

© К. Н. Додонов, К. Д. Горбатенко, И. М. Улюкин, 2013
УДК [616-002.5:[616-092.612.017.1-064]]:615.281

К. Н. Додонов¹

К. Д. Горбатенко¹

И. М. Улюкин²

канд. мед. наук

канд. мед. наук

¹ Республиканская клиническая инфекционная больница, Усть-Ижора

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

К вопросу о генерализованном туберкулезе при ВИЧ-инфекции на фоне длительной антиретровирусной терапии

В настоящей работе описан случай генерализованного туберкулеза, который развился в процессе многолетней антиретровирусной и профилактической терапии, у 25-летнего больного нозокомиальной ВИЧ-инфекцией. Генерализованный процесс оформился на фоне противотуберкулезной терапии туберкулезного спондилита через 3 мес после его рентгенологического диагностирования. Обсуждены роль молекулярно-диагностических методов в успешности смены схем терапии и сложность лечения больных с сочетанной патологией на фоне их низкой биологической реактивности. Подчеркнута важность соблюдения приверженности проводимому лечению.

Ключевые слова: *ВИЧ-инфекция, генерализованный туберкулез, длительная антиретровирусная терапия, молекулярно-генетическая диагностика*

Известно, что при ВИЧ-инфекции с течением времени иммунопатогенез по совокупности последствий начинает преобладать над возможностями естественной защиты организма человека от возбудителя заболевания, в результате чего неотвратимо наступает декомпенсация. Вследствие приобретенного иммунодефицита развиваются вторичные патологические процессы, в том числе многофакторные, поражающие различные органы и системы и проявляющиеся в виде оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований. Хотя разработка и внедрение схем комбинированной антиретровирусной терапии (АРВТ) и рутинной профилактики оппортунистических инфекций привели к резкому снижению заболеваемости и распространенности оппортунистических болезней, эта патология остается основной причиной госпитализации и смерти больных ВИЧ-инфекцией [1]. К примеру, в 2011 г. в нашей стране наиболее распространенным СПИД-индикаторным заболеванием продолжал оставаться туберкулез легких (55,4 %) и внелегочный туберкулез (15,7 %) [2].

Однако, к примеру, значительная часть находящихся под наблюдением больных с нозокомиальной ВИЧ-инфекцией имеет длительный стаж (более 20 лет) и практически весь спектр оппортунистических заболеваний — наличие которых, правда, на фоне АРВТ формулируется обычно в виде так называемого «анамнестического» диагноза (то есть при осмотре у большинства пациентов при клинико-лабораторном обследовании не выявляется манифестации ранее выявленной патологии либо ее активность минимальна, несмотря на значительные сроки инфицирования и клинически выраженные стадии основного заболевания). Надо полагать, что биологические резервы организма у таких больных на пределе или почти исчерпаны, поэтому очень важна высокая приверженность АРВТ, позволяющая достичь стойкой непрерывной вирусной супрессии [3].

Важно подчеркнуть и тот факт, что диссеминация ВИЧ с попаданием его в различные лимфоидные органы происходит еще в остром периоде болезни. В первое время после инфицирования образующиеся вирионы практически идентичны между собой, однако благодаря ошибкам, допускаемым ферментом обратной транскриптазой, со временем образуется множество псевдовидов (*quasi-species*), что позво-

Игорь Михайлович Улюкин
e-mail: igor_ulyukin@mail.ru

ляет вирусу «ускользнуть» от иммунного ответа организма и воздействия антиретровирусных препаратов (АРВП) [4]. Высокая частота мутаций ВИЧ (которая увеличивается в первые месяцы заболевания и особенно резко к моменту появления нейтрализующих антител) со временем приводит к значительным различиям, как филогенетическим, так и в нуклеотидных последовательностях, что имеет следствием, в частности, изменение его нейротропных свойств. Это приводит к образованию изолированных штаммов в отдельных участках мозга, цереброспинальной жидкости, крови и селезенке, а также на клеточном уровне в астроцитах, макрофагах и гигантских многоядерных клетках [5]. Считается, что ВИЧ заражено 5–20 % периваскулярных астроцитов, причём тяжесть энцефалита и деменции пропорциональна количеству вируса в клетках [6]. Однако ВИЧ-поражение даже небольшого количества астроцитов способствует нарушению гематоэнцефалического барьера, что обусловлено повреждением щелевых межклеточных контактов (нексусов) [7]. Указанная ситуация грозит развитием оппортунистической патологии головного мозга любого генеза.

На этом фоне возможно и развитие туберкулёза внутренних органов без каких-либо текущих клинических и/или рентгенологических признаков поражения лёгких и без такой патологии в анамнезе.

В качестве примера приведем собственное клиническое наблюдение.

Пациент NN, 25 лет, был внутривенно ВИЧ-инфицирован (субтип ВИЧ — G) в нозокомальном очаге в возрасте восьми месяцев (ноябрь 1988 г.) в период стационарного лечения острой кишечной инфекции. Диагноз ВИЧ-инфекция, стадия B (по классификации CDC) [4] установлен в 1988 г. по месту жительства в ходе консилиума с участием американских специалистов. В анамнезе — стабильная ВИЧ-энцефалопатия (с 2001 г.), хроническая бактериально-вирусная инфекция, персистирующий оральный кандидоз, рецидивирующий сиаденит, липодистрофия, хронический гастроудоденит, дисбактериоз кишечника (III стадии), токсический гепатит, токсический панкреатит (август 2012 г.). До назначения специфической терапии часто болел простудными заболеваниями и на момент её назначения количество CD4-лимфоцитов составило 4 % — 112/мкл. Диагноз ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа (стадия C, по классификации CDC) установлен в январе 2009 г. (количество CD4-лимфоцитов 3 % — 57).

АРВТ пациент получает с сентября 1999 г. В последующем схемы неоднократно менялись как по причине развития резистентности вируса к препаратам, так и по причине их непереносимости больным. Профилактические курсы терапии оппортунистических инфекций проводили в соответствии с существующими рекомендациями [4, 8]. На всем протяжении лечения у пациента отмечали низкие иммунные показатели и «плавающую» вирусную нагрузку, ВН (количество копий РНК ВИЧ в 1 мкл плазмы крови), что обусловлено как низкой биологической реактивностью организма больного, так и недостаточной приверженностью лечению.

АРВП, схемы АРВТ и причины ее изменения в динамике заболевания распределились следующим образом:

1) сентябрь 1999 г. — ставудин+диданозин, CD4-лимфоциты — 5 % — 101/мкл, ВН — 6.278 коп./мкл;

2) январь 2002 г. — ламивудин+никавир+невирапин, CD4-лимфоциты — 11 % — 232/мкл, ВН — 140.652 коп./мкл;

3) май 2002 г. — ставудин+диданозин+нелфинавир+ритонавир (отменен с 04. 2003 г.), CD4-лимфоциты — 6 % — 114/мкл, ВН — 83.140 коп./мкл; резистентность в сентябре 2004 г. — зидовудин, делавердин, индинавир, саквинавир, ритонавир, нелфинавир, возможная резистентность — ставудин, эфавиренц, ампренавир, лопинавир;

4) январь 2005 г. — лопинавир/ритонавир+ диданозин+ставудин, CD4-лимфоциты — 9 % — 269/мкл, ВН — 249.000 коп./мкл;

5) сентябрь 2006 г. — лопинавир/ритонавир+ламивудин+эфавиренц, CD4-лимфоциты — 9 % — 337/мкл, ВН — 167.000 коп./мкл; резистентность в июне 2006 г. — зидовудин, ставудин, абакавир, тенофовир, невирапин, эфавиренц, саквинавир, индинавир, ритонавир, нелфинавир, ампренавир, лопинавир, атаназавир;

6) октябрь 2007 г. — дарунавир/ритонавир+зидовудин+абакавир, CD4-лимфоциты — 4 % — 90/мкл, ВН — 213.000 коп./мкл; резистентность в октябре 2007 г. высокая — ламивудин, эмтрицитабин, зальцитабин, диданозин, ставудин, абакавир, невирапин, эфавиренц, ампренавир, индинавир, саквинавир, ритонавир, нелфинавир; возможная резистентность — делавердин, лопинавир/ритонавир, атаназавир;

7) март 2009 г. — этравирин+ламивудин, CD4-лимфоциты — 3 % — 97/мкл, ВН — 47.365 коп./мкл; резистентность в феврале 2009 г. — зидовудин, диданозин, ставудин,

эфавиренц, невирапин, ампренавир, индинавир, саквинавир, лопинавир/ритонавир, дарунавир, нелфинавир; возможная резистентность — абакавир, тенофовир, этравирин, атаназавир, делавердин, типранавир;

8) июль 2009 г. — этравирин+ламивудин+ралтегравир, *CD4*-лимфоциты — 5% — 71/мкл, ВН — 1.041.453 коп./мкл;

9) февраль 2011 г. — ралтегравир+этравирин + атаназавир/ритонавир+тенофовир, *CD4*-лимфоциты — 8% — 128/мкл, ВН — 211.979 коп./мкл (от 04. 2011 г.); резистентность — ламивудин, эмтрицитабин, ставудин, делавердин, эфавиренц, невирапин, ампренавир, индинавир, саквинавир, лопинавир/ритонавир, дарунавир, нелфинавир; возможная резистентность — зидовудин, абакавир, этравирин, атаназавир, типранавир;

10) август 2012 г. — энфувиртид+этравирин + тенофовир+ралтегравир, *CD4*-лимфоциты — 8% — 128/мкл, ВН — 211.979 коп./мкл; резистентность в сентябре 2012 г. — зидовудин, диданозин, ставудин, эфавиренц, невирапин, ампренавир, индинавир, саквинавир, лопинавир/ритонавир, дарунавир, нелфинавир, атаназавир; возможная резистентность — абакавир, тенофовир, делавердин, этравирин, типранавир;

11) декабрь 2012 г. — энфувиртид+этравирин+тенофовир+ралтегравир+зидовудин/в(см. в тексте); резистентность в феврале 2013 г. — зидовудин, диданозин, ставудин, делавердин, эфавиренц, невирапин, ампренавир, индинавир, саквинавир, лопинавир/ритонавир, дарунавир, нелфинавир, атаназавир; возможная резистентность — абакавир, тенофовир, этравирин, типранавир.

На протяжении последних лет больной чувствовал себя удовлетворительно, клинически был стабилен. Однако с 2010 г. появились боли в поясничном отделе позвоночника, но купировались они самопроизвольно, и больной по данному поводу не обследовался. С января 2012 г. появилось усиление болевого синдрома на фоне длительно сохранявшейся субфебрильной температуры. Реакция Манту (5TE) в феврале 2012 г. — отрицательна. При стационарном обследовании в феврале, июне 2012 г. клинико-лабораторное состояние стабильное без ухудшения (количество *CD4*-лимфоцитов — 7% — 136/мкл, ВН — 309.284 коп./мл и 4% — 52/мкл, 586.594 коп./мл, соответственно).

При плановой госпитализации в августе 2012 г. больному выполнена МТР пояснично-крестцового отдела позвоночника, 09.08 диа-

гностирован отёк тела L_1 позвонка, деструкция тела T_{12} позвонка с формированием мягкотканого компонента размером $39 \times 10 \times 10$ мм, увеличение лимфоузлов; рекомендовано дифференцировать с туберкулезным процессом. Реакция Манту (5TE) — отрицательна. Реакция прямой гемагглютинации с фосфолипидным антигеном в разведениях $\frac{1}{2}$ (+++); $\frac{1}{4}$ (+++); $\frac{1}{8}$ (+++); $\frac{1}{16}$ (++) ; $\frac{1}{32}$ (-); К (-). При рентгенографии органов грудной клетки от 02.08, 13.08.2012 г. — в легких без очаговой инфильтрации, умеренное усиление рисунка в базальных отделах, корни структурны. Рентгенография придаточных пазух носа — пневматизация не нарушена. От 06.08 количество *CD4*-лимфоцитов — 2% — 27/мкл, ВН — 66.498 коп./мл. Начата противотуберкулезная терапия (ПТТ) по схеме пиразинамид+изониазид, на фоне которой отмечено значительное уменьшение болевого синдрома.

Для дальнейшего обследования и возможного оперативного лечения в сентябре 2012 г. пациент был направлен в НИИ фтизиопульмонологии (НИИФП), где при поступлении отмечено, что клинические данные по внутренним органам и системам без особенностей, при пальпации нижегрудного и верхнепоясничного отделов позвоночника определяется некоторая болезненность. В анализе крови от 17.09.2012 г.: гемоглобин 121 г/л, эритроциты $4,38 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,7 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 1,0%, сегментоядерные 55,0%, эозинофилы 4,0%, базофилы 1,0%, лимфоциты 37,0%, моноциты 3,0%, СОЭ 26 мм/ч. Бактериологическое исследование мокроты на МБТ от 18.09.2013 г. — отрицательное.

Рентгенография органов грудной клетки от 20.09.2012 г. — в легких без очаговых и инфильтративных изменений, корни структурны, синусы свободны, сердечно-сосудистая тень без особенностей.

МСКТ поясничного отдела позвоночника от 24.09.2012 г. — определяется полость деструкции в передневерхних отделах L_1 позвонка, с неровными чёткими контурами, открытая в сторону межпозвоночного диска $T_{12}-L_1$, содержащая немногочисленные мелкие костные фрагменты; высота межпозвоночного диска $T_{12}-L_1$ несколько снижена, в данном сегменте определяется грыжа Шморля; каудальная пластинка T_{12} интактна; паравертебральные ткани несколько уплотнены больше слева. Заключение: спондилит тел $T_{12}-L_1$ позвонков с преимущественным поражением тела L_1 позвонка.

На основании комплекса клинико-лабораторных и инструментальных данных больному 01.10.2012 г. был поставлен диагноз туберкулезный спондилит $T_{12}-L_1$ позвонков, процесс активный, осложненный болевым синдромом на фоне вертебральной патологии.

Рекомендовано продолжение консервативной ПТТ, АРВТ и иммунокорригирующей терапии, ношение корсета, санаторно-курортное лечение, повторное поступление в клинику для решения вопроса об оперативном решении при относительной нормализации клеточного иммунитета (оперативное лечение показано, но по причине значительной иммунодепрессии в настоящий момент невыполнимо).

Пациент получал АРВП энфувиртид+этравирин+тенофовир+ралтегравир, ПТТ — пиразинамид+изониазид; низорал, бисептол, иммуноглобулин.

После обследования в НИИФП пациент повторно госпитализирован в РКИБ. С 06.11.2012 г. у больного на фоне стабильно тяжелого состояния по течению заболевания (вынужденное положение в кровати, не может самостоятельно встать и сесть из-за сильных болей в пояснице) началась фебрильная лихорадка, а с 21.11 на этом фоне появились головная боль, тошнота, рвота, менингеальные симптомы, птоз верхнего века справа.

Переведен для дальнейшего обследования и лечения в палату интенсивной терапии по причине ухудшения состояния для проведения дифференциальной диагностики между ВИЧ-энцефалитом, менингитом туберкулезной этиологии, менингитом грибкового генеза. Назначены схемы интенсивной общеукрепляющей, дезинтоксикационной, симптоматической, антибиотикотерапии. Схема пероральных препаратов АРВТ была отменена по причине затруднений с глотанием, тошноты, рвоты, и был назначен зидовудин внутривенно.

При ПЦР-исследовании цереброспинальной жидкости от 06.11.2012 г. вирусная нагрузка ВИЧ составила 6.365.943 коп./мкл, в крови — 12.840 коп./мкл, ПЦР-исследование крови и цереброспинальной жидкости на криптококкоз — отрицательно, крови на туберкулез — отрицательно, цереброспинальной жидкости на туберкулез — положительно.

Отоларинголог от 06.11.2012 г. — острый ринофарингит, искривление носовой перегородки вправо. Осмотр офтальмолога от 24.11.2012 г.: признаков застойности дисков зрительных нервов нет; гиперпигментация сетчатки ОV.

В анализе цереброспинальной жидкости от 27.11.2012 г. — прозрачная, белок 1,58, реакция Ноне-Аппельта, Панди ++, сахар 1,6, цитоз 717 кл/мкл, лимфоциты 79 %, нейтрофилы 16 %, моноциты 5 %.

Осмотр фтизиатра от 29.11.2012 г.: генерализованный туберкулез, туберкулезный спондилит $T_{12}-L_1$, вторичный (?) туберкулезный менингит, ПЦР (+). Отоларинголог от 04.12.2012 г. — хронический ринит, искривление носовой перегородки вправо, фарингомикоз.

УЗИ органов брюшной полости от 03.12.2013 г.: гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы.

04.12.2012 г. получены данные ПЦР-исследования лекарственной чувствительности МБТ: изониазид, рифампицин — устойчивость, этамбутол — перекрестная резистентность. Назначена ПТТ по новой схеме: флоксацин (в/в)+канамицин (в/в)+протионамид.

МРТ головного мозга с контрастированием от 25.12.2012 г.: МРТ-картина менингоэнцефалита (специфического ТВС с учетом анамнеза) с поражением стволовых структур, правой височной доли, пластинки четверохолмия, эпандимы и сосудистых сплетений желудочков, цистерн основания; очаговые образования больших гемисфер; тривентрикулярная обструктивная гидроцефалия.

Нейрохирург от 27.12.2012 г.: сообщающаяся гидроцефалия, без гипертензионного синдрома, инфекционной этиологии; противопоказаний для люмбальной пункции, эндолюмбального введения антибиотиков нет. Осмотр офтальмолога от 29.12.2012 г.: признаков застойности дисков зрительных нервов нет, представление о диагнозе прежнее.

Посев крови на среду Сабуро, сахарный, желчный бульон — отрицателен от 16.11. и 07.12.2012 г. Посев цереброспинальной жидкости на среду Сабуро, сахарный, желчный бульон — отрицателен от 06.12. и 17.12.2012 г.

На рентгенограммах органов грудной клетки от 07.01, 09.01, 29.01.2013 г. очаговых и инфильтративных изменений не определяется, корни структурны, диафрагма и сердце — в пределах нормы. КТ грудинно-поясничного отдела позвоночника от 08.02.2013 г.: спондилит тел $T_{12}-L_1$ позвонков, прогрессирование (?) процесса, левосторонний псоас-абсцесс.

В анализе цереброспинальной жидкости от 11.02.2013 г. — прозрачная, белок 1,625, реакция Ноне-Аппельта, Панди+, сахар 0,22, ци-

тоз 90 кл./мкл, лимфоциты 65 %, нейтрофилы 18 %, моноциты 17 %. От 05.02 количество CD4-лимфоцитов составило 2 % — 28/мкл, при ПЦР-исследовании цереброспинальной жидкости ВН составила 150.452 коп./мкл (то есть уменьшилась в 42 раза), в крови — 86.808 коп./мкл.

На фоне проведенного комплексного лечения состояние больного значительно улучшилось, купированы синдром общей интоксикации, менингеальные симптомы, нормализовалась температура тела, однако продолжают беспокоить головные боли, боли в пояснично-грудном отделе позвоночника. Улучшение состояния позволило вернуться к схеме АРВТ энфувиртид+этравирин+тенофовир+ралтегравир.

В заключение необходимо отметить, что, хотя на сегодняшний день разработаны действенные схемы АРВТ, ни одна из них пока не обеспечивает полного освобождения организма от ВИЧ и не избавляет от рецидивов вiremии [9, 10]. В частности, вопрос о наилучшей схеме АРВТ пока не решен, так как не до конца изучено влияние способности АРВП проникать в цереброспинальную жидкость и головной мозг [11].

Необходимо отметить еще и такой факт. Известно, что среднее время до полного истощения CD4-лимфоцитов и начала развития симптомов СПИДа составляет примерно 10 лет. У большинства пациентов за это время происходит мутационный сдвиг *in vivo*, который изменяет предпочитаемый корецептор с CCR-5 (CCR-5-рецептор клетки-мишени необходим для связывания ВИЧ с клеткой и для его проникновения внутрь клетки) на CXCR-4-рецептор, обычно появляющийся с истощением CD4-лимфоцитов [12, 13]. Нами было запланировано определение тропизма выделенного у больного штамма ВИЧ, выполненное на базе ФБУН ЦНИИ эпидемиологии (Москва). В январе 2013 г. была исследована цельная кровь и установлено, что выделенный у пациента штамм вируса является CXCR-4-тропным. Это значит, что, к примеру, такой новый препарат, как антагонист хемокинового рецептора CCR5 маравирик (Maraviroc, Celsentri/Selzentry, производства компании Pfizer, зарегистрирован в России 14.07.2011 г.), назначать нельзя [14]. Резистентность к маравирику в настоящее время изучена недостаточно.

Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что смертность, связанная с ВИЧ-инфекцией, обусловлена не только непосредственным действием ВИЧ, но и непрямым воздействием ВИЧ-

ассоциированного воспаления на определенные органы и системы, а также иммунодефицитом, обуславливающим развитие оппортунистической патологии. Поэтому лечить, в частности, больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции очень трудно из-за широкого спектра лекарственных взаимодействий, перекрывающихся и потому взаимно усиливающихся побочных эффектов схем АРВТ и ПТТ, а также недостаточного соблюдения режима лечения в связи с необходимостью приема большого количества таблеток.

Таким образом, данный клинический случай представляет практический интерес со следующих позиций:

1) длительная успешная специфическая терапия ВИЧ-инфекции (более 13 лет) со сменой схем АРВТ на основе изучения резистентности вируса (хотя у больного и есть недостаточная приверженность лечению); кроме того, на сегодняшний день определение тропизма выделенного штамма ВИЧ является обязательным этапом ведения больного при назначении АРВП [15];

2) развитие генерализованного туберкулеза при отсутствии первичного очага в легких (первичным очагом, вероятно, явился туберкулезный спондилит); ориентация на туберкулиновую пробу в данном случае невозможна по причине низкой биологической реактивности организма больного;

3) сложность диагностики туберкулезного поражения головного мозга, которая стала возможной только при использовании методов молекулярно-генетической диагностики;

4) сложность лечения туберкулезного процесса по причине резистентности к ряду основных препаратов ПТТ, что отмечено и в работах других авторов [16];

5) сложность лечения поражения головного мозга смешанного генеза (ВИЧ+туберкулез): без успешного лечения одной патологии невозможно достичь компенсации другой, но это представляется весьма затруднительным на фоне низкой биологической реактивности больного и неоднозначной проницаемости лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер.

Однако на сегодняшний день невозможно дать рекомендации, которые подходили бы всем пациентам без исключения, поэтому при принятии решений в отношении ведения конкретного пациента врачу следует опираться, в первую очередь, на свое клиническое мышление [17].

Литература

1. *Buchacz K., Baker R. K., Palella Jr. F. J. et al.* AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: a cohort study // *AIDS*. 2010. Vol. 24. № 10. P. 1549–1559.
2. *Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Буравцова Е. В.* ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 36. М.: ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИДом, 2012.
3. *Lima V. D., Bangsberg D. R., Harrigan P. R. et al.* Risk of Viral Failure Declines with Duration of Suppression on HAART, Irrespective of Adherence Level // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2010. Vol. 55. № 4. P. 460–465.
4. *Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2012. М.: Р. Валент, 2012.
5. *Caragounis E. C., Gisslen M., Lindh M. et al.* Comparison of HIV-1 *pol* and *env* sequences of blood, CSF, brain and spleen isolates collected ante-mortem and postmortem // *Acta neurol. scand.* 2008. Vol. 117. № 2. P. 108–116.
6. *Churchill M. J., Wesselingh S. L., Cowley D. et al.* Extensive astrocyte infection is prominent in human immunodeficiency virus-associated dementia // *Ann. Neurol.* 2009. Vol. 66. № 2. P. 253–258.
7. *Eugenin E. A., Clements J. E., Zink M. C. et al.* Human immunodeficiency virus infection of human astrocytes disrupts blood-brain barrier integrity by a gap junction-dependent mechanism // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31. № 26. P. 9456–9465.
8. *Хоффман К., Рокитро Ю. К.* Лечение ВИЧ-инфекции 2011. М.: Р. Валент, 2012.
9. *Edén A., Price R. W., Spudich S. et al.* Immune activation of the central nervous system is still present after > 4 years of effective highly active antiretroviral therapy // *J. infect. Dis.* 2007. Vol. 196. № 12. P. 1779–1983.
10. *Richman D. D., Margolis D. M., Delaney M. et al.* The challenge of finding a cure for HIV-infection // *Science*. 2009. Vol. 323. № 5919. P. 1304–1307.
11. *Marra C. M., Zhao Y., Clifford D. B. et al.* Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance // *AIDS*. 2009. Vol. 23. № 11. P. 1359–1366.
12. *Fätkenheuer G., Nelson M., Lazzarin A. et al.* Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection // *New Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 14. P. 1442–1455.
13. *Gulick R. M., Lalezari J., Goodrich J. et al.* Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection // *New Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 14. P. 1429–1441.
14. *Cooper D. A., Heera J., Goodrich J. et al.* Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection // *J. infect. Dis.* 2010. Vol. 201. № 6. P. 803–813.
15. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents* (Last updated February 12, 2013; last reviewed February 12, 2013) // <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>, свободный. Загл. с экрана [доступно на 14.03.2013 г.].
16. *Cox H. S., McDermid C., Azevedo V. et al.* Epidemic levels of drug resistant tuberculosis (MDR and XDR-TB) in a high HIV prevalence setting in Khayelitsha, South Africa // *PLoS One*. 2010. Vol. 5. № 11. e13901.
17. *Руководство по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков, инфицированных ВИЧ-1.* М.: Р. Валент, 2011.

K. N. Dodonov¹, K. D. Gorbatenko¹, I. M. Ulyukin²

¹ Federal infectious diseases clinical hospital, Ust-Izhora

² Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg

**To the problem of generalized tuberculosis in HIV infection
on the background of long-continued antiretroviral therapy**

This paper describes a case of generalized tuberculosis (which developed after many years of antiretroviral and prevention therapy) in 25-year-old nosocomial HIV infection patient. Generalized process took shape during TB treatment of his tuberculous spondylitis 3 months after it radiological diagnostics. The role of molecular diagnostic methods in success of treatment regimens' change, the complexity of comorbid pathology treatment on the background of low biological reactivity patients are discussed. The importance of adhering to the commitment treatment is highlighted.

Key words: HIV-infection, generalized tuberculosis, continuous antiretroviral therapy, molecular genetic diagnostics