, van Helden P, Walz G. Pleural tuberculosis in patients with early HIV infection is associated with increased TNF-alpha expression and necrosis in granulomas. *PLoS One.* 2009;4(1): e4228. doi:10.1371/journal.pone.0004228
15. de Noronha AL, Báfica A, Nogueira L, Barral A, Barral-Netto M. Lung granulomas from Mycobacterium tuberculosis/HIV-1 co-infected patients display decreased in situ TNF production. *Pathol Res Pract.* 2008;204(3):155–161. doi:10.1016/j.prp.2007.10.008
16. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, Collins F, Kinter A, Fauci AS. The in vitro induction of human immunodeficiency virus (HIV) replication in purified protein derivative-positive HIV-infected persons by recall antigen response to Mycobacterium tuberculosis is the result of a balance of the effects of endogenous interleukin-2 and proinflammatory and antiinflammatory cytokines. *J Infect Dis.* 1998;177(5):1332–1338. doi:10.1086/515276
17. Пантелеев А. М. туберкулез органов дыхания у больных с вич-инфекцией. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2010;2(1):16–22.
18. Sued O, Quiroga MF, Socías ME, Turk G, Salomón H, Cahn P. Acute HIV seroconversion presenting with active tuberculosis and associated with high levels of T-regulatory cells. *Viral Immunol.* 2011;24(4):347–349. doi:10.1089/vim.2010.0101
19. Гиллер Д.Б., Папков А.В., Гедымин Л.Е., Сигаев А.Т., Садовникова С.С., Бижанов А.Б., Гаврилова С.А., Волынкин А.В., Гиллер Г.В. Клинико-морфологическое обоснование медиастинальной лимфаденопатии в хирургическом лечении распространенного деструктивного туберкулеза легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2008;85(10):21–25.
20. Зюзя Ю.Р., Зимина В.Н., Альварес Фигероа М.В., Пархоменко Ю.Г., Долгова Е.А. Морфологическая характеристика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в зависимости от количества CD4+ лимфоцитов в крови. *Архив патологии.* 2014;76(5):33–37.
21. Гринберг Л.М. Актуальные проблемы патологии микобактериальных инфекций. *Фтизиатрия и пульмонология.* 2011;1:102–109.

© Юсупалиева Муяссар Мансуровна (1717pul@gmail.com), Аухадиева Алла Владимировна (Auchadiev@mail.ru),

Алмасуд Рами (rami.ruslan12@mail.ru), Базалук Андрей Викторович (dycha960@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»