

УДК 616.988:616-002.5:616.091.8

Объективный подход к формулировке основного патологоанатомического диагноза на основании гистоморфологических признаков умерших пациентов при ко-инфекции (ВИЧ/туберкулез)

Т.Е. Тюлькова¹, А.С. Корначев², И.Д. Медвинский¹

¹ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Екатеринбург

² Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии

An objective approach to the formulation of the main pathologic diagnosis based on the histomorphological features of deceased patients with co-infection (HIV/TB)

T.E. Tyulkova¹, A.S. Kornachev², I.D. Medvinskii¹

¹ Ural Research Institute for Phthiopulmonology, Ekaterinburg

² Tyumen Research Institute of Regional Infectious Pathology

© Коллектив авторов, 2016 г.

Резюме

Среди пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции туберкулез является одной из ведущих причин летального исхода. По данным ряда авторов гибель пациента при ко-инфекции может наступить от туберкулеза на 1–3 стадиях ВИЧ-инфекции. В клинической практике выявить стадию ВИЧ-инфекции бывает невозможно по техническим причинам (непродолжительное время пребывания в стационаре и отсутствие данных о давности ВИЧ-инфекции).

Цель исследования: объективизировать подход к формулировке основного патологоанатомического диагноза на основе гистоморфологических признаков. Изучены 34 истории болезни и протокола вскрытия 2011 г. Группы сформированы по основному патологоанатомическому диагнозу. В 1-ю группу объединены наблюдения, в которых основным патологоанатомическим диагнозом выставлен туберкулез, во 2-ю группу — ВИЧ-инфекция. Проанализировано 12 гистоморфологических признаков, встречающихся при ко-инфекции (ВИЧ/туберкулез). С применением дискриминантного анализа нами сформирована канони-

ческая функция. В ходе исследования получены новые кластеры «ТБ» и «ВИЧ» на основе группировки гистоморфологических признаков. Достоверных различий в клинических формах туберкулеза и бактериовыделении не получено. Статистические различия касались гистологических признаков: казеозного некроза, вала специфических клеток, лейкоцитарной инфильтрации, наличия фибрина, распада или каверны. На основании наличия или отсутствия этих признаков рассчитана каноническая функция, положительное значение которой позволяло отдать приоритет в определении основным патологоанатомическим диагнозом туберкулезному процессу, отрицательное — ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ, гистоморфологические признаки, основной патологоанатомический диагноз, дискриминантный анализ

Summary

Among patients with advanced HIV infection, TB is a leading cause of death. According to some authors the patient's death during co-infection of TB may occur for

1–3 stages of HIV infection. In clinical practice to identify the stage of HIV infection it is not possible for technical reasons (for a short time in hospital, and the lack of data on the prescription of HIV infection). The purpose of the study to objectify approach to the formulation of the main pathologic diagnosis based on histomorphological signs. 34 studied the history and protocol of opening 2011, the Group formed by the main findings at diagnosis. In Group 1 are combined observation, where the main pathologic diagnosis of tuberculosis is exposed, the 2nd — HIV infection. It analyzed 12 histomorphological signs with co-infection (HIV-TB). Applying discriminant analysis, canonical function is formed. The study formed new clusters «TB» and «HIV» on the basis of categories

histomorphological signs. No significant differences in the clinical forms of tuberculosis and secretion MBT received. Statistical differences concerned the histologic features: cheesy necrosis shaft specific cells, leukocyte infiltration, the presence of fibrin, decay or cavity. On the basis of the presence or absence of these features offered canonical function, a positive value which allows to give the definition of the main priorities in the postmortem diagnosis of tuberculous process, the negative — HIV infection.

Keywords: tuberculosis, HIV, histomorphological features, the main anatomopathological diagnosis, discriminant analysis

Введение

Среди вторичных заболеваний, регистрируемых при ВИЧ-инфекции, ведущее место принадлежит туберкулезу (ТБ) [1–3]. Эта инфекция может дебютировать при любом уровне CD4-лимфоцитов и на любой стадии ВИЧ-инфекции [1, 3–6]. Отличия туберкулезной инфекции на разных стадиях ВИЧ-инфекции касаются клинических форм, формирующихся в зависимости от типа тканевых реакций с участием/отсутствием иммунокомпетентных клеток [4–9], и исходов заболевания. Развитие туберкулеза во второй стадии ВИЧ-инфекции при таком же уровне CD4-лимфоцитов, как при четвертой стадии [10, 11], может завершиться выздоровлением согласно эволюции ВИЧ-инфекции: после второй стадии первичных проявлений следует третья субклиническая стадия, при которой возможно кратковременное увеличение количества CD4-лимфоцитов [10], а при развитии туберкулеза на четвертой стадии ВИЧ-инфекции, как правило, наступает летальный исход [12, 13]. В настоящее время критериями, позволяющими определить давность инфицирования ВИЧ по клиническим признакам, можно назвать: истощение, аплазию лимфоидной ткани, ВИЧ-энцефалит [14, 15]; косвенным ориентиром являются длительность наблюдения по поводу ВИЧ-инфекции, уровень CD4-лимфоцитов и вирусная нагрузка (ВН) [5, 16, 17]. В практике установить стаж инфицирования ВИЧ не всегда представляется возможным, а определить содержание CD4-клеток и вирусную нагрузку невозможно по причине непродолжительного времени нахождения пациента в стационаре.

В XXI в. введено понятие о патоморфозе туберкулеза, который связан с качественными изменениями самого возбудителя и проявляется в изменении структуры клинических форм заболевания, его осложнений, причин смерти и патоморфологических проявлений [16]. То есть микобактерии играют ключевую роль в развитии, проявлениях и исходах туберкулеза. Если туберкулез, развившийся во второй А-В стадиях ВИЧ-инфекции, протекает с проявлениями, характерными для общей популяции [5], но имеется лекарственная устойчивость МБТ и/или отказ от лечения пациента, и/или поздняя диагностика, и/или нарушение алгоритма тактики ведения пациента, то исход может быть крайне негативным. Учитывая, что одной из причин негативной фазы патоморфоза является ВИЧ-инфекция [17], а уровень CD4-лимфоцитов коррелирует с тканевыми реакциями, ряд авторов отмечают, что при уровне CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл возможно развитие продуктивных тканевых реакций [7], способных ограничить микобактерии и препятствовать их распространению по организму, а значит, минимизировать риск летального исхода. В связи с тем, что количество и уровень представления тех или иных признаков (компонентов гранулем) в гистопрепаратах могут различаться, необходимы объективные критерии для оптимизации процесса верификации диагноза.

Цель исследования: объективизировать подход к формулировке основного патологоанатомического диагноза на основе гистоморфологических признаков.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование проведено в 2011 г. на базе стационара ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер» и патологоанатомического отделения ГБУЗ ТО ОКБ № 1 г. Тюмени. Нами проанализированы истории болезни и протоколы вскрытия 34 пациентов, инфицированных ВИЧ и болевших туберкулезом. Исследование проводилось в 2011 г., поэтому указания выносить основным патологоанатомическим диагнозом ВИЧ при наличии таковой независимо от стадии и уровня CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки (ВН) отсутствовали. В 1-ю группу (n=18) отнесены наблюдения, где причиной смерти определен туберкулез, а во 2-ю группу (n=16) — ВИЧ-ин-

фекция. При жизни всем пациентам проведены клинические, параклинические, рентгенологические и бактериологические обследования. Уровень CD4-лимфоцитов и ВН определены только у 48,2% больных в связи с отсутствием технических возможностей и непродолжительностью нахождения пациента в стационаре, в связи с чем эти показатели в исследовании не использованы. Гистоморфологическое описание картины легких взято из протоколов вскрытия.

Статистическая обработка материалов исследования выполнена с помощью пакета программ SPSS 14.0 (SPSS Inc, США) [18]. В работе использовались два вида данных: дискретные (типа да/нет) и интервальные (количественные показатели). Различия интервальных переменных в независимых выборках анализировались с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и t-критерия Стьюдента с поправкой на неравенство дисперсий по Levene. Статистически значимыми считали различия, когда значимость величины F-статистики и t-критерия была меньше 0,05, а доверительные интервалы (ДИ) разности средних не содержали внутри себя 0. Сравнение дискретных признаков выполнено с помощью таблиц сопряженности, при этом частоту описываемого признака в исследуе-

мых группах оценивали по наблюдаемой значимости точного критерия Фишера. Кроме этого, осуществлен расчет относительного риска и его ДИ.

Для разделения групп по изучаемым признакам применен многофакторный кластерный анализ с помощью k-средних.

Значительное количество показателей затрудняло интерпретацию полученных результатов, что решено с помощью дискриминантного анализа, который вместо массива лабораторных показателей формировал один интегральный показатель — каноническую дискриминантную функцию (КДФ) для объективной оценки определения принадлежности умерших к группе с основной причиной смерти ТБ или ВИЧ.

Результаты и их обсуждение

В начале исследования проведен кластерный анализ исследуемых выборок, основанный на встречаемости гистологических признаков при морфологическом исследовании (табл. 1).

В результате этого анализа исследуемые наблюдения были вновь стратифицированы на два кластера: ТБ (n=19) и ВИЧ (n=15). В нашем исследовании сфор-

Таблица 1

Относительный риск встречаемости отдельных гистологических признаков при исследовании секционного материала у пациентов с ко-инфекцией (ВИЧ/ТБ)

Показатель	Частота, на 100 наблюдений		Относительный риск встретить данное состояние в 1-й группе по сравнению со 2-й		
	1-я группа	2-я группа	значение	95% доверительный интервал	
				нижняя	верхняя
Число пациентов	19	15	–	–	–
Фиброз	15,8	33,3	0,47	0,13	1,67
Казеозный некроз	78,9	93,3	0,85	0,65	1,11
Вал специфических клеток	52,6	13,3	3,95	1,01	15,36
Экссудат	100,0	0,0			
Лимфоцитарная инфильтрация	36,8	40,0	0,92	0,39	2,17
Сегментоядерная инфильтрация	15,8	13,3	1,18	0,23	6,20
Лейкоцитарная инфильтрация	84,2	20,0	4,21	1,50	11,80
Фибрин	31,6	6,7	4,74	0,64	35,21
Распад каверны	42,1	73,3	0,57	0,31	1,06
Цирротические изменения	0,0	6,7	–	–	–
Гной	36,8	26,7	1,38	0,50	3,85

мированные кластеры достоверно различались между собой по трем из 12 гистологических признаков (наличию экссудации, лейкоцитарной инфильтрации и вала специфических клеток). Например, экссудация отмечалась во всех наблюдениях кластера «ТБ» и полностью отсутствовала в кластере «ВИЧ». Относительный риск встречаемости «вала из специфических клеток» и «лейкоцитарной инфильтрации» в наблюдениях, попавших в кластер «ТБ», был соответственно в 3,95 (95% ДИ 1,01–15,36) и 4,21 (95% ДИ 1,5–11,8) раза больше, чем в наблюдениях из кластера «ВИЧ» ($p < 0,05$).

В ходе дальнейшего исследования проведен расчет отношения шансов попадания наблюдений, различавшихся между собой по основному патологоанатомическому диагнозу (ТБ или ВИЧ-инфекция), в тот или иной кластер (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что у наблюдений с основным патологоанатомическим диагнозом «туберкулез» шансы попасть в кластер «ТБ» были в 7,7 (95% ДИ 1,6–35,6) раза выше, чем у наблюдений с ВИЧ-инфекцией.

Таким образом, кластер «ТБ» представлял собой наблюдения, где ведущей причиной смерти являлся туберкулез, в то время как кластер «ВИЧ» объединял в себе симптомокомплекс из гистоморфологических признаков, характерный для ВИЧ-инфекции (95% ДИ 1,66; 35,69). Кроме этого, двусторонняя наблюдаемая значимость точного критерия Фишера составила 0,014 ($p = 0,01$).

Проанализировав данные табл. 2, мы выяснили, что в кластер «ТБ» перенесены 5 случаев (31,2%) из

2-й группы с основным патологоанатомическим диагнозом ВИЧ и 4 случая (22,2%) из 1-й группы с диагнозом ТБ. Эти пациенты имели морфологические признаки, характерные для противоположных групп. По данным литературы известно, что при ВИЧ-инфекции на разных стадиях развития туберкулезные гранулемы носили черты экссудативных и/или альтеративных тканевых реакций [8, 9, 15, 19]. Наличие вала специфических клеток с экссудацией и лейкоцитарной инфильтрацией более соответствовало экссудативному типу гранулем [8, 15]. В то же время отсутствие этих признаков напоминало черты альтернативных реакций, свойственных последним стадиям ВИЧ-инфекции [8, 15, 19]. При отсутствии вала из эпителиоидных клеток, недостаточно выраженном клеточном слое возможно расплавление казеозных масс с образованием зон деструкции (распада, каверн), зачастую невидимых на рентгенограмме [17]. Пять пациентов, исходно взятых во 2-ю группу, имели в морфологическом описании вал специфических клеток, лейкоцитарную инфильтрацию и экссудацию, что расценено нами как адекватная реакция иммунной системы отграничить туберкулезное воспаление. В связи с этим они перенесены в группу с ведущими гистоморфологическими признаками, характерными для туберкулеза, который и мог быть основным патологоанатомическим диагнозом. В кластер с гистоморфологическими признаками, характерными для ВИЧ, рекомендованы четыре наблюдения, в морфологической картине которых отсутствовали вал специфических клеток и лейкоцитарная инфильтрация.

Таблица 2

Оценка классификации наблюдений по данным кластерного анализа

Показатель	Группа	Кластеры		Итого, по начальным группам	Отношение шансов попадания в кластер «ТБ» у наблюдений с основным патологоанатомическим диагнозом ТБ по сравнению с ВИЧ-инфекцией		
		ТБ	ВИЧ		значение	95% доверительные интервалы	
						нижний	верхний
Частота, абс. число	1-я	14	4	18	–	–	–
	2-я	5	11	16	–	–	–
	Итого по кластерам	19	15	34	–	–	–
Доля по категории переменной «группы», %	1-я	77,8	22,2	100	7,7	1,66	35,69
	2-я	31,2	68,8	100			
	Итого	55,9	44,1	100	–	–	–
Скорректированный остаток	1-я	2,7	–2,7	–	–	–	–
	2-я	–2,7	2,7	–	–	–	–

Таблица 3

Значения канонической функции для вновь сформированных кластеров

Кластер	n	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка	95% ДИ для среднего		Минимум	Максимум
					нижняя граница	верхняя граница		
«ТБ»	19	1,44	0,89	0,20	1,01	1,87	-0,55	3,06
«ВИЧ»	15	-1,82	1,12	0,29	-2,45	-1,20	-3,17	0,01
Итого	34	0,00	1,92	0,33	-0,67	0,67	-3,17	3,06

Таким образом, с учетом выявленных расхождений между исходным основным патологоанатомическим диагнозом и результатами многофакторного кластерного анализа, следует заявить, что точность определения основного патологоанатомического диагноза, осуществленного патологоанатомами, в группе ТБ составила 77,8%, а в группе ВИЧ-инфекции — 68,8%.

На наш взгляд, имевшие место расхождения при определении основного патологоанатомического диагноза связаны с ошибками при анализе большого количества различных показателей. Для минимизации подобных ошибок мы вместо 12 показателей рекомендовали использовать один критерий, представляющий собой каноническую дискриминантную функцию (КДФ). Для ее вычисления с помощью дискриминантного анализа отобрано 5 показателей, по каждому из которых сформированы канонические коэффициенты: казеозный некроз (-1,937), вал специфических клеток (1,207), лейкоцитарная инфильтрация (2,615), наличие фибрина (1,243), распад или каверна (-1,672).

Расчет значений КДФ для конкретного наблюдения осуществляли следующим образом. Если какой-либо признак из пяти выбранных присутствовал, его значение оценивалось как 1, если он отсутствовал, то приравнивался к 0. Далее полученная величина умножалась на принадлежащий ей канонический коэффициент. Произведения, исчисленные для всех пяти признаков, складывались, и к их сумме прибавляли константу, равную 0,444. В результате каждое наблюдение получало определенное количество дискриминантных баллов, с помощью которых можно было осуществлять интегральную количественную оценку вероятности установления в качестве основного патологоанатомического диагноза ТБ или ВИЧ-инфекцию [9]. Осуществление этой оценки реализовывалось следующим образом. В случае, когда сумма дискриминантных баллов имела положительное значение, причиной смерти следовало считать ТБ. При отрицательном значении КДФ причиной смерти признавалась ВИЧ-инфекция. Чем больше полученная величина отличалась от 0 в ту или иную сторону, тем выше

была точность интегральной количественной оценки данного наблюдения.

Перевод исследуемых признаков из дискретных (типа да/нет) в интервальные (количественные) позволил оценивать их методами вариационной статистики. Так, с помощью однофакторного дисперсионного анализа мы оценили достоверность различия средних значений КДФ в кластерах «ТБ» и «ВИЧ» (табл. 3).

Исходя из ДИ средних значений КДФ, представленных в табл. 3, исследуемые кластеры имели между собой достоверные различия. На это указывала и величина F-статистики, равная 89,296. Это свидетельствовало, что вариация средних значений в 89 раз выше внутригрупповой дисперсии ($p=0,000$).

Таблица 4

Результаты классификаций^{bc}

Показатель	Кластер	Предсказанная принадлежность к группе		Итого	
		кластер «ТБ»	кластер «ВИЧ»		
Исходные	Частота	«ТБ»	18	1	19
		«ВИЧ»	1	14	15
	%	«ТБ»	94,7	5,3	100
		«ВИЧ»	6,7	93,3	100
Кросс-проверенные ^a	Частота	«ТБ»	18	1	19
		«ВИЧ»	1	14	15
	%	«ТБ»	94,7	5,3	100
		«ВИЧ»	6,7	93,3	100

^a Кросс-проверка проводится только для наблюдений в анализе. При кросс-проверке каждое наблюдение классифицируется функциями, выделенными по всем наблюдениям, за исключением его самого.

^b 94,7% исходных сгруппированных наблюдений классифицированы правильно.

^c 94,7% перекрестно-проверяемых сгруппированных наблюдений классифицированы правильно.

Кроме формирования КДФ, дискриминантный анализ позволил оценить точность предсказания с помощью созданной функции принадлежности конкретного наблюдения к тому или иному кластеру. Результаты этой оценки визуализированы в табл. 4.

По данным, представленным в табл. 4, обнаружено, что по сгруппированным наблюдениям точность предсказания составила 94,7%. Аналогичный результат получен и при кросс-проверке.

В ходе нашего исследования установлено, что прижизненные лабораторные исследования не выявили статистически значимых различий между анализируемыми кластерами «ТБ» и «ВИЧ». Исключение представлял уровень альбумина ($t=2,44$, $p=0,02$). В кластере «ТБ» его средняя величина достигала 33,72, а в кластере «ВИЧ» — 28,67. Разность средних составила 5,048 (95% ДИ 0,834–9,263). Низкий уровень альбуминов у пациентов из кластера «ВИЧ», основной причиной смерти которых являлась ВИЧ-инфекция, свидетельствовал о снижении синтетической функции печени, которая у этих больных страдала в большей степени, чем у лиц, объединенных в кластер «ТБ», основной причиной смерти которых был туберкулез.

В структуре клинических форм в кластере с гистоморфологическими признаками, характерными для ТБ, преобладали диссеминированные формы туберкулеза у 15 из 19 (78,9%), тогда как во 2-й группе такие формы регистрировались в половине случаев (8 из 15), $p>0,05$. Фиброзно-кавернозный ТБ выявили у каждого третьего в кластере «ВИЧ» (33,3%), тогда как в кластере «ТБ» только в 2 из 19 случаев (10,5%), $p>0,05$. Малые формы (туберкулез внутригрудных лимфоузлов) зарегистрированы только в кластере «ВИЧ» — 3 из 15 (13,4%). Достоверных различий в клинических группах по наблюдениям, сформированным в кластеры, не выявлено, возможно, из-за малой выборки. Деструкция отмечалась в половине наблюдений (52,6%) в кластере «ТБ» и у большего количества (73,3%) в кластере «ВИЧ», $p>0,05$.

Отсутствие информации о давности инфицирования ВИЧ, уровне CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузке затрудняло определение основного патологоанатомического диагноза. При этом морфологическая картина с гистологическими признаками, облаченными в математическую формулу в виде применения интегрального показателя (КДФ), объективизировала установление причины смерти умерших при сочетанной патологии ТБ+ВИЧ. Для более точной морфологической верификации основного патологоанатомического диагноза следует работать над созданием компьютерной программы, способной минимизировать субъективизм в описании морфологической картины, унифицировав аббревиатуру выявленных признаков.

Выводы

1. В качестве объективного критерия, позволяющего определить основной патологоанатомический диагноз, возможно использовать интегральный показатель — КДФ. При положительном значении КДФ основной причиной смерти следует выставить туберкулез, при отрицательном значении — ВИЧ-инфекцию.
2. У наблюдений, имевших в спектре морфологических признаков: наличие вала специфических клеток, лейкоцитарной инфильтрации и экссудации, шансы установления ТБ в качестве основного патологоанатомического диагноза при ко-инфекции в 7,7 (95% ДИ 1,66–35,69) раза выше, чем ВИЧ-инфекции.
3. Полученные данные могут быть использованы для совершенствования эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией и туберкулезом в части установления истинных показателей смертности от каждой из указанных инфекций в случаях их сочетанного течения.

Список литературы

1. Баласанянц Г.С. К вопросу о правильном диагнозе при выявлении сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Туберкулез и социально значимые заболевания. — 2015. — № 4. — С. 60–61. Balasanjanc G.S. K voprosu o pravilnom diagnoze pri vyjavlenii sochetaniya tuberkuleza i VICH-infekcii // Tuberkulez i socialno znachimye zaboлева-niya. — 2015. — N 4. — S. 60–61. (rus)
2. Иванов А.К., Шевырева Е.В., Скрынник Н.А., Турсунова Н.А. Лечение больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в стационаре дневного пребывания противотуберкулезного диспансера // Медицинский альянс. — 2015. — № 4. — С. 53–60. Ivanov A.K., Shevyreva E.V., Skrynnik N.A., Tursunova N.A. Lechenie bolnyx tuberkulezom i VICH-infekciej v stacionare dnevnogo prebyvaniya protivotuberkuleznogo dispansera // Medicinskij al'jans. — 2015. — N 4. — S. 53–60. (rus)
3. Ackah A.N., Coulibaly D., Digbeu H. et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire // Lancet. — 1995. — N 345. — P. 607–610.
4. Бердников Р.Б., Гринберг Л.М., Сорокина Н.Д., Жидкова О.А., Неволин А.Н. ВИЧ-инфекция и туберкулез по данным патологоанатомических вскрытий // Уральский медицинский журнал. — 2011. — № 1 (79). — С. 67–71. Berdnikov R.B., Grinberg L.M., Sorokina N.D., Zhidkova O.A., Nevolin A.N. VICH-infekcija i tuberkulez po dannym patologoanatomicheskix vskrytij // Uralskij medicinskij zhurnal. — 2011. — N 1 (79). — S. 67–71. (rus)

5. *Гринберг Л.М., Бердников Р.Б.* Структура диагноза при туберкулезе, ВИЧ-инфекции и при их сочетании // Уральский медицинский журнал. — 2012. — № 13 (105). — С. 73–75. *Grinberg L.M., Berdnikov R.B.* Struktura diagnoza pri tuberkuleze, VICH-infekcii i pri ix sochetanii // Uralskij medicinskij zhurnal. — 2012. — N 13 (105). — S. 73–75. (rus)
6. *Geldmacher C., Zumla A., Hoelscher M.* Interaction between HIV and Mycobacterium tuberculosis: HIV-1-induced CD4 T-cell depletion and the development of active tuberculosis // *Curr. Opin. HIV AIDS*. — 2012. — N 7. — P. 268–275.
7. *Зюзя Ю.Р., Зимица В.Н., Пархоменко Ю.Г., Альварес Фигероа М.В., Долгова Е.А.* Корреляция морфологических признаков туберкулеза и состояния иммунного статуса при ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 11. — С. 48–53. (rus) *Zjuzja Ju.R., Zimina V.N., Parhomenko Ju.G., Al'vares Figeroa M.V., Dolgova E.A.* Korrelyaciya morfologicheskikh priznakov tuberkuleza i sostoyaniya immunnogo statusa pri VICH-infekcii // Tuberkulez i bolezni legkih. — 2014. — N 11. — S. 48–53. (rus)
8. *Михайловский А.М.* Особенности клинико-морфологических проявлений туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в Оренбургской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2011. — 26 с. *Mihajlovskij A.M.* Osobennosti kliniko-morfologicheskikh proyavlenij tuberkuleza, sochetannogo s VICH-infekciej v Orenburgskoj oblasti: avtoref. ... k.m.s. — Moskva, 2011. — 26 s. (rus)
9. *Цинзерлинг В.А., Свистунов В.В.* Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические аспекты // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 6. — С. 56–60. *Cinzerling V.A., Svistunov V.V.* Tuberkulez v sochetanii s VICH-infekciej: kliniko-morfologicheskie aspekty // Tuberkulez i bolezni legkih. — 2014. — N 6. — S. 56–60. (rus)
10. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / под ред. акад. РАМН В.В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 608 с. VICH-infekciya i SPID: nacionalnoe rukovodstvo / pod red. akad. RAMN V.V. Pokrovskogo. — Moskva: GAOTAR-Media, 2013. — 608 s. (rus)
11. *Wood R., Maartens G., Lombard C.J.* Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis // *J. AIDS*. — 2000. — N 23. — P. 75–80.
12. *Семенова Н.Ю., Чеботарева Т.В., Демидов В.И., Богданова Л.И.* Клинико-морфологические проявления туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 6. — С. 51–55. *Semenova N.Ju., Chebotareva T.V., Demidov V.I., Bogdanova L.I.* Kliniko-morfologicheskie proyavleniya tuberkuleza u bolnyx na pozdnyx stadiyax VICH-infekcii // Tuberkulez i bolezni legkih. — 2014. — N 6. — S. 51–55. (rus)
13. *Shankar E.M., Vignesh R., Ellegård R. et al.* HIV-Mycobacterium tuberculosis co-infection: a «danger-couple model» of disease pathogenesis // *Pathog Dis*. — 2014. — N 70. — P. 110–118.
14. *Гамусов М.Д.* Эпидемиология ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и ее особенности на современном этапе // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2011. — № 6. — С. 97–99. *Gamusov M.D.* Epidemiologiya VICH-infekcii v Rossijskoj Federacii i ee osobennosti na sovremennom etape // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. — 2011. — N 6. — S. 97–99. (rus)
15. *Михайловский А.М., Лепеха Л.Н., Ерохин В.В.* Морфология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (по данным патологоанатомического исследования) // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 10. — С. 65–70. *Mihajlovskij A.M., Lepeha L.N., Erohin V.V.* Morfologiya tuberkuleza, sochetannogo s VICH-infekciej (po dannym patologoanatomicheskogo issledovaniya) // Tuberkulez i bolezni legkih. — 2014. — N 10. — S. 65–70. (rus)
16. *Гринберг Л.М.* Актуальные вопросы патологии во фтизиатрии // Научные труды Всероссийской Научно-практической конференции. 29–31.10.2008. — СПб., 2008. — С. 224–227. *Grinberg L.M.* Aktualnye voprosy patologii vo ftiziatrii // Nauchnye trudy Vserossijskoj Nauchno-prakticheskoj konferencii; 2008 October 29–31. — St. Petersburg, 2008. — S. 224–227. (rus)
17. *Нечаев В.В., Иванов А.К., Пантелеев А.М.* Туберкулез и ВИЧ-инфекция // Социально значимые инфекции. Часть II. Микст-инфекции. — СПб.: ООО «Береста», 2011. — С. 113–118. *Nechaev V.V., Ivanov A.K., Panteleev A.M.* TB and HIV. Proc. // Socialno znachimye infekcii. Chast II. Mixt-infekcii. — St. Petersburg: ООО «Beresta», 2011. — S. 113–118. (rus)
18. SPSS® Base 14.0 Windows® Applications Guide, Copyright © 1998 by SPSS Inc. All rights reserved — Copyright © 1998 SPSS «Rus».
19. *Цинзерлинг В.А.* Нерешенные вопросы патоморфологии туберкулеза // Медицинский альянс. — 2016. — № 1. — С. 22–25. *Zinzerling V.A.* Nereshennyye voprosy patomorfologii tuberkuleza // Medicinskij al'jans. — 2016. — N 1. — P. 22–25. (rus)

Поступила в редакцию 04.08.2016 г.

Сведения об авторах:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, 620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50, тел.: 8-343-333-44-67; e-mail: tulkova@urniif.ru (контактное лицо);

Корначев Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора, 625026, г. Тюмень, ул. Республики, д. 147;

Медвинский Игорь Давыдович — доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-исследовательской работе ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, 620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50, тел. 8-343-333-44-59; e-mail: medvinsky@urniif.ru.