

УДК 616-002.5-097-08-039.76-06:616-002  
DOI: 10.26435/UC.V014(37).360

Е.В. Корж<sup>1</sup>, Н.А. Подчос<sup>2</sup>, Л.В. Стрига<sup>2</sup>, Т.С. Извекова<sup>3</sup>, Н.А. Малявко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк;

<sup>2</sup>Республиканская клиническая туберкулезная больница, Донецк

<sup>3</sup>Городской противотуберкулезный диспансер, Донецк

<sup>4</sup>Городской противотуберкулезный диспансер, Макеевка

## РЕЦИДИВЫ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ, НАЧАВШИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ

В настоящее время рецидивы туберкулеза (РТБ) остаются серьезной проблемой фтизиатрии, поскольку такие пациенты составляют наиболее уязвимые контингенты по развитию хронических форм туберкулеза, в том числе с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) [1]. Частоту и причины развития РТБ постоянно анализируют в научной среде: сообщается, что рецидивы могут быть обусловлены недостаточным качеством лечебно-диагностических мероприятий при проведении основного курса лечения и последующего диспансерного наблюдения, большим удельным весом туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, или мультирезистентностью (одновременной устойчивостью как минимум к изониазиду и рифампицину), наличием больших остаточных посттуберкулезных изменений, необоснованно ранним прекращением противотуберкулезной химиотерапии и переводом пациентов в диспансерную группу наблюдения [1, 2]. Среди факторов, способствующих развитию РТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов, выделяют наличие химиорезистентности МБТ, тяжелого угнетения Т-хелперного звена иммунитета, нерегулярное обследование пациентов на амбулаторном этапе после завершения лечения [3-5]. В ряде работ [4, 6] сообщается, что отсутствие или позднее начало антиретровирусной терапии (АРТ), равно как и ее неэффективность, являются одними из главных причин неудачного лечения, неблагоприятного исхода и развития рецидивов у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом (ТБ).

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уточнить факторы, способствующие развитию рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных, начавших АРТ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов наблюдения 107 больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, выписанных на амбулаторное лечение из стационарного отделения № 1 Республиканской клинической туберкулезной больницы г. Донецка в 2010-2018 гг. Все пациенты начинали АРТ на госпитальном этапе лечения, в дальнейшем успешно завершили основной курс противотуберкулезной химиотерапии и были переведены под наблюдение фтизиатра в диспансерную категорию 5.1. Средний возраст больных составлял (38,8±2,0) лет, преобладали мужчины – 64 человека (29,8%), медианы содержания CD4-лимфоцитов в крови составляли 64,5 кл/мкл – 8,7%, вирусной нагрузки – 339321 РНК-копий/мл (обследовано 45 человек). Большинство пациентов болели туберкулезом впервые – 88 человек (82,2%), повторное лечение получали 19 (17,8%): по поводу рецидива туберкулеза (РТБ) – 14 человек (13,1%), неудачи лечения – 4 человека (3,7%) и лечения после перерыва – 1 больной (0,9%). При поступлении в отделение всем пациентам начинали антимикобактериальную химиотерапию в интенсивной фазе (ИФ) препаратами 1 ряда (изониазид, рифампицин, пиперазид, этамбутол), в дальнейшем по показаниям 28 (26,2%) больным назначали препараты 2-го ряда (фторхинолоны, аминогликозиды/капреомицин, протионамид/этионамид, циклосерин, парааминосалициловая кислота): в 7 (25,0%) случаях – по поводу мультирезистентного туберкулеза (МРТБ), в 14 (50,0%) – в связи с другими вариантами устойчивости и в 7 (25,0%) – для усиления схемы лечения по жизненным показаниям до получения результатов теста лекарственной чувствитель-

© Е.В. Корж, Н.А. Подчос, Л.В. Стрига, Т.С. Извекова, Н.А. Малявко, 2020

© Университетская Клиника, 2020

ности (ТЛЧ). Проводили профилактику оппортунистических инфекций (ОИ) согласно протоколу [7]. При стабилизации состояния, хорошей переносимости препаратов и высокой приверженности к лечению начинали АРТ по стандартной схеме для наивных пациентов, включающей 2 нуклеозидных и 1 ненуклеозидный ингибиторы обратной транскриптазы [7]. Оценивали результаты рутинного лабораторного и рентгенологического обследования, для выявления бактериовыделения выполняли микроскопию мазков мокроты на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ), посев мокроты на жидкую среду Миддлбрук на аппарате ВАСТЕС и твердую среду Левенштейна-Йенсена, при росте культуры МБТ проводили ТЛЧ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) 1-го и 2-го ряда. После выписки из стационара и завершения основного курса противотуберкулезной химиотерапии пациенты наблюдались у фтизиатра и инфекциониста по месту жительства, период наблюдения составил более восьми лет – с января 2011 по май 2019 года.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета MedStat (лицензионный № MS 000029) [8]. В случае нормального распределения вычисляли значения средней арифметической и стандартной погрешности, при отклонении распределения от нормального полученные данные представляли

в виде медианы, различия определяли с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Качественные характеристики представляли в виде частоты встречаемости признака (%), различия по частоте встречаемости изучали с помощью точного метода Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент поступления в отделение 80 (74,8%) пациентов имели глубокое угнетение Т-хелперного звена иммунной системы с содержанием CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, что обуславливало частую регистрацию распространенных процессов в легких и генерализованных форм ТБ (см. табл.).

По данным ТЛЧ установлено, что в большинстве случаев чувствительность МБТ к ПТП 1 ряда была сохранена, что, очевидно, оказало свое положительное влияние на успешное завершение всего курса лечения. Среди вариантов резистентности превалировала изониазид-устойчивость (устойчивость к изониазиду при сохраненной чувствительности к рифампицину), что, на наш взгляд, могло быть обусловлено широким распространением химиопротективности изониазидом. Мультирезистентность (одновременная устойчивость к изониазиду и рифампицину) составляла 9,5%, устойчивость к рифампицину проявлялась в основном в виде мультирезистентности, а при сохраненной чув-

Таблица.  
Клиническая характеристика больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ на момент поступления в отделение

Показатели	Абс. значения	%
Туберкулез легких	103	96,2
В том числе диссеминированный	61	59,2
Инфильтративный	42	40,8
Наличие деструкций в легких	43	41,7
Туберкулез ВГЛУ	63	58,9
Туберкулезный менингит	15	14,0
Туберкулез плевры	24	22,4
Туберкулез периферических лимфоузлов	5	4,7
Генерализованный туберкулез	36	33,6
Бактериовыделение (всеми методами)	61	57,0
Выполнено ТЛЧ	74	69,1
Чувствительность к ПТП сохранена	53	71,6
Из них мультирезистентность	7	9,5
Изониазид-устойчивость	12	16,2
Рифампицин-устойчивость	2	2,7

ствительности к изониазиду встречалась редко. Полученные результаты давали основание к применению схем, включающих ПТП 2-го ряда, кроме этих случаев, резервные препараты назначали еще семи (6,5%) пациентам для усиления схемы противотуберкулезного лечения по жизненным показаниям до получения результатов ТЛЧ.

Перед началом АРТ больные приняли от 1 до 143 доз ПТП (медиана – 38). Развитие воспалительного СВИС диагностировали у 23 (21,5%) человек, из них у 18 (78,3%) содержание CD4 составляло менее 100 кл/мкл, что согласовывалось с выводом о более высоком риске осложнений АРТ у пациентов с глубокой иммуносупрессией [9]. Среди проявлений СВИС чаще всего наблюдалось обострение туберкулезного процесса: у 12 больных – в грудной полости (увеличение количества очагов в легких, ВГЛУ, объема плеврального выпота, развитие экссудативного плеврита), и у 10 больных – в виде обострения туберкулезного менингита, развития туберкулеза кишечника и периферических лимфоузлов. У четырех человек произошло обострение/развитие других ОИ, в том числе у трех – одновременно с ТБ-СВИС. Ни в одном случае СВИС не потребовало прерывания АРТ и антимикобактериальной химиотерапии, возникающие нарушения были успешно купированы присоединением глюкокортикоидов и проведением дезинтоксикационной, противоотечной, симптоматической терапии. После выписки из стационара пациенты успешно завершили основной курс лечения и были переведены под наблюдение фтизиатра и инфекциониста.

До конца периода наблюдения РБТ были зафиксированы у 19 (17,8%) больных. Рецидивы развивались в сроки от 1 до 50 месяцев (медиана – 16), а у девяти пациентов – в течение первого года после перевода в категорию 5.1. Прервали АРТ 15 человек, из них 12 – в течение первого года после выписки из стационара. На момент развития рецидива и повторной госпитализации содержание CD4 в общей когорте колебалось в процентном отношении от 0,1% до 51,7 (медиана – 9,7), в абсолютном – от 3 до 649 кл/мкл (медиана – 127). По данным ТЛЧ, у 11 пациентов с РБТ определялась мультирезистентность, у 3 человек чувствительность была сохранена, и у 5 больных не удалось выделить культуру МБТ. При сравнении этих результатов с данными бактериологического обследования, выполненного ранее, установлено, что при проведении предшествующего курса химиотерапии мультирезистентность МБТ была верифицирована у троих больных, они успешно завершили полный курс лечения антимикобактериаль-

ными препаратами 2-го ряда, в дальнейшем через 4, 24 и 26 месяцев после перевода в категорию 5.1. у них возникли рецидивы МРТБ. Среди остальных пациентов у восьми ранее не была выделена культура МБТ и у шести чувствительность к ПТП была сохранена, эти больные получили курс лечения ПТП 1-го ряда, рецидивы развивались в сроки от 1 до 36 месяцев (медиана – 12). Еще двое больных лечились по схемам, включающим ПТП 2-го ряда в связи с наличием изониазид-устойчивости МБТ, рецидивы у них были зафиксированы через 24 и 50 месяцев. Таким образом, у 5 больных, получавших схемы с ПТП 2-го ряда, рецидивы возникали через 4, 24, 24, 26, 50 месяцев после перевода в категорию 5.1., среди 14 оставшихся пациентов, получавших препараты 1-го ряда, регистрировали остальные 8 случаев ранних рецидивов. Очевидно, что причинами неблагоприятного течения процесса могла быть вовремя не диагностированная лекарственная устойчивость, так как из восьми больных с отрицательными результатами культурального исследования мокроты на момент проведения предшествующего курса противотуберкулезной химиотерапии у 5 лиц при развитии рецидивов была выявлена мультирезистентность. Нельзя исключить также факт развития вторичной устойчивости: из пяти пациентов с сохраненной ранее чувствительностью мультирезистентность при развитии РБТ была верифицирована у трех человек.

В результате повторного лечения 11 человек из 19 успешно завершили весь курс химиотерапии и были переведены в категорию наблюдения 5.1, на конец периода наблюдения из них умерло двое: один больной – от неходжкинской лимфомы и один – от негоспитальной пневмонии (оба пациента прервали АРТ после выписки из стационара). Восемь больных РБТ умерли, у всех умерших больных основной причиной смерти был МРТБ, за исключением одного пациента с сохраненной чувствительностью МБТ, который умер до завершения противотуберкулезного лечения из-за онкологической патологии, не связанной с ВИЧ-инфекцией.

Мы сравнили полученные данные с результатами обследования 21 больного, у которых рецидив туберкулеза не развился и которому иммунологическое обследование проводили примерно в те же сроки после выписки (от 3 до 47 месяцев, медиана – 15). Прервали АРТ четверо больных, в том числе трое – в течение первого года после выписки. На момент обследования уровень CD4 в общей группе составлял в процентном отношении от 10,9% до 37,1% (медиана – 21,0), в абсолютном – от 6 кл/мкл до 656 кл/мкл (медиана – 250). Из этих пациентов 15 были ранее успеш-

но пролечены ПТП 1-го ряда (у 10 чувствительность, по данным ТЛЧ, была сохранена, и у 5 не была выделена культура МБТ), 6 человек получали препараты 2-го ряда: по два человека – в связи с? МРТБ и изониазид-устойчивостью, и по одному – по поводу рифампицин-устойчивости и по жизненным показаниям при отрицательной культуре. На конец периода наблюдения 15 человек были живы и не имели признаков активности туберкулезного процесса, 6 больных умерли: трое – от других ВИЧ-ассоциированных инфекций, двое – от бытовых инцидентов и один – от соматической патологии, не связанной с ВИЧ-инфицированием.

При сравнении показателей больных с рецидивами и без них не было обнаружено достоверных различий по количеству больных, лечившихся ранее препаратами 1-го ряда ( $p=0,850$ ), частоте отрицательных результатов культурального исследования мокроты ( $p=0,374$ ) и выявления МРТБ ( $p=0,905$ ) в период нахождения в стационаре. На амбулаторном этапе наблюдения выявлены статистически значимые различия по частоте прерывания АРТ ( $p<0,001$ ), однако, если по процентному содержанию уровень CD4 был достоверно ниже ( $p=0,009$ ) у больных с рецидивами, то по абсолютному количеству статистически значимых различий выявлено не было ( $p=0,072$ ). Несмотря на отсутствие достоверных различий между группами по результатам микробиологического обследования и режимам химиотерапии в стационаре, в качестве одного из основных факторов, способствующих развитию РТБ, можно считать наличие мультирезистентности, в том числе и ее возможное недовыявление на предыдущем этапе из-за отсутствия культуры МБТ. Динамику прироста CD4 у пациентов без рецидивов мы расценивали как положительную, свидетельствующую о восстанов-

лении иммунитета на фоне АРТ, что, очевидно, сыграло роль в предотвращении обострения заболевания. В этой связи влияние АРТ на развитие рецидивов представляется опосредованным через восстановление Т-хелперного звена иммунитета и улучшение качества иммунного контроля.

## ВЫВОДЫ

1. Из 107 больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, начавших АРТ в условиях стационара и успешно завершивших основной курс противотуберкулезной химиотерапии, рецидивы туберкулеза были зарегистрированы у 19 (17,8%) лиц, из них у 9 – в течение первого года после перевода в диспансерную категорию 5,1.

2. Фактором, способствующим развитию РТБ, можно считать наличие устойчивости МБТ к антимикобактериальным препаратам: из 19 пациентов с рецидивами у 11, по данным ТЛЧ, выявлена мультирезистентность, нельзя исключить ее возможное недовыявление из-за отсутствия роста культуры МБТ при проведении предыдущего курса химиотерапии.

3. Регулярный прием АРТ способствовал предотвращению рецидивов за счет улучшения качества иммунного контроля: больные без рецидивов реже прерывали АРТ ( $p<0,001$ ), процентное содержание CD4 у них было выше ( $p=0,009$ ), чем у больных с рецидивами.

3. Из 19 больных с РТБ эффективно пролечены и переведены в диспансерную категорию 5.1. под наблюдение фтизиатра 11 человек, умерли 8 больных, из них у 7 основной причиной смерти был МРТБ, и 1 пациент умер до завершения основного курса противотуберкулезной химиотерапии из-за онкологической патологии, не связанной с ВИЧ-инфекцией.

*Е.В. Корж<sup>1</sup>, Н.А. Подчос<sup>2</sup>, Л.В. Стрига<sup>2</sup>, Т.С. Извекова<sup>3</sup>, Н.А. Малявко<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк;

<sup>2</sup>Республиканская клиническая туберкулезная больница, Донецк

<sup>3</sup>Городской противотуберкулезный диспансер, Донецк

<sup>4</sup>Городской противотуберкулезный диспансер, Макеевка

### **РЕЦИДИВЫ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ, НАЧАВШИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ**

Цель исследования – уточнить факторы, способствующие развитию рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных, начавших АРТ.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов обследования 107 больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, выписанных из Республиканской клинической туберкулезной больницы г. Донецка в 2010-2018 гг. Все па-

циенты начинали АРТ на госпитальном этапе лечения, в дальнейшем завершили основной курс противотуберкулезной химиотерапии и были переведены в диспансерную категорию 5.1. под наблюдение фтизиатра и инфекциониста. Период наблюдения составил более восьми лет – с января 2011 года по май 2019.

Результаты и обсуждение. На момент поступления

в отделение у 80 (74,8%) больных содержание CD4-лимфоцитов не превышало 200 кл/мкл, что у 33,6% обуславливало развитие генерализованного ТБ. Медиана доз ПТП перед началом АРТ составила 38. Развитие СВИС диагностировали у 23 (21,5%) человек, АРТ и антимикобактериальную терапию не прерывали. На май 2019 г. РТБ возникли у 19 (17,8%) больных, из них у девяти – в течение первого года после перевода в категорию 5.1. Прервали АРТ 15 человек, на момент развития рецидива медиана содержания CD4 в общей когорте составляла 127 кл/мкл – 9,7%. У 11 больных РТБ определялась мультирезистентность, тогда как при проведении предшествующего курса химиотерапии МРТБ был диагностирован у 3 лиц и у 8 больных не была выделена культура МБТ. При сравнении показателей больных РТБ с данными обследования 21 пациента без рецидива не выявлено достоверных различий по количеству больных, лечившихся ранее препаратами 1-го ряда ( $p=0,850$ ), частоте отрицательных результатов культурального исследования мокроты ( $p=0,374$ ) и выявления МРТБ ( $p=0,905$ ) в

период нахождения в стационаре. На амбулаторном этапе лечения и наблюдения больные РТБ чаще прерывали АРТ ( $p<0,001$ ), процентное содержание CD4 у них было ниже ( $p=0,009$ ), чем у лиц без рецидивов.

Выводы. Среди больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, начавших АРТ, рецидивы туберкулеза были зарегистрированы у 19 (17,8%) лиц, из них у 9 – в течение первого года после перевода в диспансерную категорию 5.1. Фактором, способствующим развитию РТБ, можно считать наличие устойчивости МБТ, в том числе ее недовыявление при проведении предыдущего курса лечения. Регулярный прием АРТ способствовал предотвращению РТБ: больные без рецидивов реже прерывали АРТ ( $p<0,001$ ), процентное содержание CD4 у них было выше ( $p=0,009$ ), чем у больных с рецидивами. Из 19 больных РТБ были эффективно пролечены 11 человек, восемь больных умерли, из них у семи основной причиной смерти был МРТБ.

**Ключевые слова:** ко-инфекция ТБ/ВИЧ, антиретровирусная терапия, рецидивы туберкулеза

*E.V. Korzh<sup>1</sup>, N.A. Podchos<sup>2</sup>, L.V. Striga<sup>2</sup>, T.S. Izvekova<sup>3</sup>, N.A. Malyavko<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

<sup>2</sup>Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk

<sup>3</sup>Municipal Tuberculosis Dispensary, Donetsk

<sup>4</sup>Municipal Tuberculosis Dispensary, Makeyevka

#### TUBERCULOSIS RELAPSES IN HIV-INFECTED PATIENTS WHO STARTED ANTIRETROVIRAL THERAPY

The aim of the study was to clarify the factors which contribute to relapse of tuberculosis in HIV-infected patients who started ART.

Materials and methods. 107 medical cards of TB/HIV co-infected patients who were discharged from the Donetsk Republican Clinical Tuberculosis Hospital in the period 2010-2018 were analyzed. All patients started ART at the hospital, later completed the main course of anti-TB chemotherapy and were transferred to dispensary category 5.1. under the supervision of a TB doctor and infectious disease specialist. The observation period was more than eight years: from January 2011 to May 2019.

Results and discussions. At the moment of hospitalization 80 (74.8%) patients had CD4 count less than 200 cells/ $\mu$ l, 33.6% persons had generalized TB. The median dose of antituberculosis drugs before starting ART was 38. The development of IRIS was diagnosed in 23 (21.5%) people, ART and antimycobacterial therapy were not interrupted. As of May 2019, 17.8% of patients developed relapses of TB, of which 9 had them during the first year after transferring to category 5.1. Among them 15 persons interrupted ART. At the time of relapse the median CD4 count in total cohort was 127 cells/ $\mu$ l – 9.7%. Multiply drug resistance was determined in 11 patients with relapses, while during the previous treatment MRTB was di-

agnosed in three individuals, and in eight patients there was no MBT culture. At comparing patients with relapses and patients without relapses, there were no significant differences in frequency of treatment with first-line drugs ( $p = 0.850$ ), frequency of negative results of a sputum culture ( $p = 0.374$ ) and detection of MRTB ( $p = 0.905$ ) while in the hospital. At the stage of observation, patients with relapses interrupted ART more often ( $p < 0.001$ ), the percentage of CD4 count was lower ( $p = 0.009$ ) than in individuals without relapses.

Conclusions. Among TB/HIV co-infections patients who started ART, relapses of tuberculosis were registered in 17.8% of people, of whom 9 – during the first year after transfer to the dispensary category 5.1. A factor contributing to the TB relapse can be multiply drug resistance, including its lack of identification during the previous course of treatment. ART helped prevent RTB: patients without relapse interrupted ART less frequently ( $p<0.001$ ), their CD4 percentage was higher ( $p = 0.009$ ) than in patients with relapses. Eleven patient with TB relapses were treated effectively, eight patients died, in seven of them the main cause of death was MRTB.

**Key words:** HIV infection, tuberculosis, antiretroviral therapy, TB relapses.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеенко С.Н., Дробот Н.Н. Ранние рецидивы туберкулеза легких – эпидемиологические и экономические проблемы. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28739>
2. Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н. Причины рецидивов туберкулеза легких. *Астраханский медицинский журнал*. 2014; 1: 125-130.
3. Черенко С.А., Роечко Г.Н., Погребная М.В. Особенности течения рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и результаты их лечения. *Туберкулез. Легеневы хвороби. ВИЛ-інфекція*. 2012; 11 (4): 13-19.
4. Сенина А.М., Медвинский И.Д. Особенности рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96 (10): 41-47.
5. Плиева С.Л. Основные факторы риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания. *Пермский медицинский журнал*. 2014; 30 (2):43-49.
6. Мордык А. В., Иванова О. Г., Ситникова С. В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: причины неудач в лечении. *Омский научный вестник*. 2015; 144 (2): 23-26.
7. ВИЧ-инфекция у взрослых и подростков. Унифицированный клинический протокол оказания медицинской помощи. Приказ МЗ ДНР № 1374 от 07.08.2018 г. URL: <http://mzdnr.ru/doc/prikaz-ob-utverzhenii-unificirovannogo-klinicheskogo-protokola-okazaniya-medicinskoj-pomoshchi>
8. Лях Ю. Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. .. Основы компьютерной биostatистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк; 2006. 214.
9. Naomi F Walker, James Scriven, Graeme Meintjes, Robert J Wilkinson Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl)*. 2015; 7: 49-64. doi: 10.2147/HIV.S42328

## REFERENCES

1. Alekseenko S.N., Drobot N.N. Rannie retsidivy tuberkuleza legkikh – epidemiologicheskie i ekonomicheskie problemy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28739>
2. Tarasova L.G., Strel'tsova E.N. Prichiny retsidivov tuberkuleza legkikh. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*. 2014; 1: 125-130.
3. Cheren'ko S.A., Roenko G.N., Pogrebnaya M.V. Osobennosti techeniya retsidivov tuberkuleza u VICH-infitsirovannykh i rezul'taty ikh lecheniya. *Tuberkul'oz. Legenevi khvorobi. VIL-infektsiya*. 2012; 11 (4): 13-19.
4. Senina A.M., Medvinskii I.D. Osobennosti retsidivov tuberkuleza u patsientov s VICH-infektsiei. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2018; 96 (10): 41-47.
5. Plieva S.L. Osnovnye faktory riska razvitiya rannikh retsidivov tuberkuleza organov dykhaniya. *Permskii meditsinskii zhurnal*. 2014; 30 (2):43-49.
6. Mordyk A. V., Ivanova O. G., Sitnikova S. V. Tuberkulez v sochetanii s VICH-infektsiei: prichiny neudach v lechenii. *Omskii nauchnyi vestnik*. 2015; 144 (2): 23-26.
7. VICH-infektsiya u vzroslykh i podrostkov. Unifitsirovannyi klinicheskii protokol okazaniya meditsinskoi pomoshchi. Prikaz MZ DNR № 1374 ot 07.08.2018 g. URL: <http://mzdnr.ru/doc/prikaz-ob-utverzhenii-unificirovannogo-klinicheskogo-protokola-okazaniya-medicinskoj-pomoshchi>
8. Lyakh Yu. E., Gur'yanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. .. Osnovy komp'yuternoj biostatistiki. Analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat. Donetsk; 2006. 214.
9. Naomi F Walker, James Scriven, Graeme Meintjes, Robert J Wilkinson Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl)*. 2015; 7: 49-64. doi: 10.2147/HIV.S42328