

## ВЛИЯНИЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОСТИ НА СТРУКТУРУ ВНЕЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В СИБИРИ И НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ

Е.В. Кульчавеня

Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза, Новосибирск, Россия  
Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

### The impact of HIV infection on spectrum of extrapulmonary tuberculosis in Siberia and Far East

E.V. Kulchavenya

Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, Novosibirsk, Russia  
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

#### Резюме

**Введение.** Инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) является фактором риска для туберкулеза, повышая вероятность его развития в 20–37 раз.

**Цель исследования:** определение влияния инфицирования вирусом иммунодефицита человека на структуру клинических форм внелегочного туберкулеза.

**Материал и методы:** проанализированы данные отчетов противотуберкулезных диспансеров Сибирского и Дальневосточного федеральных округов за 2016 и 2017 гг. В разработку включены 1227 пациентов с изолированными формами внелегочного туберкулеза, у которых определен статус инфицирования вирусом иммунодефицита человека.

**Результаты.** В общей структуре клинических форм внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке, оцениваемой независимо от ВИЧ-инфицирования, ведущей формой с большим преобладанием был костно-суставной туберкулез (41,0 %). Второе и третье места делят урогенитальный туберкулез и туберкулез центральной нервной системы (19,4 % и 18,7 % соответственно). Структура клинических форм внелегочного туберкулеза в зависимости от ВИЧ-инфицирования кардинально меняется. У ВИЧ-инфицированных на первом месте стоял туберкулез центральной нервной системы (43,8 %), на втором — костно-суставной туберкулез (34,5 %), на третьем — туберкулез периферических лимфатических узлов (11,7 %). Доля урогенитального туберкулеза у ВИЧ-инфицированных ничтожно мала (1,9 %). В анализируемом двухлетнем периоде значимой динамики в пропорциях внелегочных локализаций туберкулеза как у ВИЧ-инфицированных, так и у иммунокомпетентных больных не отмечено.

**Заключение.** ВИЧ-инфекция кардинально меняет структуру клинических форм внелегочного туберкулеза. Полагаем необходимым внести изменения в систему учета больных внелегочным туберкулезом, выделив ВИЧ-инфицированных в отдельную группу.

**Ключевые слова:** внелегочный туберкулез, ВИЧ-инфекция, коморбидность ВИЧ/туберкулез.

#### Abstract

**Introduction.** Human immunodeficiency virus (HIV) infection is a risk factor for tuberculosis (TB), increasing the likelihood of its development in 20–37 times.

**The purpose of the study** was to evaluate an influence of HIV infection on a spectrum of extrapulmonary tuberculosis (EPTB).

**Material and methods.** Statistical reports of dispensaries on tuberculosis in Siberia and Far East were analyzed for 2016–2017 years. Of total 1227 patients with isolated EPTB (without pulmonary TB) who have the status of HIV infection were enrolled in the study. Patients with isolated forms of BAT, у которых определен статус ВИЧ-инфицирования.

**Results.** In the overall spectrum of the incidence of EPTB in Siberia and the Far East, estimated independently from HIV infection, the leading form with a large predominance was the bone and joints TB (41,0 %). The second-third place was divided by urogenital tuberculosis and tuberculosis of the central nervous system (19,4 % and 18,7 % respectively).

The spectrum of the incidence of EPTB changed dramatically depending on HIV infection. If in HIV-infected patients most common form was TB of the central nervous system (43.8 %), followed by the second — the bone and joints TB (34.5 %), and TB of peripheral lymph node TB (11.7 %). The proportion of urogenital tuberculosis in HIV-infected was negligible (1.9 %). In the analyzed period, significant changes in the proportions of extrapulmonary tuberculosis localization in both HIV-infected and immunocompetent patients were not found.

**Conclusion.** HIV infection dramatically changes the spectrum of the incidence of EPTB. We recommend making changes in the system of recording patients with EPTB, allocating HIV-infected to a separate group.

**Key words:** extrapulmonary tuberculosis, HIV infection, comorbidity of HIV/tuberculosis.

## Введение

Инфекция, связанная с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), остается одной из важнейших проблем современности [1]. В 2015 г. около 2,1 миллиона человек были инфицированы ВИЧ, зарегистрировано 1,1 миллиона смертей, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. Сегодня на Земле живут 36,7 миллионов человек с ВИЧ/СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) [1, 2]. Туберкулез является причиной смерти у ВИЧ-инфицированных в каждом 4–5-м случае [3–5]. ВИЧ-инфекция, в свою очередь, является фактором риска для туберкулеза, повышая вероятность его развития в 20–37 раз [6].

Ассоциация и взаимовлияние ВИЧ и туберкулеза легких хорошо изучены и описаны [6–7]. Туберкулез органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией чаще диагностируют у мужчин в возрасте до 40 лет, неработающих, несмотря на трудоспособный возраст. Туберкулез у них выявляют преимущественно при обращении; заболевание характеризуется тяжелой структурой клинических форм, большой распространенностью поражения, наличием бактериовыделения у каждого второго, причем в 44,7% случаев обнаружена множественная лекарственная устойчивость возбудителя [8].

У 36,6% больных туберкулезом легких с ВИЧ-ко-инфекцией имелась в прошлом судимость с отбыванием наказания в местах лишения свободы в среднем в течение  $3,7 \pm 1,1$  лет. Тем не менее, большинство пациентов соблюдали больничный режим и дисциплинированно принимали противотуберкулезную и антиретровирусную терапию [9]. А.В. Мордык считает, что у больных туберкулезом легких с ВИЧ-ко-инфекцией низкая приверженность к лечению, что в значительной степени объясняет причины неудач [10]. При оценке факторов, влияющих на результат стационарного лечения ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом органов дыхания, установлено, что стадия ВИЧ-инфекции, наличие клинических признаков иммунодефицита, уровень CD4-лимфоцитов не имеют прогностического значения [11].

Вместе с тем, особенности коморбидности ВИЧ-инфекции и внелегочного туберкулеза (ВЛТ) до конца не исследованы; имеющиеся данные скудны и противоречивы [12]. Во многих регионах в последние годы отмечен всплеск заболеваемости ВЛТ [13]. В Европе и США наблюдаются эпидемиологические «ножницы»: общая заболеваемость туберкулезом падает, а число случаев ВЛТ растет [13–15]. У ВИЧ-инфицированных, позже заболевших той или иной формой ВЛТ, исходы присоединившегося заболевания хуже, чем у лиц без ВИЧ-инфекции [16].

Больные туберкулезом старше 35 лет имеют меньший риск заражения ВИЧ-инфекцией; у больных ВЛТ риск развития ВИЧ-инфекции почти в 2 раза выше, чем у больных туберкулезом легких [17]. ВИЧ-инфекция утяжеляет течение туберкулеза у беременных [18], несмотря на высокую приверженность лечению [19]. Вероятность смерти пациента с ко-инфекцией в случае прерывания противотуберкулезной терапии увеличивается в 4 раза [16]. Подчеркивают, что наиболее велико влияние ВИЧ-инфекции на развитие внелегочных форм туберкулеза [20]. Независимо от ВИЧ-инфицирования, ВЛТ диагностируют, как правило, поздно, в стадии формирования тяжелых осложнений и инкурабельных форм заболевания [21]. В США доля ВИЧ-инфицированных среди больных внелегочным туберкулезом старше 45 лет выросла с 21,3% в 1993–1997 гг. до 36,1% в 2008–2010 гг. [13]. В 1993–2006 гг. в США среди 253 299 заболевших туберкулезом у 18,7% были диагностированы внелегочные формы, причем одинаково часто – у ВИЧ-инфицированных и иммунокомпетентных [14].

Диагностика урогенитального туберкулеза на ранних стадиях сложна в силу отсутствия патогномоничных симптомов и сложности идентификации возбудителя в моче и эксприматах половых желез [22–23]. Стандартный посев на плотные среды малоэффективен у таких пациентов. В случае ко-инфекции постановка диагноза Урогенитальный туберкулез приобретает дополнительные трудности, поскольку у ВИЧ-инфицированных теряется специфическая патоморфологическая картина туберкулезного воспаления [12]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала использовать полностью автоматизированное устройство Xpert MTB/RIF для выявления *M. tuberculosis* методом полимеразной цепной реакции с одновременным определением резистентности к одному из основных противотуберкулезных препаратов – рифампицину. В 2011 г. ВОЗ рекомендовала ввести этот метод в стандарт диагностики туберкулеза у детей, особенно в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Не все исследователи оказались удовлетворены результатами [24], однако другие, напротив, оценили возможности Xpert MTB/RIF у больных ВЛТ как высокоэффективные, в том числе в случае исследования тканей и ликвора [25]. Данная методика повышает возможность верификации диагноза ВЛТ в 2,5 раза, причем разницы между частотой обнаружения микобактериурии у ВИЧ-инфицированных и иммунокомпетентных пациентов найдено не было [26].

Таким образом, корреляция между туберкулезом внелегочных локализаций и ВИЧ-инфекцией несомненна, но ее закономерности еще нуждаются в уточнении и дальнейшем изучении.

**Цель исследования** – определение влияния ВИЧ-инфекции на структуру клинических форм ВЛТ в эпидемически неблагополучном по туберкулезу регионе – Сибирском федеральном округе (СФО) и Дальневосточном федеральном округе (ДФО).

### Материалы и методы

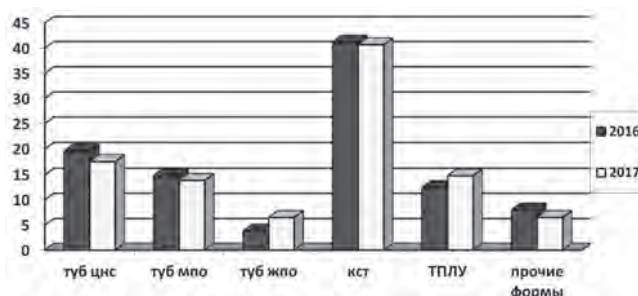
Проанализирована форма 8 статистических отчетов противотуберкулезных диспансеров территорий, входящих в зону курации Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза, за 2016 и 2017 гг., а также данные расширенных опросников. Опросники были разработаны автором статьи, включали дополнительно информацию о наличии/отсутствии ВИЧ-инфицирования у больных внегочным туберкулезом отдельно по клиническим формам и в целом; заполнялись сотрудниками противотуберкулезных диспансеров регионов. Всего в обработку включены данные по 1227 пациентам с изолированными формами ВЛТ, у которых определен статус ВИЧ-инфицирования. Статистическая обработка материала проведена с использованием программы Statistica 8 (StatSoft Inc., USA). Точный тест Фишера использовали при оценке различий в частоте той или иной локализации ВЛТ в структуре заболеваемости в зависимости от ВИЧ-инфицированности; различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В 2016 г. в СФО и ДФО было выявлено 677 больных туберкулезом внегочных локализаций без поражения органов дыхания (при сочетанном туберкулезе легких и ВЛТ больные учитываются только по одной локализации – туберкулезу легких, и многочисленные внегочные поражения, частота которых достигает 67%, остаются неизвестными статистическим отчетам). У 441 пациента (65,1%) тесты на ВИЧ-инфекцию были отрицательны, а 236 больных (35,9%) оказались ВИЧ-инфицированы.

В 2017 г. было диагностировано 550 случаев изолированного ВЛТ, из них 368 больных (66,9%) были иммунокомпетентны, а 182 (33,1%) – ВИЧ-инфицированы. Таким образом, только третья часть больных изолированным ВЛТ оказалась иммунокомпетентной, а у двух третей больных тест на ВИЧ-инфекцию был негативным, причем достоверной динамики в пропорции за 2 года отмечено не было ( $p > 0,05$ ).

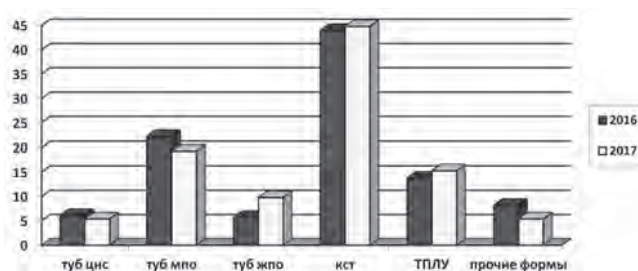
Стандартные статистические отчеты по форме 8 не разделяют заболеваемость в зависимости от ВИЧ-инфицирования, и, согласно официальной отчетности, структура заболеваемости ВЛТ в Сибири и на Дальнем Востоке в 2016–2017 гг. выглядела следующим образом (рис. 1).



**Рис. 1.** Структура клинических форм внегочного туберкулеза в СФО и ДФО в целом, вне зависимости от ВИЧ-инфицирования, 2016 – 2017 гг.,  $n = 1227$ . Туб. ЦНС – туберкулез центральной нервной системы; Туб. МПО – туберкулез мочевых и мужских половых органов; Туб. ЖПО – туберкулез женских половых органов; УГТ – урогенитальный туберкулез суммарно; КСТ – костно-суставной туберкулез; ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов

При оценке общей структуры клинических форм ВЛТ видно, что пропорции сохранялись неизменными, ведущей формой с большим преобладанием был КСТ ( $p < 0,05$ ), на долю которого в 2016 г. пришлось 41,2% и в 2017 г. – 40,7%. Второе и третье места делят урогенитальный туберкулез (УГТ), объединяющий урологический, то есть туберкулез мочевых и мужских половых органов и туберкулез женских половых органов, и туберкулез центральной нервной системы (ЦНС). На долю УГТ пришлось 18,6% и 20,4% соответственно; примерно такова же доля туберкулеза ЦНС: 19,6% в 2016г. – чуть больше, чем УГТ; и 17,6% в 2017 г. – чуть меньше, чем УГТ. Четвертое место стабильно за туберкулезом периферических лимфатических узлов (ТПЛУ): 12,5% и 14,8% соответственно.

Структура клинических форм ВЛТ в зависимости от ВИЧ-инфицирования различалась драматически. В структуре клинических форм ВЛТ больных, свободных от ВИЧ-инфекции, на первом месте стоял костно-суставной туберкулез (44,0% в 2016г. и 44,8% в 2017 г.), на втором – урогенитальный туберкулез суммарно (27,9% в 2016 г. и 29,1% в 2017 г.); на третьем месте – ТПЛУ: 13,8% в 2016г. и 15,3% в 2017 г. Различия по трем ведущим локализациям в динамике незначительны,  $p > 0,05$ , а между собой – достоверны,  $p < 0,05$  (рис. 2).



**Рис. 2.** Структура клинических форм внегочного туберкулеза в СФО и ДФО не инфицированных ВИЧ пациентов, 2016 – 2017 гг.,  $n = 809$ . Обозначения те же, что и на рисунке 1



Совсем другая картина обнаружена у ВИЧ-инфицированных. С большим отрывом лидировал туберкулез ЦНС: 44,9% в 2016 г. и 42,3% в 2017 г. На втором месте стоял туберкулез костей и суставов: 36,0% в 2016 г. и 32,4% в 2017 г. Третье место сохранил за собой ТПЛУ, причем в той же пропорции, что и в группе лиц без ВИЧ-инфекции: 10,2% в 2016 г. и 13,8% в 2017 г. Удивительно, но УГТ у ВИЧ-инфицированных диагностировали редко: в 1,2% случаев в 2016 г. и в 2,7% случаев в 2017 г. Различия в пропорции между годами также недостоверны, что иллюстрирует рисунок 3, однако различие между формами существенно ( $p < 0,05$ ).

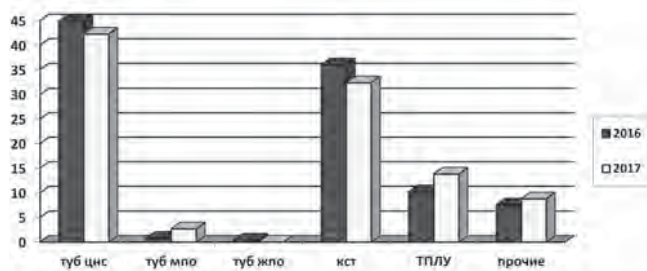


Рис. 3. Структура клинических форм внелегочного туберкулеза в СФО и ДФО ВИЧ-инфицированных пациентов, 2016–2017 гг.,  $n = 418$ . Обозначения те, что и на рисунках 1, 2

Сравнивая частоту той или иной локализации ВЛТ в структуре 3 клинических форм в зависимости от ВИЧ-инфицированности пациентов в 2016 г., обнаружили, что достоверно различаются только КСТ и УГТ (как урологический туберкулез, так и туберкулез женских половых органов), по остальным локализациям различия незначимы (рис. 4). В 2017 г. приобрело достоверную значимость различие в доле КСТ (рис. 5).

Таким образом, структура клинических форм ВЛТ существенно отличается в зависимости от сопутствующей ВИЧ-инфекции, что подтверждает таблица, объединяющая данные за 2016–2017 гг.

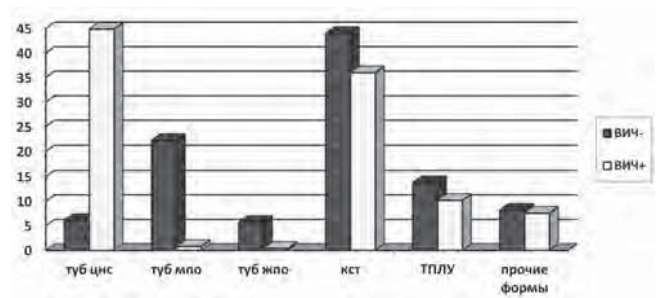


Рис. 4. Структура клинических форм внелегочного туберкулеза в СФО и ДФО в зависимости от ВИЧ-инфицированности пациентов, 2016 г.,  $n = 677$ . Обозначения те же, что и на рисунках 1–3

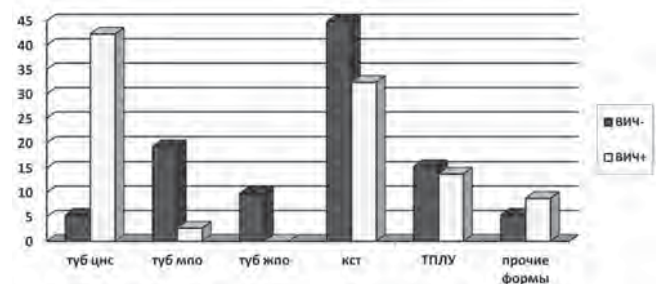


Рис. 5. Структура клинических форм внелегочного туберкулеза в СФО и ДФО в зависимости от ВИЧ-инфицированности пациентов, 2017 г.,  $n = 550$ . Обозначения те же, что и на рисунках 1–4

Таблица наглядно демонстрирует достоверно значимые различия как в заболеваемости ВЛТ в целом, так и в ее структуре по позициям: туберкулез центральной нервной системы, урогенитальный туберкулез суммарно, костно-суставной туберкулез. В то же время на долю туберкулеза периферических лимфатических узлов и прочих локализаций, куда входит туберкулез кожи, молочных желез, слюнных желез, кишечника, печени, селезенки и пр., наличие ВИЧ-инфекции у пациента не влияло.

С. Naing et al [27] в 2013 г. опубликовали мета-анализ работ по сочетанию ВЛТ и ВИЧ-инфекции.

Таблица

#### Спектр клинических форм внелегочного туберкулеза в СФО И ДФО в 2016–2017 г. суммарно, $n=1227$

Форма	Не инфицированные ВИЧ		Инфицированные ВИЧ		Всего		P
	абс	%	абс	%	абс	%	
Туб. ЦНС	47	5,8	183	43,8	230	18,7	<0,0001
Туб. МПО	169	20,9	7	1,7	176	14,4	<0,0001
Туб. ЖПО	61	7,5	1	0,2	62	5,0	0,0553
УГТ суммарно	230	28,4	8	1,9	238	19,4	<0,0001
КСТ	359	44,4	144	34,5	503	41,0	0,0005
ТПЛУ	117	14,5	49	11,7	166	13,5	0,0366
Прочие формы	56	6,9	34	8,1	90	7,3	0,2865
Всего	809	65,9	418	34,1	1227	100	0,0003

Как выяснилось, полноценные исследования с высокой доказательной базой отсутствуют в связи с относительно небольшим количеством пациентов, разночтением понятий и разной материально-технической базой.

Позже был проведен еще один систематический обзор [1] с упором на поло-возрастные и эпидемиологические особенности ко-инфекций ВЛТ/ВИЧ; анализировали литературу с 1984 по 2014 г. Авторам не удалось найти убедительных данных о росте сочетанной заболеваемости — хотя, по мнению других исследователей [28], этот факт сомнения не вызывает. Также отсутствовали сведения о последовательности выявления инфекций и методах диагностики.

Урогенитальный туберкулез лидировал в структуре клинических форм ВЛТ в течение многих лет и лишь недавно уступил позиции туберкулезу костей и суставов [12, 23, 29]. Весьма вероятно, что КСТ вышел на первое место благодаря современным возможностям топоческой диагностики: мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография позвоночника позволяют зафиксировать поражение даже одного позвонка, в то время как еще в конце XX в. преобладали туберкулезные спондилиты с вовлечением 5–6–11 позвонков; на более ранней стадии заболевание выявить в те времена было невозможно [12]. УГТ имеет репутацию «великого мистификатора», особенно у ВИЧ-инфицированных [12, 30]. УГТ склонен протекать под маской других заболеваний, преимущественно инфекционно-воспалительного характера (пиелонефрит, цистит, простатит). Неверная интерпретация симптомов на первых этапах болезни, низкая настороженность в отношении туберкулеза приводит к неоптимальному назначению антибактериальной терапии. Фторхинолоны и амикацин затушевывают клиническую картину УГТ, препятствуют бактериологической идентификации возбудителя, меняют патоморфологическую картину. В результате большое количество пациентов остаются невыявленными. По аутопсийным данным, 77% больных, умерших от всех форм туберкулеза, имели туберкулез предстательной железы, как правило, прижизненно не диагностированный [12]. Это важно, поскольку туберкулез может передаваться половым путем и является одной из причин бесплодия.

Считается, что в настоящее время преобладает половой путь передачи ВИЧ-инфекции, поскольку презервативы, как известно, от вирусов не защищают. Циркумцизия снижает риск развития ВИЧ-инфекции как минимум на 60%, хотя точный механизм этого явления пока не ясен [31–33]. Возможно, в области уздечки содержатся лимфоидные скопления, клетки Лангерганса, которые

кумуляируют вирус и способствуют его распространению [34]. Препуций, логически рассуждая, должен выполнять барьерную функцию для инфекции. Оказалось, напротив, дендритные клетки внутреннего листка препуция осуществляют активный транспорт вириона в дермальные CD4 и Т-лимфоциты [31]. Инициальная пенетрация вируса сама по себе незначительна для генерализации инфекции, однако она вызывает локальное воспаление, которое значительно ускоряет транспорт вириона. Микробиота препуциального мешка весьма обширна и включает в себя в норме 42 микроорганизма. Один из них, *Prevotella spp.*, десятикратно увеличивает свою популяцию при ВИЧ-инфицировании, хотя объяснения этому феномену еще не предложено [31]. Наши данные показали, что количество больных УГТ среди ВИЧ-инфицированных ничтожно мало — в то время как среди иммунокомпетентных на долю УГТ приходится пятая часть в структуре заболеваемости ВЛТ.

Считают, что ВЛТ более часто диагностируют у ВИЧ-инфицированных, чем у иммунокомпетентных [28], ВИЧ-инфекцию расценивают как важный фактор риска для заболеваемости туберкулезом внелегочных локализаций [35]. У половины больных туберкулезом с сопутствующей ВИЧ-инфекцией были диагностированы внелегочные локализации заболевания [21]. В стандарт обследования больного ВЛТ входит тест на ВИЧ-инфекцию; в нашем исследовании у всех пациентов ВИЧ-инфекция была диагностирована одновременно с ВЛТ.

По нашим данным, наиболее уязвима для туберкулеза у ВИЧ-инфицированного центральная нервная система: доля нейротуберкулеза в структуре клинических форм ВЛТ у ВИЧ-инфицированных была в 7–8 раз больше, чем у иммунокомпетентных пациентов.

### Заключение

В общей структуре клинических форм ВЛТ в Сибири и на Дальнем Востоке, оцениваемой независимо от ВИЧ-инфицирования, ведущей формой с большим преобладанием был КСТ (41,0%). Второе и третье места делят урогенитальный туберкулез и туберкулез центральной нервной системы. Структура клинических форм ВЛТ в зависимости от ВИЧ-инфицирования кардинально меняется. У ВИЧ-инфицированных на первом месте стоял туберкулез ЦНС (43,8%), на втором — КСТ (34,5%), на третьем — ТПЛУ (11,7%). Доля урогенитального туберкулеза у ВИЧ-инфицированных ничтожно мала (1,9%). Полагаем необходимым внести изменения в систему учета больных ВЛТ, выделив ВИЧ-инфицированных в отдельную группу.

## Литература

1. Shivakoti R, Sharma D, Mamoon G, Pham K. Association of HIV infection with extrapulmonary tuberculosis: a systematic review. *Infection*. 2017 Feb;45(1):11-21. doi: 10.1007/s15010-016-0960-5.
2. UNAIDS. Fact sheet 2016 Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
3. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr*. 2017 Jan;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0028-2016.
4. Karat AS, Omar T, von Gottberg A et al. Autopsy Prevalence of Tuberculosis and Other Potentially Treatable Infections among Adults with Advanced HIV Enrolled in Out-Patient Care in South Africa. *PLoS One*. 2016 Nov 9;11(11):e0166158. doi: 10.1371/journal.pone.0166158. eCollection 2016.
5. Cunha R, Maruza M, Montarroyos UR et al. Survival of people living with HIV who defaulted from tuberculosis treatment in a cohort, Recife, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2017 Feb 10;17(1):137. doi: 10.1186/s12879-016-2127-5.
6. WHO report Tuberculosis and HIV. Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/tb/en/>
7. Global tuberculosis report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. World Health Organization Geneva 2016. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
8. Корецкая, Н.М. Впервые выявленный туберкулез органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией / Н.М. Корецкая, А.Н. Наркевич // Медицинский альянс. — 2015. — № 1. — С. 171 — 172.
9. Полякова, А.А. Социальная характеристика больных с наличием ко-инфекции (туберкулез и ВИЧ-инфекция) / А.А. Полякова, З.Х. Корнилова, О.В. Демикова, С.А. Оприщенко // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 7. — С. 112 — 113.
10. Мордык, А.В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: причины неудач в лечении / А.В. Мордык, О.Г. Иванова, С.В. Ситникова // Омский научный вестник. — 2015. — Т. 144. — С. 23 — 26.
11. Ситникова, С.В. Влияние ВИЧ-инфекции на результаты стационарного курса лечения больных с ассоциированной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция / С.В. Ситникова, А.В. Мордык, О.Г. Иванова // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 7. — С. 128 — 129.
12. Кульчавеня, Е.В. Альманах внелегочного туберкулеза / Е.В. Кульчавеня, В.А. Краснов, А.В. Мордык. — Новосибирск: Сибпринт, 2015. — 247 с.
13. Adada H, Valley MA, Nour SA et al. Epidemiology of extra-pulmonary tuberculosis in the United States: high rates persist in the post-HIV era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1516 — 21. doi: 10.5588/ijtld.14.0319
14. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993 — 2006. *Clin Inf Dis*. 2009;49:1350 — 7. doi: 10.1086/605559
15. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European union and European economic area 2002 to 2011. *Euro Surveill* 2013;18:1 — 9.
16. Montales MT, Chaudhury A, Beebe A et al. HIV-Associated TB Syndemic: A Growing Clinical Challenge Worldwide. *Front Public Health*. 2015 Dec 23;3:281. doi: 10.3389/fpubh.2015.00281. eCollection 2015.
17. Li WG, Zhao L, Zhao H. Epidemiology of HIV-Associated Tuberculosis in Urumqi, China. *Transplant Proc*. 2015 Oct;47(8):2456-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.09.017.
18. Bekker A, Schaaf HS, Draper HR et al. Tuberculosis Disease during Pregnancy and Treatment Outcomes in HIV-Infected and Uninfected Women at a Referral Hospital in Cape Town. *PLoS One*. 2016 Nov 3;11(11):e0164249. doi: 10.1371/journal.pone.0164249. eCollection 2016.
19. Webb Mazinyo E, Kim L, et al. Adherence to Concurrent Tuberculosis Treatment and Antiretroviral Treatment among Co-Infected Persons in South Africa, 2008-2010. *PLoS One*. 2016 Jul 21;11(7):e0159317. doi: 10.1371/journal.pone.0159317. eCollection 2016.
20. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr*. 2017 Jan;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0028-2016.
21. Jamil B, Shakoor S, Hasan R. Sequelae of extrapulmonary tuberculosis after treatment: Addressing patient needs. *Int J Mycobacteriol*. 2016 Dec;5 Suppl 1:S149. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.08.013.
22. Кульчавеня, Е.В. Частота встречаемости госпитальных уропатогенов и динамика их чувствительности / Е.В. Кульчавеня [и др.] // Урология. — 2015. — № 2. — С. 13 — 16.
23. Кульчавеня, Е.В. Контроль внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке / Е.В. Кульчавеня // Пробл. туб. и болезней легких. — 2008. — № 9. — С. 16 — 19.
24. Gutierrez C. Benefits and challenges of molecular diagnostics for childhood tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2016 Dec;5 Suppl 1:S4-S5. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.08.011.
25. Peña A, Salazar R, Castaño T et al. Molecular diagnosis of extrapulmonary tuberculosis and sensitivity to rifampicin with an automated real-time method. *Biomedica*. 2016 Feb 23;36(0):78-89. doi: 10.7705/biomedica.v36i3.3088.
26. Fanosie A, Gelaw B, Tessema B et al. Mycobacterium tuberculosis Complex and HIV Co-Infection among Extrapulmonary Tuberculosis Suspected Cases at the University of Gondar Hospital, Northwestern Ethiopia. *PLoS One*. 2016 Mar 7;11(3):e0150646. doi: 10.1371/journal.pone.0150646. eCollection 2016.
27. Naing C, Mak JW, Maung M et al. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung*. 2013;191:27 — 34. doi: 10.1007/s00408-012-9440-6
28. Nayyar E, Torres JA, Malvestutto CD. Tuberculous Gastric Abscess in a Patient with AIDS: A Rare Presentation. *Case Rep Infect Dis*. 2016;2016:5675036. doi: 10.1155/2016/5675036.
29. Kulchavenya E, Zhukova I, Kholobin D. Spectrum of Urogenital Tuberculosis. *J Infect Chemother* October 2013;19(5): 880-883.
30. Jetley S, Jairajpuri ZS, Pujani M et al. Tuberculosis 'The Great Imitator': A usual disease with unusual presentations. *Indian J Tuberc*. 2017 Jan;64(1):54-59. doi: 10.1016/j.ijtub.2016.01.001.
31. Prodger JL, Kaul R. The biology of how circumcision reduces HIV susceptibility: broader implications for the prevention field. *AIDS Res Ther*. 2017 Sep 12;14(1):49. doi: 10.1186/s12981-017-0167-6.
32. Brito MO, Khosla S, Pananookooln S et al. Sexual Pleasure and Function, Coital Trauma, and Sex Behaviors After Voluntary Medical Male Circumcision Among Men in the Dominican Republic. *J Sex Med*. 2017 Apr;14(4):526-534. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.01.020.
33. Lemos MP, Lama JR, Karuna ST et al. The inner foreskin of healthy males at risk of HIV infection harbors epithelial CD4 + CCR5 + cells and has features of an inflamed epidermal barrier. *PLoS One*. 2014 Sep 30;9(9):e108954. doi: 10.1371/journal.pone.0108954. eCollection 2014.
34. Dinh MH, Fahrbach KM, Hope TJ. The role of the foreskin in male circumcision: an evidence-based review. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Mar;65(3):279-83. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00934.x. DOI: 10.1177/2049936114528173
35. Culqui-Lévano DR, Rodríguez-Valín E, Donado-Campos JM. Analysis of extrapulmonary tuberculosis in Spain: 2007-2012 National Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Feb;35(2):82-87. doi: 10.1016/j.eimc.2016.06.002.



## References

1. Shivakoti R, Sharma D, Mamoon G, Pham K. Association of HIV infection with extrapulmonary tuberculosis: a systematic review. *Infection*. 2017 Feb;45(1):11-21. doi: 10.1007/s15010-016-0960-5.
2. UNAIDS. Fact sheet 2016 Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
3. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr*. 2017 Jan;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0028-2016.
4. Karat AS, Omar T, von Gottberg A et al. Autopsy Prevalence of Tuberculosis and Other Potentially Treatable Infections among Adults with Advanced HIV Enrolled in Out-Patient Care in South Africa. *PLoS One*. 2016 Nov 9;11(11):e0166158. doi: 10.1371/journal.pone.0166158. eCollection 2016.
5. Cunha R, Maruza M, Montarroyos UR et al. Survival of people living with HIV who defaulted from tuberculosis treatment in a cohort, Recife, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2017 Feb 10;17(1):137. doi: 10.1186/s12879-016-2127-5.
6. WHO report Tuberculosis and HIV. Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/tb/en/>
7. Global tuberculosis report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. World Health Organization Geneva 2016. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
8. Koreczkaya N.M. Medicinskij al'yans. 2015;1:171-172 (in Russian).
9. Polyakova A.A. Tuberkulez i bolezni legkix.- 2015;7:112-113 (in Russian).
10. Mordyk A.V. Omskij nauchnyj vestnik. 2015;144:23-26 (in Russian).
11. Sitnikova S.V. Tuberkulez i bolezni legkix. 2015;7:128-129 (in Russian).
12. Kulchavenya E. V., Krasnov V.A., Mordyk A.V. Almanac of extrapulmonary tuberculosis. Novosibirsk: Sibprint, 2015. — 247 p. (in Russian).
13. Adada H, Valley MA, Nour SA et al. Epidemiology of extra-pulmonary tuberculosis in the United States: high rates persist in the post-HIV era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1516–21. doi: 10.5588/ijtld.14.0319
14. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006. *Clin Inf Dis*. 2009;49:1350–7. doi: 10.1086/605559
15. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European union and European economic area 2002 to 2011. *Euro Surveill* 2013;18:1–9.
16. Montales MT, Chaudhury A, Beebe A et al. HIV-Associated TB Syndemic: A Growing Clinical Challenge Worldwide. *Front Public Health*. 2015 Dec 23;3:281. doi: 10.3389/fpubh.2015.00281. eCollection 2015.
17. Li WG, Zhao L, Zhao H. Epidemiology of HIV-Associated Tuberculosis in Urumqi, China. *Transplant Proc*. 2015 Oct;47(8):2456-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.09.017.
18. Bekker A, Schaaf HS, Draper HR et al. Tuberculosis Disease during Pregnancy and Treatment Outcomes in HIV-Infected and Uninfected Women at a Referral Hospital in Cape Town. *PLoS One*. 2016 Nov 3;11(11):e0164249. doi: 10.1371/journal.pone.0164249. eCollection 2016.
19. Webb Mazinyo E, Kim L, et al. Adherence to Concurrent Tuberculosis Treatment and Antiretroviral Treatment among Co-Infected Persons in South Africa, 2008-2010. *PLoS One*. 2016 Jul 21;11(7):e0159317. doi: 10.1371/journal.pone.0159317. eCollection 2016.
20. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr*. 2017 Jan;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0028-2016.
21. Jamil B, Shakoor S, Hasan R. Sequelae of extrapulmonary tuberculosis after treatment: Addressing patient needs. *Int J Mycobacteriol*. 2016 Dec;5 Suppl 1:S149. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.08.013.
22. Kulchavenya E.V. *Urologiya*. 2015;2:13-16 (in Russian).
23. Kulchavenya E.V. *Probl. tub. i boleznej legkix*. 2008;9:16-19 (in Russian).
24. Gutierrez C. Benefits and challenges of molecular diagnostics for childhood tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2016 Dec;5 Suppl 1:S4-S5. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.08.011.
25. Peña A, Salazar R, Castañón T et al. Molecular diagnosis of extrapulmonary tuberculosis and sensitivity to rifampicin with an automated real-time method. *Biomedica*. 2016 Feb 23;36(0):78-89. doi: 10.7705/biomedica.v36i3.3088.
26. Fanosie A, Gelaw B, Tessema B et al. Mycobacterium tuberculosis Complex and HIV Co-Infection among Extrapulmonary Tuberculosis Suspected Cases at the University of Gondar Hospital, Northwestern Ethiopia. *PLoS One*. 2016 Mar 7;11(3):e0150646. doi: 10.1371/journal.pone.0150646. eCollection 2016.
27. Naing C, Mak JW, Maung M et al. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung*. 2013;191:27–34. doi: 10.1007/s00408-012-9440-6
28. Nayyar E, Torres JA, Malvestutto CD. Tuberculous Gastric Abscess in a Patient with AIDS: A Rare Presentation. *Case Rep Infect Dis*. 2016;2016:5675036. doi: 10.1155/2016/5675036.
29. Kulchavenya E, Zhukova I, Kholobin D. Spectrum of Urogenital Tuberculosis. *J Infect Chemother* October 2013;19(5): 880-883.
30. Jetley S, Jairajpuri ZS, Pujani M et al. Tuberculosis 'The Great Imitator': A usual disease with unusual presentations. *Indian J Tuberc*. 2017 Jan;64(1):54-59. doi: 10.1016/j.ijtub.2016.01.001.
31. Prodger JL, Kaul R. The biology of how circumcision reduces HIV susceptibility: broader implications for the prevention field. *AIDS Res Ther*. 2017 Sep 12;14(1):49. doi: 10.1186/s12981-017-0167-6.
32. Brito MO, Khosla S, Pananookooln S et al. Sexual Pleasure and Function, Coital Trauma, and Sex Behaviors After Voluntary Medical Male Circumcision Among Men in the Dominican Republic. *J Sex Med*. 2017 Apr;14(4):526-534. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.01.020.
33. Lemos MP, Lama JR, Karuna ST et al. The inner foreskin of healthy males at risk of HIV infection harbors epithelial CD4+ CCR5+ cells and has features of an inflamed epidermal barrier. *PLoS One*. 2014 Sep 30;9(9):e108954. doi: 10.1371/journal.pone.0108954. eCollection 2014.
34. Dinh MH, Fahrback KM, Hope TJ. The role of the foreskin in male circumcision: an evidence-based review. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Mar;65(3):279-83. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00934.x. DOI: 10.1177/2049936114528173
35. Culqui-Lévano DR, Rodríguez-Valín E, Donado-Campos JM. Analysis of extrapulmonary tuberculosis in Spain: 2007-2012 National Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Feb;35(2):82-87. doi: 10.1016/j.eimc.2016.06.002.

## Автор:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна — профессор, главный научный сотрудник Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза, профессор кафедры туберкулеза Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(383)203-79-89, e-mail: urotub@yandex.ru