

ВЫЯВЛЕНИЕ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В МОКРОТЕ И МАССИВНОСТЬ БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С РАЗЛИЧНЫМ ВИЧ-СТАТУСОМ

В. Н. ЗИМИНА¹, О. Е. МИКОВА², Т. А. ВАРЕЦКАЯ², С. Ю. ДЕГТЯРЕВА¹, В. И. СЕРГЕВНИН³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

²ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Пермь, Россия

³ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера», г. Пермь, Россия

Цель исследования: изучить информативность выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) различными методами и провести анализ массивности бактериовыделения у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса.

Материалы и методы. Обследовано 360 больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулез. Диагностический алгоритм включал двукратное исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ)/МБТ люминесцентной микроскопией, молекулярно-генетическим методом и посевом на жидкие и плотные питательные среды. Туберкулез установлен 178 (49,4%) больным. Группу сравнения составили 354 пациента с туберкулезом без ВИЧ-инфекции, в том числе 113 пациентов, обследование которых включало полный диагностический алгоритм, как у больных коинфекцией.

Результаты исследования. У больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции чаще удавалось выявить КУМ методом люминесцентной микроскопии, чем у пациентов с коинфекцией (32,8 и 24,2% соответственно), при этом чувствительность остальных методов не различалась. У больных коинфекцией достоверно чаще регистрировали скудное и реже – обильное бактериовыделение методом посева на плотные среды, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Полный диагностический алгоритм продемонстрировал лучшую чувствительность у больных коинфекцией в сравнении с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (87,1 и 71,2%).

Ключевые слова: туберкулез, коинфекция, ВИЧ-инфекция, массивность бактериовыделения, информативность выявления МБТ

Для цитирования: Зими́на В. Н., Микова О. Е., Варецкая Т. А., Дегтярева С. Ю., Сергевнин В. И. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и массивность бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 17-23. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-17-23

DETECTION OF TUBERCULOUS MYCOBACTERIA IN SPUTUM AND INTENSITY OF BACILLARY EXCRETION IN TUBERCULOSIS PATIENTS WITH VARIOUS HIV STATUS

V. N. ZIMINA¹, O. E. MIKOVA², T. A. VARETSKAYA², S. YU. DEGTYAREVA¹, V. I. SERGEVNIN³

¹RUDN University, Moscow, Russia

²Perm Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Perm, Russia

³E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Goal of the study: to investigate the informativeness of tuberculous mycobacteria detection by various techniques and to analyze the intensity of bacillary excretion in tuberculosis patients depending on their HIV status.

Materials and methods. 360 HIV patients were examined due to suspected tuberculosis. The diagnostic procedure included two consecutive sputum test for acid fast bacilli (AFB)/tuberculous mycobacteria by fluorescent microscopy, molecular genetic tests and culture on liquid and solid media. Tuberculosis was diagnosed in 178 (49.4%) patients. The comparison group included 354 tuberculosis patients with negative HIV status including 113 patients who underwent the same diagnostic procedure as those suffering from TB/HIV co-infection.

Results of the study. AFB were more often detected by fluorescent microscopy in HIV negative tuberculosis patients compared to those with TB/HIV co-infection (32.8 and 24.2% respectively), and the sensitivity of the other testing methods did not differ. Scarce bacillary excretion was confidently more often registered in those suffering from TB/HIV co-infection and less frequently they had massive bacillary excretion detected by culture on solid media compared to HIV negative tuberculosis patients. The complete diagnostic procedure demonstrated better sensitivity in those with TB/HIV co-infection compared to tuberculosis patients with negative HIV status (87.1 and 71.2%).

Key words: tuberculosis, co-infection, HIV infection, intensity of bacillary excretion, informativeness of tuberculous mycobacteria detection

For citations: Zimina V.N., Mikova O.E., Varetskaya T.A., Degtyareva S.Yu., Sergevnin V.I. Detection of tuberculous mycobacteria in sputum and intensity of bacillary excretion in tuberculosis patients with various HIV status. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 7, P. 17-23. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-17-23

Всемирная организация здравоохранения и Российское общество фтизиатров рекомендуют обследовать на туберкулез людей, живущих с ВИЧ, при выявлении как минимум одного из четырех клинических симптомов: кашля; лихорадки; ночной потливости; потери массы тела. Считается, что при

отсутствии всех обозначенных симптомов туберкулез у больного ВИЧ-инфекцией маловероятен и пациентам показана химиопрофилактика туберкулеза [1, 4]. Сведения о частоте обнаружения микобактерий туберкулеза (МБТ) в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией носят противоречивый характер.

Материалы и методы

Часть авторов считают, что бактериовыделение при туберкулезе на поздних стадиях ВИЧ-инфекции обнаруживается реже, чем у ВИЧ-негативных пациентов, и колеблется от 17,4 до 36,3% [6, 8, 10, 13, 14].

По некоторым данным, частота бактериовыделения не отличается у пациентов с различным ВИЧ-статусом [5, 11].

По мнению других исследователей, бактериовыделение у больных с ВИЧ-инфекцией встречается даже чаще, чем у ВИЧ-негативных (81% против 65%) [17]. Анализ клинических данных в странах Африки показал, что обнаружение МБТ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции встречается чаще, чем на ранних [7]. Однако в большинстве вышеупомянутых работ анализировали лишь фенотипические методы выявления микобактерий (микроскопия и посевы на плотные среды).

В Российской Федерации с 2014 г. приказом МЗ РФ № 951 от 29.12. 2014 г. больным с подозрением на туберкулез органов дыхания рекомендовано для выявления МБТ исследовать как минимум два образца мокроты с помощью трех дополняющих друг друга методов: люминесцентной микроскопии или с окраской по Цилю – Нильсену, посева на жидкие среды с использованием автоматизированных систем и молекулярно-генетических исследований [3].

В последние годы в научной литературе достаточно активно обсуждается сравнительный анализ информативности выявления МБТ у больных коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ) в сравнении с ВИЧ-негативными пациентами молекулярно-генетическими методами. Однако и в этом направлении данные исследований разноречивы. Так, в бразильском исследовании показано, что чувствительность выявления кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) методом микроскопии мокроты с окраской по Цилю – Нильсену у ВИЧ-положительных была ниже в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции (43% против 68%), при этом чувствительность молекулярно-генетических методов детекции МБТ не имела значимых различий (72 и 75% соответственно) [16]. Схожие данные эти же авторы получили и в другом исследовании [15], а также исследователи из Кении [12].

Однако, согласно другим исследованиям, молекулярно-генетические методы детекции МБТ у больных ВИЧ-инфекцией обладают меньшей информативностью [9].

При этом не встретилось работ по сравнительному изучению массивности бактериовыделения у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса.

Цель исследования: изучить клиническую характеристику больных ВИЧ-инфекцией с симптомами, подозрительными на туберкулез, информативность выявления МБТ различными методами и провести сравнительный анализ массивности бактериовыделения у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса пациентов.

Обследование для диагностики туберкулеза выполнено 360 больным ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулез, обратившимся за медицинской помощью в ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» или госпитализированным в Пермскую краевую клиническую инфекционную больницу с 01.07.14 г. по 01.08.15 г. (сплошная выборка). Диагностический алгоритм включал двукратное исследование мокроты на КУМ/МБТ тремя методами: люминесцентной микроскопией, выявлением ДНК МБТ в ПЦР реального времени с использованием системы «АмплиТуб-РВ-Скрин» («Синтол», Россия) и посевом с использованием автоматизированной системы Vactec MGIT 960 (с контрольным посевом на плотные среды). Все три исследования проводили из одного деконтаминированного осадка мокроты.

Обследование назначалось при наличии как минимум одного из четырех клинических симптомов (кашля, лихорадки, снижения массы тела, потливости) и/или при выявлении изменений на рентгенограмме, расцененных рентгенологом как подозрительные на туберкулез. Обследование назначалось врачами при минимальном подозрении на туберкулез в подавляющем большинстве случаев до начала неспецифической антибактериальной терапии и во всех случаях до начала противотуберкулезной.

Данные о результатах обследования каждого пациента вносили в специально разработанную базу данных электронной таблицы Microsoft Excel 2003. Кроме информации об исследовании на МБТ, из медицинской документации вносили все сведения о пациенте, которые можно получить при сборе анамнеза и рутинном обследовании.

Для сравнительного анализа массивности бактериовыделения, определяемого фенотипическими методами (микроскопией и посевом на плотные среды), группу сравнения составили 354 пациента с туберкулезом без ВИЧ-инфекции, проходивших обследование в этот же период времени. В группу включены больные с установленным диагнозом туберкулеза по решению Центральной врачебной контрольной комиссии (ЦВКК). Для изучения информативности каждого из методов выявления МБТ у больных с различным ВИЧ-статусом сформирована подгруппа пациентов с моноинфекцией туберкулеза ($n = 113$), обследование которых включало все идентичные методы, как у больных ВИЧ-инфекцией.

Лабораторные исследования всех пациентов проводили в бактериологической лаборатории ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». Лаборатория регулярно участвует в системе внешней оценки качества исследований – ФСВОК (Россия). Результаты референс-контроля проведе-

ния бактериологических исследований соответствуют предъявленным нормативам.

Статистический анализ выполняли с помощью программы Statistica v. 6, а также использовали вычислительные и графические возможности электронной таблицы Excel. При оценке различий значений в группах сравнения использовали для качественных показателей критерий хи-квадрат и для количественных – дисперсионный анализ. При $p < 0,05$ считали статистические различия достоверными.

Результаты исследования

Характеристика больных с ВИЧ-инфекцией

Из 360 обследованных пациентов с ВИЧ-инфекцией решением ЦВКК туберкулез установлен 178 (49,4%) пациентам от числа обследованных: доказанный – 167 больным (у 155 больных выявлен возбудитель, у 12 – диагноз подтвержден результатами аутопсии); вероятный – в 11 случаях. Остальным 182 (50,6%) больным установлено альтернативное заболевание. Таким образом, туберкулез был установлен каждому второму больному ВИЧ-инфекцией с жалобами или изменениями в легких, подозрительными на специфическое воспаление. В табл. 1 представлен нозологический ряд окончательных диагнозов обследованных пациентов. Наиболее часто туберкулез приходилось дифференцировать с бактериальной пневмонией, реже – с бронхитом. СПИД-индикаторные поражения легких встречались значительно реже, только в 3,6% наблюдений.

Таблица 1. Окончательные диагнозы обследуемых больных

Table 1. Final diagnosis of the examined patients

Заболевания	N	%	CD4 ⁺ -лимфоциты медиана (M ± SD)
Туберкулез	178	49,4	82 (132,5 ± 108,1)
Альтернативные заболевания:	182	50,6	200 (225,4 ± 162,3)
СПИД-индикаторные (исключая ТБ):	13	3,6	37,5 (68,7 ± 55,6)
- Пневмоцистная пневмония	5		
- ЦМВ-инфекция	2		
- Криптококкоз	3		
- Церебральный токсоплазмоз + ИП*	1		
- Микобактериоз	1		
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия + ИП	1		
Не СПИД-индикаторные:	169	46,9	200 (246,9 ± 159,1)
- Бактериальная пневмония	71		
- Бронхит	78		
- Сепсис	15		
- ОРВИ	5		
Всего:	360	100	120 (184,4 ± 142,6)

Примечание: * ИП – интерстициальная пневмония

Социальный портрет пациентов с туберкулезом оказался крайне неблагоприятным (94,3% были неработающими в трудоспособном возрасте, 89,3% пациентов имели в анамнезе или сохраняли наркотопотребление, 37,1% ранее находились в ме-

стах лишения свободы). Подавляющее большинство пациентов имели выраженный иммунодефицит (медиана CD4⁺-лимфоцитов – 82 клеток/мкл). Так, у 78,1% больных количество CD4-клеток не превышало 200/мкл, что, безусловно, отразилось на клинической характеристике пациентов. На момент госпитализации у 17,9% больных состояние было расценено как тяжелое, у 20,2% пациентов развился туберкулезный менингоэнцефалит, в 8,4% случаев, помимо туберкулеза, регистрировали другие СПИД-индикаторные заболевания. Самыми частыми сопутствующими заболеваниями являлись хронические вирусные гепатиты, маркеры которых выявлены у 93,2% больных.

Сравнительный анализ выявления МБТ у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом

Проведен анализ выявления МБТ классическими фенотипическими методами (люминесцентной микроскопией и посевом на плотные среды) у пациентов с моноинфекцией туберкулеза ($n = 354$) и коинфекцией ВИЧ-и/ТБ ($n = 178$) (сплошная выборка больных с установленным диагнозом за 12 мес.). Результаты исследования показали, что у больных без ВИЧ-инфекции выявить КУМ с помощью люминесцентной микроскопии удалось достоверно чаще (32,8%; $n = 116$ и 24,2%; $n = 43$ соответственно; $p = 0,032$), а информативность культуральной диагностики оказалась сопоставимой у больных туберкулезом вне зависимости от ВИЧ-статуса (57,1%; $n = 202$ и 60,7%; $n = 108$ соответственно; $p > 0,05$) (рис.).

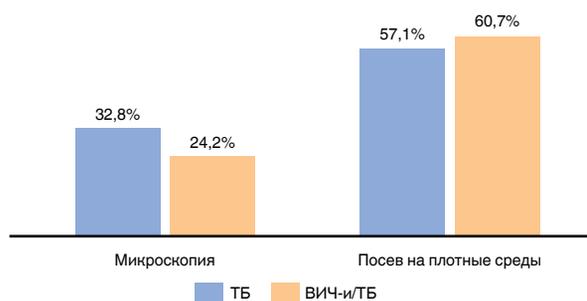


Рис. Частота выявления МБТ у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса

Fig. Frequency of tuberculous mycobacteria detection in tuberculosis patients depending on their HIV status

Во фтизиатрической лабораторной диагностике существуют стандартизованные методы не только качественной, но и количественной оценки бактериовыделения. При обнаружении КУМ методом микроскопии в ответе указывается точное число найденных КУМ при их обнаружении в 100 полях зрения, в остальных случаях в соответствии со следующей градацией: 1+ – единичные КУМ в поле зрения; 2+ – умеренное количество КУМ; 3+ – значительное количество КУМ. Для оценки выросшей культуры проводят количественную оценку интенсивности роста. Интенсивность роста обозначают

по 3-балльной системе: 1+ 1-20 КОЕ (колониеобразующие единицы) – скудное бактериовыделение; 2+ 21-100 КОЕ – умеренное бактериовыделение; 3+ более 100 КОЕ – обильное бактериовыделение [2].

Провели сравнительный анализ массивности бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом. Для увеличения статистической мощности небольших групп положительные результаты микроскопии, указанные точным числом, объединили с группой оцененных как 1+.

Достоверных различий по нагруженности образцов мокроты КУМ у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом не выявлено. Однако при анализе роста культуры отмечено, что массивное бактериовыделение (3+) у больных без ВИЧ-инфекции встречалось более чем в 2 раза чаще, чем у больных коинфекцией (33,2 и 14,6% соответственно, различия достоверны). У больных ВИЧ-инфекцией превалирующим было скудное бактериовыделение (в 72,2% случаев) (табл. 2, 3).

Таблица 2. Массивность бактериовыделения по результатам прямой бактериоскопии мокроты у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом

Table 2. Intensity of bacillary excretion according to results of direct sputum microscopy in tuberculosis patients with various HIV status

Нагруженность мазков КУМ	ТБ		ВИЧ-и/ТБ		p
	n	%	n	%	
1+	53	45,7	22	51,2	0,427
2+	21	18,1	12	27,9	0,115
3+	42	36,2	9	20,9	0,100
Всего	116	100	43	100	

Таблица 3. Массивность бактериовыделения методом посева на плотные среды у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом

Table 3. Intensity of bacillary excretion according to results of culture on solid media in tuberculosis patients with various HIV status

КОЭ	ТБ		ВИЧ-и/ТБ		p
	n	%	n	%	
1+	77	38,1	78	72,2	0,000*
2+	58	28,7	14	12,9	0,002*
3+	64	33,2	16	14,9	0,002*
Всего	202	100	108	100	

Примечание: здесь и в табл. 4 * – различия достоверны

Из 354 больных с моноинфекцией у 113 человек алгоритм обследования включал, помимо традиционных, еще и ускоренные методы выявления МБТ (посев на жидкие среды и молекулярно-генетические исследования). Это позволило провести сравнительный анализ чувствительности различных тестов на выявление МБТ в зависимости от ВИЧ-статуса пациента (табл. 4).

Таблица 4. Чувствительность различных методов выявления МБТ у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса

Table 4. Sensitivity of various methods of tuberculous mycobacteria detection in tuberculosis patients depending on their HIV status

Методы выявления МБТ	ВИЧ-и/ТБ (n = 178)			ТБ (n = 113)			p
	Тест+ (n)	Тест- (n)	Se	Тест+ (n)	Тест- (%)	Se	
ЛМ	43	135	24,2	43	70	38,1	0,008*
МГМ	127	51	71,3	74	39	65,5	0,355
Посев на ЖС	104	74	58,4	73	40	64,6	0,240
Посев на ПС	108	70	60,7	71	42	62,8	0,623
Сумма методов	155	23	87,1*	81	32	71,2	0,002*

Выявлено, что чувствительность каждого из методов не имела различий у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом (за исключением люминесцентной микроскопии, посредством которой чаще удавалось выявить КУМ у больных с моноинфекцией). Однако при использовании всего алгоритма в целом по сумме методов выявить возбудителя из мокроты у ВИЧ-инфицированных пациентов удавалось достоверно чаще (в 87,1 и 71,2% случаев соответственно).

Согласно современным представлениям о туберкулезе наиболее эпидемически опасными являются пациенты, имеющие положительный результат бактериоскопии мокроты. По нашим данным, у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией бактериоскопия мокроты чаще отрицательна, чем у больных с монотуберкулезом. Кроме того, среди ВИЧ-позитивных больных с положительным посевом чаще встречался скудный рост МБТ. Однако в целом, применяя все современные методы для выявления МБТ и детекции ДНК МБТ, выявить возбудителя туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией удавалось чаще, что, безусловно, оправдывает назначение столь дорогостоящего алгоритма, так как ведет к сокращению сроков диагностики и раннему началу этиотропной терапии. Полученные результаты дают основание предполагать, что больные с сочетанием ВИЧ-и/ТБ представляют меньшую эпидемическую опасность, нежели больные туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Основанием для такого предположения, помимо полученных данных, являются и особенности течения заболевания: туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией при иммуносупрессии развивается стремительно и сопряжен с высоким риском летального исхода. В свою очередь, у таких пациентов на фоне адекватной химиотерапии туберкулеза достаточно быстро происходит прекращение бактериовыделения, так как редко формируются полости распада, которые являются источником массивного бактериовыделения. У больных ВИЧ-инфекцией с иммунодефицитом нет склонности к хронизации туберкулезного процесса, поэтому как при благо-

Выводы

приятном, так и неблагоприятном исходе период заразности ВИЧ-инфицированного пациента, по-видимому, меньше, чем у иммунокомпетентного пациента. Однако для окончательного суждения об эпидемиологической опасности коинфекцией ВИЧ-и/ТБ необходимы исследования по изучению их контактов.

При анализе клинического материала получены данные о чрезвычайно низкой доле СПИД-индикаторных заболеваний (3,6%) в группе пациентов с жалобами, подозрительными на туберкулез. Оказалось, что в группе больных ВИЧ-инфекцией, так же как и у пациентов с ВИЧ-негативным статусом, дифференциальную диагностику в основном приходилось проводить с неспецифическими бронхолегочными заболеваниями. Сделали предположение, что это связано с достаточно высокой специфичностью клинических симптомов пневмоцистной пневмонии, поэтому у пациентов с данными симптомами полный алгоритм обследования не использовали. У остальных пациентов, у которых респираторная симптоматика не являлась лидирующей, обследование на предполагаемую оппортунистическую инфекцию было первоочередным. Соответственно, в случаях ее диагностики исследование на туберкулез не являлось целесообразным.

1. Больные ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, выявленные по скринингу четырех клинических симптомов, имеют значительно более выраженную иммуносупрессию, чем пациенты с ВИЧ-инфекцией с нетуберкулезными заболеваниями и теми же симптомами (медиана CD4-клеток: 82 и 200/мкл соответственно).

2. У больных туберкулезом чаще удавалось выявить КУМ методом люминесцентной микроскопии при ВИЧ-негативном, чем при ВИЧ-положительном статусе (32,8 и 24,2% соответственно), чувствительность других бактериологических методов не различалась.

3. У больных коинфекцией достоверно чаще регистрировали скудное и реже – обильное бактериовыделение методом посева на плотные среды, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

4. Современный алгоритм обследования, который включал двукратное исследование мокроты тремя методами (бактериоскопия, молекулярно-генетические методы и посев на жидкие и плотные среды), продемонстрировал более частый положительный результат у больных коинфекцией в сравнении с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (87,1 и 71,2%).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. – Женева: ВОЗ, 2015. – 40 с.
2. Приказ Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», с изм. на 29 октября 2009 г. – М., 2003. – 347 с.
3. Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – URL: <http://docs.cntd.ru/document/420248060> (дата обращения: 08.09.2016).
4. Российское общество фтизиатров. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. – М., 2014. – URL: <http://arvt.ru/sites/default/files/rof-clin-rec-diag-tr eat-HIV-TB-2014.pdf> (дата обращения 09.09.2016).
5. Apers L., Wijarajah C., Mutsvangwa J. et al. Accuracy of routine diagnosis of pulmonary tuberculosis in an area of high HIV prevalence // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8, № 8. – P. 945-951.
6. Cain K. P., McCarthy K. D., Heilig C. M. et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, № 8. – P. 707-716. doi: 10.1056/NEJMoa0907488.
7. Chartier L., Leng C., Sire J. M. et al. Factors associated with negative direct sputum examination in Asian and African HIV-infected patients with tuberculosis (ANRS 1260) // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 6. – e21212. doi: 10.1371/journal.pone.0021212.
8. Colebunders R., Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2000. – Vol. 4, № 2. – P. 97-107.
9. Da Silva R. M., Machado T., Bazzo M. L. Diagnosis of the pulmonary tuberculosis by polymerase chain reaction: a comparative study between HIV-positive and -negative individuals // *Braz. J. Microbiol.* – 2012. – Vol. 43, № 1. – P. 261-265. <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-83822012000100030>.

REFERENCES

1. ВОЗ. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией (Russ. Ed.: WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection) Geneva, WHO, 2015, 40 p.
2. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation, with changes as of October 29, 2009. Moscow, 2003, 347 p. (In Russ.)
3. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. URL: <http://docs.cntd.ru/document/420248060> (Accessed as of 9/8/2016). (In Russ.)
4. Russian Phthisiologists' Society. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiy*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients]. Moscow, 2014, URL: <http://arvt.ru/sites/default/files/rof-clin-rec-diag-tr eat-HIV-TB-2014.pdf> (Accessed as of 09.09.2016).
5. Apers L., Wijarajah C., Mutsvangwa J. et al. Accuracy of routine diagnosis of pulmonary tuberculosis in an area of high HIV prevalence. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, vol. 8, no. 8, pp. 945-951.
6. Cain K.P., McCarthy K.D., Heilig C.M. et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N. Engl. J. Med.*, 2010, vol. 362, no. 8, pp. 707-716. doi: 10.1056/NEJMoa0907488.
7. Chartier L., Leng C., Sire J.M. et al. Factors associated with negative direct sputum examination in Asian and African HIV-infected patients with tuberculosis (ANRS 1260). *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 6, e21212. doi: 10.1371/journal.pone.0021212.
8. Colebunders R., Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2000, vol. 4, no. 2, pp. 97-107.
9. Da Silva R.M., Machado T., Bazzo M.L. Diagnosis of the pulmonary tuberculosis by polymerase chain reaction: a comparative study between HIV-positive and -negative individuals. *Braz. J. Microbiol.*, 2012, vol. 43, no. 1, pp. 261-265. <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-83822012000100030>.

10. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. WHO, 2007. –URL: http://www.who.int/tb/publications/2006/tbhiv_recommendations.pdf (дата обращения 09.09.2016).
11. Kennedy D.J., Lewis W.P., Barnes P.F. Yield of bronchoscopy for the diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection // *Chest*. – 1992. – Vol. 102, № 4. – P. 1040-1044.
12. Kivihya-Ndugga L., van Cleeff M., Juma E. et al. Comparison of PCR with the routine procedure for diagnosis of tuberculosis in a population with high prevalences of tuberculosis and human immunodeficiency virus // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42, № 3. – P. 1012-1015.
13. Linguissi L.S., Mayengue P.I., Sidibé A. et al. Prevalence of national treatment algorithm defined smear positive pulmonary tuberculosis in HIV positive patients in Brazzaville, Republic of Congo // *BMC Res. Notes*. – 2014. – Vol. 7. – P. 578. doi: 10.1186/1756-0500-7-578.
14. Monkongdee P., McCarthy K. D., Cain K. P. et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180, № 9. – P. 903-908. doi: 10.1164/rccm.200905-0692OC.
15. Scherer L. C., Sperhake R. D., Jarczewski C. et al. Comparison of two laboratory-developed PCR methods for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Brazilian patients with and without HIV infection // *BMC Pulm. Med.* – 2011. – Vol. 11. – P. 15. doi: 10.1186/1471-2466-11-15.
16. Scherer L. C., Sperhake R. D., Rossetti M. L. et al. Usefulness of the polymerase chain reaction dot-blot assay, used with Ziehl-Neelsen staining, for the rapid and convenient diagnosis of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative individuals // *Infect. Dis. Rep.* – 2011. – Vol. 3, № 1. – e3. doi: 10.4081/idr.2011.e3.
17. Seni J., Kidenya B. R., Obassy E. et al. Low sputum smear positive tuberculosis among pulmonary tuberculosis suspects in a tertiary hospital in Mwanza, Tanzania // *Tanzan. J. Health Res.* – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 115-120.
10. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. WHO, 2007. URL: http://www.who.int/tb/publications/2006/tbhiv_recommendations.pdf (Accesses as of 09.09.2016).
11. Kennedy D.J., Lewis W.P., Barnes P.F. Yield of bronchoscopy for the diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest*, 1992, vol. 102, no. 4, pp. 1040-1044.
12. Kivihya-Ndugga L., van Cleeff M., Juma E. et al. Comparison of PCR with the routine procedure for diagnosis of tuberculosis in a population with high prevalences of tuberculosis and human immunodeficiency virus. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, vol. 42, no. 3, pp. 1012-1015.
13. Linguissi L.S., Mayengue P.I., Sidibé A. et al. Prevalence of national treatment algorithm defined smear positive pulmonary tuberculosis in HIV positive patients in Brazzaville, Republic of Congo. *BMC Res. Notes*, 2014, vol. 7, pp. 578. doi: 10.1186/1756-0500-7-578.
14. Monkongdee P., McCarthy K.D., Cain K.P. et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, vol. 180, no. 9, pp. 903-908. doi: 10.1164/rccm.200905-0692OC.
15. Scherer L.C., Sperhake R.D., Jarczewski C. et al. Comparison of two laboratory-developed PCR methods for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Brazilian patients with and without HIV infection. *BMC Pulm. Med.*, 2011, vol. 11, pp. 15. doi: 10.1186/1471-2466-11-15.
16. Scherer L.C., Sperhake R.D., Rossetti M.L. et al. Usefulness of the polymerase chain reaction dot-blot assay, used with Ziehl-Neelsen staining, for the rapid and convenient diagnosis of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative individuals. *Infect. Dis. Rep.*, 2011, vol. 3, no. 1, e3. doi: 10.4081/idr.2011.e3.
17. Seni J., Kidenya B.R., Obassy E. et al. Low sputum smear positive tuberculosis among pulmonary tuberculosis suspects in a tertiary hospital in Mwanza, Tanzania. *Tanzan. J. Health Res.*, 2012, vol. 14, no. 2, pp. 115-120.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Тел./факс: 8 (495) 365-25-33.

Зими́на Вера Николаевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры
инфекционных болезней с курсами эпидемиологии
и фтизиатрии медицинского института.
E-mail: vera-zim@yandex.ru

Дегтярева Светлана Юрьевна

ассистент кафедры инфекционных болезней
с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского
института.
E-mail: degtyareva_svet@mail.ru

ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике
и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»,
614088 г. Пермь, ул. Свйазева, д. 21.

Микова Оксана Евстегнеевна

заместитель главного врача.
Тел.: 8 (342) 223-60-13.
E-mail: mikovaoe@mail.ru

Варецкая Татьяна Альбертовна

заведующая бактериологической лабораторией.
Тел.: 8 (342) 223-64-12.
E-mail: varetskaya.tatiana@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

RUDN University,
6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198
Phone: 8 (495) 365-25-33.

Vera N. Zimina

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Infectious Diseases
Department with Training Courses on Epidemiology and
Phthysiology of the Medical Institute.
E-mail: vera-zim@yandex.ru

Svetlana Yu. Degtyareva

Assistant of the Infectious Diseases Department with Training
Courses on Epidemiology and Phthysiology of the Medical
Institute.
E-mail: degtyareva_svet@mail.ru

Perm Regional Center for Prevention and Control of AIDS and
Infectious Diseases,
21, Sviyazeva St., Perm, 614088

Oksana E. Mikova

Deputy Chief Doctor.
Phone: +7 (342) 223-60-13.
E-mail: mikovaoe@mail.ru

Tatiana A. Varetskaya

Head of Bacteriological Laboratory.
Phone: +7 (342) 223-64-12.
E-mail: varetskaya.tatiana@yandex.ru

Сергеев Виктор Иванович

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера»,
доктор мед наук, профессор.
614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.
Тел.: 8-(342)-212-04-04.
E-mail: viktor-sergevin@mail.ru

Viktor I. Sergevin

E.A. Vagner Perm State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor.
26, Petropavlovskaya St.,
Perm, 614000
Phone: +7 (342) -212-04-04.
E-mail: viktor-sergevin@mail.ru

Поступила 29.12.2016

Submitted as of 29.12.2016