

21. Perez, J. Other supportive therapies in sepsis / J. Perez, R. P. Dellinger // *Intensive Care Med.* — 2001. — Vol. 27. — P. 116–127.
22. Surviving Sepsis Campaigning guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R. P. Dellinger [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32. — P. 858–873.
23. Guidelines for the management of acute pancreatitis / J. Toouli [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — Vol. 17 (Suppl.). — P. 15–23.
24. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: cutting-edge information / T. Takada [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* — 2006. — Vol. 13. — P. 2–6.
25. Царенко, С. В. Доказательная медицина и критические состояния / С. В. Царенко, Г. К. Болякина // *Вестн. инт. терапии* — 2003. — № 1. — С. 79–82.
26. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines / S. H. Woolf [et al.] // *BMJ.* — 1999. — Vol. 318. — P. 527–530.
27. Ledingham, I. M. Evidence based medicine: physicians' perceptions / I. M. Ledingham // *Intensive Care Med.* — 2001. — Vol. 27. — P. 467–466.
28. Evidence-based treatment of acute pancreatitis. A look at established paradigms / S. Heinrich [et al.] // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 243. — P. 154–168.
29. UK guidelines for management of acute pancreatitis: is it time to change? / K. S. Gurusamy [et al.] // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 1344–1345.
30. Зильбер, А. П. Научно-доказательная медицина: реальная польза или исследовательская мода? Актуальные проблемы медицины критических состояний. — Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2001. — Вып. 8. — 123 с.

Поступила 11.06.2008

УДК 616.24-002.5:|616.98:578.828НIV(048.8)

ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ (литературный обзор)

В. Н. Бондаренко, Д. Ю. Рузанов

Гомельский государственный медицинский университет

Приведены современные данные по эпидемиологии, патогенезу, клинике и диагностике ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Описаны схемы сочетанной терапии при двойной инфекции ВИЧ/ТБ, схемы химиопрофилактики латентного туберкулеза.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, ВИЧ-оппортунистические инфекции.

HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS (literature review)

V. N. Bondarenko, D. J. Ruzanov

Gomel State Medical University

The review dedicated to a problem of a tuberculosis at the HIV-infected persons. The modern data on epidemiology, pathogenesis, clinic and diagnostics of the HIV-associated tuberculosis are resulted. The article described treatment HIV/TB-infection, chemoprophylaxis the latent tuberculosis.

Key words: HIV-infection, tuberculosis, HIV-opportunistic infections.

Эпидемиология инфекции ВИЧ/ТБ

С конца 80-х годов XX века в связи с распространением ВИЧ-инфекции заболеваемость туберкулезом (ТБ) начала стремительно возрастать, занимая в настоящее время лидирующее положение среди оппортунистических инфекций у людей с ВИЧ/СПИД в странах с ограниченными ресурсами [28].

В конце 2006 года 39,5 млн. человек в мире были ВИЧ-инфицированы, от СПИДА умерло примерно 2,9 млн. человек. Почти треть из 40 млн. человек, инфицированных ВИЧ, инфицированы также *M. tuberculosis* (МБТ). В странах Африки, южнее Сахары, МБТ инфицированы две трети ВИЧ-инфицированных. Максимальные показатели инфицированности отмечены в странах Африки, Юго-Восточной Азии и Восточной Европы.

ВИЧ-инфекция стимулировала распространение множественного лекарственноустойчивого ТБ (multiple drug resistance, MDR-TB) и суперустойчивого ТБ (extensively drug resistance, XDR-TB). XDR-TB определяется как ТБ, резистентный к двум самым сильнодействующим лекарствам основной группы — изониазиду и рифампицину, а также к резервным препаратам — фторхинолонам и, по крайней мере, к одному из трех инъекционных форм: капреомицину, канамицину или амикацину. Эта проблема приняла глобальный характер, значительно снизив контроль над распространением ТБ [29]. Полирезистентный ТБ в Восточной Европе встречается примерно в 10 раз чаще, чем в Африке [6]. В отличие от стран Африки, этот рост был не за счет ВИЧ-инфицированных, а по причинам перестройки системы здравоохранения, плохой

го снабжения противотуберкулезными препаратами, снижения государственных профилактических мер. Эксперты ВОЗ считают, что на страны постсоветского пространства приходится 15% мировых случаев MDR-ТБ и только 5% от ТБ в целом. Россия стоит на третьем месте в мире по распространенности MDR-ТБ. По данным ВОЗ, в России имеют место около 35000 случаев MDR-ТБ в год, а на Украине — около 8000 случаев. Высокой является и распространенность штаммов ТБ, резистентных к препаратам первой и второй линии (XDR-ТБ). В Латвии, по данным национального бюро статистики за 2006 г., XDR-ТБ составлял 4% среди больных с MDR-ТБ.

Считалось, что вследствие поражения иммунной системы ВИЧ-инфицированные являются группой риска развития MDR-ТБ. Центром по контролю над болезнями (Centers for Disease Control, CDC) за последние 10 лет было проведено 9 крупномасштабных исследований, включающих анализ опубликованных научных статей и данных медицинской статистики по оценке взаимодействия эпидемий ТБ и ВИЧ-инфекции. Не было найдено прямых доказательств того, что ВИЧ-инфекция является фактором риска развития лекарственной резистентности МТБ [12].

По данным Института фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского АМН Украины, ТБ развивается у 49,5 % больных СПИДом, причем через год наблюдения из них умирает 58%, при наличии множественной лекарственной устойчивости смертность повышается до 85%. На Украине отмечается наиболее высокая распространенность ВИЧ-инфекции среди больных ТБ — 8,3%, а в Киеве — 10,1%. В России также отмечается рост ВИЧ-инфекции среди ТБ больных — с 0% в 1997 г. до 3,9% в 2005 г., а среди больных МЛР-ТБ — с 0% в 1998 г. до 5,6% в 2005 г.

В Республике Беларусь на 1 января 2007 года на диспансерном учете с активным ВИЧ-ассоциированным ТБ находилось 563 человека, из них в Гомельской области — 117 пациентов, что составило 20,8% от всех больных с ТБ. Среди впервые выявленных больных в 2006 году 50,6% проживали в Гомельской области. За год умерло 44,4% пациентов с ВИЧ/ТБ, находящихся на диспансерном наблюдении.

Несмотря на неуклонный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией во всем мире, в странах, где доступна антиретровирусная терапия (ВААРТ), заболеваемость ТБ снижается. В то же время сочетание ВААРТ с лечением ТБ у ВИЧ-инфицированных вызвало ряд проблем, связанных с широким спектром лекарственных взаимодействий и побочных эффектов [16].

Патогенез ВИЧ/ТБ

У ВИЧ-инфицированных взрослых с положительной пробой Манту риск развития активного туберкулеза может достигать 8–12% в год, а у ВИЧ-неинфицированных риск заболеть на протяжении жизни составляет всего 5–10% [30]. Сочетание двух инфекций в организме приводит к их взаимному прогрессированию [4]. В отличие от других оппортунистов, которые проявляют себя на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, ТБ может развиваться в любое время. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции это локальные формы ТБ легких, на поздних стадиях преобладает распространенный и внелегочный ТБ, смертность в этих случаях значительно выше. Более 50% случаев туберкулеза легких возникают у пациентов с числом CD4+ Т-лимфоцитов свыше 200 в мкл.

Установлено, что одним из факторов риска развития туберкулеза служит полиморфизм некоторых генов, в том числе HLA, рецепторов витамина D и белка Nramp (natural resistance associated macrophage protein), регулирующего бактерицидные свойства макрофагов и завершенность фагоцитоза [25]. При инфицировании МБТ происходит активация макрофагов. Для этого требуется секреция лимфокинов CD4+ Т-лимфоцитами под воздействием антигенов микобактерий, связанных с HLA-комплексом класса II. По мере снижения числа CD4+ в результате ВИЧ-инфекции повышается вероятность развития активных форм туберкулеза. У ВИЧ-инфицированных даже с нормальным содержанием лимфоцитов CD4+ повышается риск развития активного туберкулеза. Лимфоциты ВИЧ-инфицированных при контакте с *M. tuberculosis* продуцируют примерно такие же количества ИЛ-4 и ИЛ-10, что и лимфоциты людей, не инфицированных ВИЧ, однако производят меньше γ -интерферона. На основании этих данных можно предполагать, что ВИЧ-инфекция усиливает предрасположенность к заболеванию туберкулезом ввиду снижения Т-хелперного ответа типа 1. Когда у ВИЧ-инфицированных восстанавливается иммунитет в результате ВААРТ, у них снижается риск развития туберкулеза, а при наличии туберкулезной инфекции повышается выживаемость. Это служит дополнительным свидетельством в пользу того, что нарушения иммунитета, вызванные ВИЧ, снижают способность организма эффективно сдерживать развитие инфекции [24].

Большое значение имеет также воздействие туберкулеза на течение ВИЧ-инфекции. Было показано, что при заболевании туберкулезом активизируется иммунный ответ, усиливается репродукция ВИЧ, уменьшается число CD4+ лимфоцитов, повышается риск развития

оппортунистических инфекций и летального исхода. Несмотря на то, что иммунный ответ на *M. tuberculosis* играет важную роль в сдерживании развития туберкулеза, активация этого ответа одновременно вызывает увеличение вирусной нагрузки и тем самым способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции. В острой фазе нелеченного ТБ уровень РНК ВИЧ в плазме повышается в 5–160 раз [14]. Предполагается, что ТБ оказывает также местное действие на репродукцию ВИЧ, поскольку уровень вирусной РНК в пробах, полученных при бронхоальвеолярном лаваже пораженных сегментов легкого, оказывается выше, чем в пробах, взятых из непораженных сегментов [26]. В рассматриваемой работе уровень вирусной РНК в пробах, полученных с помощью лаважа, был также выше, чем в плазме. Кроме того, были получены данные, свидетельствующие о дивергенции нуклеотидной последовательности ВИЧ. Другие авторы показали, что гетерогенность нуклеотидной последовательности ВИЧ в легких при туберкулезе может усиливать изменчивость ВИЧ, выявляемого в плазме больных, и тем самым повышать риск появления штаммов ВИЧ, устойчивых к лекарственным препаратам [14].

Клиническое течение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза

Клиника ВИЧ-ассоциированного ТБ тесно связана со степенью иммуносупрессии, которая определяется уровнем CD4+Т-лимфоцитов [21]. Порогом для выраженного иммунодефицита является уровень CD4+-клеток 200 в мм³. Выше этого уровня гранулема имеет характерное строение. Рентгенологически в легких обнаруживают ограниченные формы с типичной локализацией в верхних долях и частым распадом. Здесь редки поражения плевры, лимфатических узлов или экстрапульмональная локализация.

При снижении CD4+-клеток ниже 200 в мм³ гранулемы могут не формироваться, возрастает риск гематогенной диссеминации *M. tuberculosis* с поражением периферических лимфатических узлов, центральной нервной системы и мозговых оболочек, внутренних органов. Частота внелегочного ТБ увеличивается до 50% [15].

Изменяется рентгенологическая картина легочного ТБ: отсутствие распада, милиарная диссеминация, плевральные и перикардальные выпоты, изолированное увеличение прикорневых лимфоузлов, поражение нескольких долей легких и диффузная интерстициальная инфильтрация. ТБ приобретает черты первичного с увеличением прикорневых и средостенных лимфоузлов, что может приводить к компрессии бронхов и сегментарным ателектазам. В очаге поражения могут одновременно наблюдаться ателектаз и инфильтра-

ция. В 10% случаев ТБ может протекать без изменений на снимках даже при массивном бактериовыделении [1]. Бронхолегочные симптомы, такие как кашель и кровохарканье, нередко отсутствуют.

Самыми распространенными внелегочными формами ТБ являются поражения серозных оболочек (плеврит, перикардит, ТБ брюшины), периферических лимфатических узлов, костей и мозговых оболочек [22].

Среди периферических лимфатических узлов чаще поражаются затылочные и подчелюстные. ТБ органов брюшной полости может вовлекать печень, илюцекальный отдел кишечника, мезентериальные лимфоузлы, брюшину. Среди костно-суставного ТБ доминирует поражение позвонков грудного и пояснично-крестцового отделов (болезнь Потта). Наиболее тяжелой формой внелегочного ТБ является туберкулезный менингит, летальность при нем достигает 100% [10].

Краеугольным камнем диагностики ТБ является выделение МБТ из биологических сред и биопсийного материала. Для экспресс-диагностики на современном этапе применяют выявление ДНК микобактерий в биологических образцах с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Этот метод особенно ценен для уточнения вида и определения лекарственной устойчивости выделенных при микроскопии микобактерий. Положительная ПЦР на МБТ подтверждает диагноз ТБ с 95% вероятностью. К сожалению, чувствительность ПЦР на микобактерии ТБ в образцах, где при простой микроскопии МБТ не обнаружены, составляет всего 40–77% [2]. При внелегочном ТБ, при котором микроскопия окрашенных на кислотоустойчивые бактерии часто дает отрицательные результаты, или при необходимости быстрого уточнения диагноза (например, при ТБ менингите), ПЦР на МБТ должна быть одним из первых исследований.

Разработано множество тест-систем для обнаружения *M. tuberculosis* в биологическом материале, основанных на методе амплификации нуклеиновых кислот [18]. Тест-система Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct (MTD) (Gen-Probe, США) выявляет рибосомальную РНК *M. tuberculosis* в мокроте (независимо от результатов микроскопии). Тест-системы AMPLICOR® Mycobacterium tuberculosis (Roche Molecular Systems, США), «Туб-амплитест», «Ампли-Сенс МБТ-390/ВКО 750» (Россия) позволяют обнаружить рибосомальную ДНК *M. tuberculosis* в биологическом материале.

Лечение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза

В 1996 году ВОЗ приняла программу «Глобальная стратегия по предотвращению ТБ», которая включает 5 положений [28]:

1. Правовые государственные обязательства.
2. Качественная доступная микроскопия мокроты на КУБ.
3. Краткосрочная контролируемая химиотерапия ТБ (DOTS-терапия).
4. Непрерывное обеспечение качественными препаратами.
5. Регистрация и систематизация всех впервые заболевших больных.

В начале лечения оптимальным является госпитализация в специализированный стационар для подбора препаратов и наблюдения за больным. При выраженной иммуносупрессии и высокой вирусной нагрузке противотуберкулезное лечение должно начинаться незамедлительно, так как от этого зависит жизнь пациента.

В свою очередь, комбинация противотуберкулезного лечения с ВААРТ значительно улучшает прогноз для больных, так как восстанавливается иммунная система. Но сочетанное лечение увеличивает опасность токсичности препаратов. Кроме того, большинство пациентов одновременно принимают терапию по поводу других оппортунистических инфекций [3].

Если ТБ вызван чувствительными МБТ, международные организации рекомендуют стандартные схемы химиотерапии — на 2 месяца назначают изониазид (INH), рифампицин (RIF), пиазинамид (PZA) и этамбутол (EMB), затем на 4 месяца INH и RIF. При развитии милиарного ТБ и менингита курс лечения продляется до 9 месяцев: 2 месяца INH+ RIF+ PZA+ EMB, после этого 7 месяцев INH и RIF [7].

Некоторые авторы рекомендуют продлять всем ВИЧ-инфицированным вторую фазу лечения до 7 месяцев ввиду высокой частоты обострений ТБ [5]. Если посевы мокроты положительны спустя 2 месяца лечения или лечение начинается не с четырехкомпонентной схемы, включающей RIF и INH, лечение продлевают до 9 месяцев и более.

Дозировки препаратов соответствуют общепринятым. В фазе продолжения лечения лекарством назначаются ежедневно при количестве СД4+-клеток менее 100 в мм³, в других случаях может применяться интермиттирующий прием препаратов через день, но при этом возрастает риск развития лекарственной устойчивости [27]. Если СД4+-лимфоциты не определены, обязателен ежедневный прием препаратов.

В странах с высокой распространенностью MDR-TB обязательным является бактериологическое исследование материала с определением лекарственной чувствительности возбудителя. При получении устойчивости к препаратам первого ряда лечение становится индивидуальным, начальная фаза длится от 2 до 6 месяцев

и включает назначение 4–5 препаратов, к которым сохранена чувствительность. Вторая фаза длится 18–24 месяца, лечение прекращается после получения 5 отрицательных посевов мокроты на МБТ.

Нет четких рекомендаций по поводу начала ВААРТ у больных с ВИЧ-ассоциированным ТБ. В 2006 году Международное общество по СПИД рекомендовало начинать ВААРТ после 1 месяца лечения ТБ у больных с СД4+ менее 100 в мм³ и после первого этапа лечения ТБ у пациентов с СД4+-клетками более 100 в мм³ [16].

Если при лечении ТБ используется RIF, применяют комбинацию двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин с ламивудином) плюс нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ифавиренц или уступающую по эффективности комбинацию из трех препаратов первой группы. Оптимальный режим ВААРТ включает ингибитор протеазы в комбинации с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы с обязательной отменой RIF. Один из самых эффективных противотуберкулезных препаратов — рифампицин фармакологически несовместим с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и ингибиторами протеазы. При сочетанной терапии в комбинации с ингибиторами протеазы рекомендуют применять рифабутин, который слабо активирует цитохром P450-3A и может использоваться вместе с ингибиторами протеазы, однако при этом требуется коррекция доз. Сейчас создана новая группа антиретровирусных препаратов — ингибиторы фузии (энфувиртид или тенофовир), которые не взаимодействуют с RIF и могут комбинироваться в лечении.

У 25% больных в первые 4–8 недель от начала противотуберкулезной или ВААРТ терапии развивается синдром иммунного восстановления, который проявляется парадоксальным ухудшением клинической картины, отрицательной рентгенологической картиной, утяжелением симптоматики ТБ или развитием новых оппортунистических инфекций. Наиболее часто синдром развивается у пациентов с числом СД4+ до начала терапии менее 50 в мм³. У больных, получающих ВААРТ, с началом противотуберкулезной терапии парадоксальные реакции развиваются в пять раз чаще, чем у больных, не получающих ВААРТ [23]. Синдром иммунного восстановления связан с восстановлением патогенспецифического клеточного и гуморального иммунного ответа против МБТ. При его развитии важно не прерывать сочетанное лечение, при выраженной реакции организма применяют жаропонижающие препараты или преднизолон в дозе 20–40 мг/сут.

Латентный туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов

Золотого стандарта для диагностики латентного ТБ не существует. Классическим методом диагностики инфицирования МБТ считается проба Манту [11]. По рекомендациям ВОЗ и Международного союза по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями (IUATLD) пробу ставят с двумя туберкулиновыми единицами (0,1 мл) очищенного туберкулина (PPD) RT23/Tween 80. В США и ряде других стран вводят 5 туберкулиновых единиц очищенного туберкулина PPD-S, что считается равным по активности 2 ТЕ PPD-L. Инфицированными МБТ считаются лица с папулой 5 мм и более [13].

Однако проба Манту имеет недостаточные чувствительность и специфичность, особенно при выраженной иммуносупрессии. Так, у ВИЧ-инфицированных с числом CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 в мкл, туберкулиновая проба обычно бывает ложноотрицательной [19]. В этом случае применяют новые тесты крови на ТБ: T-SPOT.TB и QuantiFERON-TB Gold.

T-SPOT.TB — энзимо-опосредованный иммуноспот (англоязычная аббревиатура ELISPOT), направлен на выявление секретирующих γ -интерферон мононуклеаров, специфичных к антигенам микобактерий ТБ, таким как ESAT-6 и CFP-10. Этот метод более чувствителен и специфичен, чем проба Манту. Однако пока не ясно, превосходит ли он туберкулиновую пробу у ВИЧ-инфицированных с низким числом лимфоцитов CD4+ [17].

QuantiFERON-TB Gold — иммуноферментный анализ с применением фиксированных ферментов (ELISA) [8]. Процедура тестирования с помощью QuantiFERON-TB Gold осуществляется путем забора 5 мл цельной гепаринизированной крови, которая затем обрабатывается в течение 12 часов и инкубируется с двумя синтетическими антигенами *M. tuberculosis* плюс неспецифическим митогеном (полиметагглютинином) в течение 18–24 часов. Количество γ -интерферона определяется с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Результат интерпретируется как позитивный, негативный или промежуточный. Новый тест высокоспецифичен, поскольку он определяет иммунный ответ на белки, имитирующие протеины микобактерий туберкулеза и отсутствующие в вакцине БЦЖ. Иммунизация БЦЖ не приводит к позитивному результату, что является очевидным преимуществом теста в сравнении с PPD. Таким образом, положительные результаты теста QuantiFERON-TB Gold являются достаточно достоверным подтверждением инфицированности туберкулезом. Технологи-

гия QuantiFERON-TB Gold применяется более чем в 30 странах мира [18].

Пациентам с латентным ТБ должна проводиться химиопрофилактика. Эффект от химиопрофилактики доказан многими исследованиями [4, 20]. INH, назначаемый на протяжении 9–12 мес. взрослым больным, инфицированным ВИЧ, снижает риск развития активного туберкулеза примерно на 80%. Сходные результаты получены и для детей. Однако показано, что у пациентов, не получавших ВААРТ, с отрицательной пробой Манту ни первичная профилактика ТБ, ни вторичная пользы не приносят. Улучшения общей выживаемости этих пациентов при химиопрофилактике INH не отмечено [20].

Химиопрофилактика состоит из 6–9 месяцев курса INH. Альтернативой является 4-месячный курс приема RIF [11]. Необходимо помнить, что у пациентов с уровнем CD4+ менее 100 в мм³ ТБ может протекать скрыто, в этом случае назначение одного препарата вызовет формирование лекарственноустойчивых штаммов МБТ. Поэтому в этой группе предпочтительно профилактику проводить в течение 2 месяцев с использованием комбинации RIF+PZA [7].

Последний Кокрановский обзор показал, что по сравнению с монотерапией INH многокомпонентные схемы гораздо чаще приходится отменять из-за побочных эффектов со стороны печени [9]. Однако другие авторы показали, что короткий курс RIF+PZA у ВИЧ-инфицированных вредного воздействия на печень не оказывал [26]. В Великобритании приняты две схемы лечения латентной туберкулезной инфекции и для взрослых, и для детей: RIF плюс INH в течение 3 мес. или монотерапия INH в течение 6 мес. Если известно или есть подозрение, что микобактерии устойчивы к INH, рекомендуется назначить RIF на 6 мес.

Таким образом, проблема ВИЧ-ассоциированного ТБ остается дискуссионной. Изучаются механизмы развития двойной инфекции, апробируются новые методы диагностики, определяются стандарты химиопрофилактики и лечения ВИЧ/ТБ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клинико-иммунологические особенности течения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией / Р. Ш. Валиев [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 31–34.
2. Раннее выявление и профилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / М. П. Ворожцова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 45–46.
3. Ерохин, В. В. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / В. В. Ерохин, З. Х. Корнилова, Л. П. Алексеева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 20–28.
4. Карачунский, М. А. Туберкулез при ВИЧ-инфекции / М. А. Карачунский // Проблемы туберкулеза. — 2000. — № 1. — С. 47–52.

5. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом / А. Г. Рахманова [и др.] // Клиническая медицина. — 2003. — № 12. — С. 71–73.
6. Щелканова, А. И. Особенности течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / А. И. Щелканова, А. В. Кравченко // Терапевтический архив. — 2004. — № 4. — С. 20–25.
7. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — № 167. — С. 603–662.
8. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon-gamma test / I. Brock [et al.] // *Respir. Res.* — 2006. — № 7. — С. 56.
9. Caminero, J. A. World Health Organization; American Thoracic Society; British Thoracic Society. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies / J. A. Caminero // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* — 2006. — № 10. — С. 829–837.
10. Cecchini, D. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome / D. Cecchini, J. Ambrosioni, C. Brezzo // *AIDS.* — 2007. — № 21. — С. 373–374.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. // *MMWR.* — 2000. — № 49 (№RR-6). — С. 1–51.
12. HIV Infection and Multidrug-Resistant Tuberculosis — the Perfect Storm / D. Charles [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases* — 2007. — № 196. — С. 86–107.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection // *MMWR.* — 2000. — № 49 (№RR-6). — С. 1–51.
14. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) quasispecies at the sites of Mycobacterium tuberculosis infection contribute to systemic HIV-1 heterogeneity / K. Collins [et al.] // *J. Virol.* — 2002. — № 76:4. — С. 1697–1706.
15. Daley, C. L. The typically «atypical» radiographic presentation of tuberculosis in advanced HIV disease / C. L. Daley // *Tuberc. Lung. Dis.* — 1995. — № 76. — С. 475–476.
16. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy / G. L. Dean [et al.] // *AIDS.* — 2002. — № 16 — С. 75–83.
17. Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count / K. Dheda [et al.] // *AIDS.* — 2005. — № 19. — С. 2038–2041.
18. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study / G. Ferrara [et al.] // *Lancet.* — 2006. — № 367. — С. 1328–1334.
19. Tuberculin Skin Testing in Patients with HIV Infection: Limited Benefit of Reduced Cutoff Values / G. Frank [et al.] // *Clinical Infectious Diseases* Sep. 1. — 2006. — № 43. — С. 634–639.
20. Effectiveness of Isoniazid Treatment for Latent Tuberculosis Infection among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected and HIV-Uninfected Injection Drug Users in Methadone Programs / N. Jerod [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* — 2003. — № 37. — С. 1686–1692.
21. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infections / B.E. Jones [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1993. — № 148. — С. 1292–1297.
22. Manifestations and outcome of extra-pulmonary tuberculosis: impact of human immunodeficiency virus co-infection / E. Kwara [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* — 2005. — № 9. — С. 485–493.
23. Lipman, M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV / M. Lipman, R. Breen // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2006. — № 19. — С. 20–25.
24. Increased survival of persons with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection, 1991–2000 / M. K. Leonard [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2002. — № 34:7. — С. 1002–1007.
25. Schluger, N. W. Recent advances in our understanding of human host responses to tuberculosis / N. W. Schluger // *Respir. Res.* — 2001. — № 2:3. — С. 157–163.
26. World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines for National Programmes. — Geneva, 2003. — WHO/CDS/TB/2003. — С. 313.
27. World Health Organization. TB/HIV. A clinical manual. — Geneva, 2004. — WHO/HTM/TB/2004. — С. 329.
28. World Health Organization. The Stop TB strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. — Geneva, 2006. — WHO/HTM/STB/2006. — С. 37.
29. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. — Geneva, 2006. — WHO/HTM/TB/2006. — С. 361.

Поступила 12.03.2008

УДК 616.329-002

ПИЩЕВОД БАРРЕТТА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (обзор литературы)

А. Д. Борсук, Э. Н. Платошкин, Е. Г. Малаева

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель
Гомельский государственный медицинский университет

Пищевод Барретта продолжает быть актуальной темой для клиницистов и исследователей. Актуальность обусловлена тем, что это заболевание рассматривается как предраковое состояние и ассоциируется с повышением риска развития аденокарциномы нижней трети пищевода. В связи с этим своевременная диагностика пищевода Барретта и мониторинг этих пациентов позволят улучшить прогноз заболевания и снизить частоту смертельных исходов.

Ключевые слова: пищевод Барретта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аденокарцинома.

BARRETT'S OESOPHAGUS (literature review)

A. D. Borsuk, E. N. Platoshkin, E. G. Malaeva

Gomel State Medical University
Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The Barrett esophagus is proceeding to be an urgent theme for the clinicians and researchers. Topicality is stipulated that this sickness rates as precancerous condition and associates with increasing risk of the lower third