

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Г. В. ПАНОВ<sup>1</sup>, С. Н. СКОРНЯКОВ<sup>2</sup>, А. И. ЦВЕТКОВ<sup>1</sup>, Е. Е. ЛАРИОНОВА<sup>3</sup>, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА<sup>3</sup>

### CHARACTERIZATION OF DRUG SUSCEPTIBILITY OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ISOLATED FROM NEW CASES OF TUBERCULOSIS CONCURRENT WITH HIV INFECTION

G. V. PANOV<sup>1</sup>, S. N. SKORNYAKOV<sup>2</sup>, A. I. TSVETKOV<sup>1</sup>, E. E. LARIONOVA<sup>3</sup>, L. N. CHERNOUSOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер»,

<sup>2</sup>ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»  
Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург;

<sup>3</sup>ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН, г. Москва

Дана характеристика лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Изучен спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (172 клинических изолята) и без нее (309 клинических изолятов). Выявлены различия в частоте первичной лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам у больных с ВИЧ-инфекцией (59% случаев) и без ВИЧ-инфекции (43,5% случаев). Также отмечена высокая устойчивость микобактерий к рифампицину (41,7% случаев) среди лиц с ВИЧ-инфекцией. Причины таких различий до конца не известны и требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ/ТБ, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза.

The paper characterizes drug susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis* isolated from new cases of tuberculosis concurrent with HIV infection. The investigators have studied the spectrum of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolated from new cases of tuberculosis concurrent with and without HIV infection (172 and 309 clinical isolates, respectively). There are differences in the rate of primary drug resistance to antituberculosis drugs in patients with and without HIV infection (59 and 43.5% of the cases, respectively). The HIV-infected have also shown high rifampicin resistance rates in *Mycobacterium tuberculosis* (41.7%). The reasons for these differences are as yet unknown and call for further investigation.

**Key words:** tuberculosis (TB), HIV/TB, drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*.

В современном мире туберкулез и ВИЧ-инфекция являются распространенными социально зависимыми инфекционными заболеваниями, тесно связанными между собой с эпидемиологической точки зрения [1]. Туберкулез является второй по значимости причиной смерти от какого-либо одного инфекционного агента, уступая лишь ВИЧ/СПИДу [7].

Несмотря на то что в 2012 г. по сравнению с 2011 г. отмечено дальнейшее снижение общей заболеваемости туберкулезом (с 73,0 до 68,1 на 100 тыс. населения), сохраняется рост заболеваемости туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией среди населения России: 2011 г. – 5,6; 2012 г. – 5,9 на 100 тыс. населения.

На конец 2012 г. эпидемическая ситуация по туберкулезу в Уральском федеральном округе оставалась напряженной. Округ занимает 5 ранговое место среди 8 округов Российской

Федерации и характеризуется наибольшей долей больных ВИЧ как среди впервые выявленных, так и среди контингентов больных туберкулезом (20,0 и 18,3 соответственно). Свердловская область занимает ведущее место в России по числу больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (2 248 человек) [3], при этом доля больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией в области ежегодно увеличивается на 16-20% [2].

Проблема ВИЧ-инфекции в сочетании с туберкулезом требует глубокого изучения и накопления данных по первичной устойчивости МБТ, выделяемых больными данной категории.

Цель проведения исследования – оценка первичной лекарственной чувствительности МБТ, выделенных от впервые выявленных больных ВИЧ/ТБ, в сравнении с контрольной группой больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции.



**Формы туберкулеза у больных ВИЧ/ТБ  
и ТБ с бактериовыделением**

| Формы ТБ            | Группа I ВИЧ/ТБ<br>(n = 172) | Группа II ТБ<br>(n = 309) |
|---------------------|------------------------------|---------------------------|
| Очаговый            | 25 (14,5%)                   | 23 (7,5%)                 |
| Инфильтративный     | 93 (54%)                     | 226 (73%)                 |
| ТВГЛУ               | 18 (10,5%)                   | 3 (1%)                    |
| Плеврит             | 4 (2,5%)                     | 3 (1%)                    |
| Губеркулема         | –                            | 4 (1,5%)                  |
| ФКТ                 | 3 (2%)                       | 21 (6,5%)                 |
| Диссеминированный   | 21 (12%)                     | 28 (9%)                   |
| Цирротический       | –                            | 1 (0,5%)                  |
| Генерализованный    | 7 (4%)                       | –                         |
| Казеозная пневмония | 1 (0,5%)                     | –                         |

Проанализировали результаты тестов по лекарственной чувствительности 481 клинического изолята МБТ, выделенных из диагностического материала (мокрота, промывные воды бронхов и др.) пациентов, находившихся на лечении в ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер» (г. Екатеринбург) за период с августа 2012 г. по февраль 2013 г. Все клинические изоляты МБТ исследовали согласно методикам приказа МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. Тест на определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) выполняли на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена с противотуберкулезными препаратами в стандартной критической концентрации. Для идентификации клинических изолятов микобактерий проводили тесты с салицилатом натрия и гидразид тиофен-2 карбоксиловой кислотой [6].

В исследование был включен 481 пациент с различными формами туберкулеза легких. Все больные были разделены на две группы. Группа I – 172 впервые выявленных больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ/ТБ). В качестве контрольной группы (группа II) – 309 впервые выявленных больных туберкулезом легких, не осложненным ВИЧ-инфекцией.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Фишера – Стьюдента и 95%-ного доверительного интервала [4].

### Результаты

Анализ данных по формам туберкулеза, представленных в табл. 1, показал, что в группе I (ВИЧ/ТБ) из 172 пациентов больные инфильтративным туберкулезом составляли основную долю – 93 (54%), очаговым – 25 (14,5%), диссеминированным – 21 (12%), туберкулезом внутригрудных лимфоузлов (ТВГЛУ) – 18 (10,5%), генерализованным туберкулезом – 7 (4%), другие формы туберкулеза встречались у единичных пациентов. В контрольной группе II (ТБ) из 309 больных большая доля была с инфильтративным туберкулезом – 226 (73%), далее с диссеминированным – 28 (9%), очаговым – 23 (7,5%), фиброзно-кавернозным (ФКТ) – 21 (6,5%) и др. При этом в группе II по сравнению с больными ВИЧ/ТБ отмечались статистически значимое различие по доле таких форм туберкулеза, как инфильтративный и ФКТ, а также очаговый и ТВГЛУ ( $p < 0,05$ ), и полное отсутствие больных генерализованным туберкулезом.

Данные спектра лекарственной чувствительности МБТ, выделенных от больных ВИЧ/ТБ и больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, представленные в табл. 2, показывают, что среди клинических изолятов МБТ, выделенных от больных I группы, преобладали лекарственно-устойчивые штаммы – 101 (59%), в отличие от клинических

изолятов, выделенных от больных II группы, – 135 (43,5%) устойчивых и 174 (56,5%) чувствительных штаммов МБТ. В группе I (ВИЧ/ТБ) устойчивость к изониазиду (H) имела у 36 (21,1%), к рифампицину (R) – у 72 (41,7%) и множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – у 25 (14,6%). При этом в группе II (ТБ) устойчивость к H отмечалась у 50 (16%), к R – у 84 (27,2%) и МЛУ – у 35 (11,3%) штаммов МБТ. Достоверно значимыми были различия по устойчивости к R ( $p < 0,05$ ). В остальных случаях достоверно значимых различий не получено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2

**Лекарственная чувствительность МБТ  
к основным противотуберкулезным препаратам  
у больных ВИЧ/ТБ и ТБ**

| Структура ЛЧ МБТ                    | Группа I ВИЧ/ТБ<br>(n = 172) | Группа II ТБ<br>(n = 309) |
|-------------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Чувствительные (всего)              | 71 (41%)                     | 174 (56,5%)               |
| Устойчивые (всего)                  | 101 (59%)                    | 135 (43,5%)               |
| Варианты лекарственной устойчивости |                              |                           |
| H                                   | 36 (21,1%)                   | 50 (16%)                  |
| только к H                          | 1 (0,6%)                     | 6 (1,9%)                  |
| H + другие ПТП                      | 10 (5,9%)                    | 9 (2,8%)                  |
| R                                   | 72 (41,7%)*                  | 84 (27,2%)*               |
| только к R                          | 8 (4,7%)                     | 16 (5,3%)                 |
| R + другие ПТП                      | 39 (22,7%)                   | 33 (10,6%)                |
| S                                   | 15 (8,7%)                    | 29 (9,4%)                 |
| S + E                               | 2 (1,2%)                     | 5 (1,6%)                  |
| S + K                               | –                            | 2 (0,6%)                  |
| E                                   | 1 (0,6%)                     | –                         |
| МЛУ                                 | 25 (14,6%)                   | 35 (11,3%)                |

Примечание: здесь и в табл. 3 \* –  $p < 0,05$ .



Анализ форм туберкулеза у ВИЧ/ТБ и ВИЧ-негативных больных (ТБ), выделявших устойчивые к противотуберкулезным препаратам (в том числе МЛУ) штаммы МБТ, представленный в табл. 3, показал, что в группе I (ВИЧ/ТБ) преобладали больные с инфильтративным – 53 (52,5%) случая, далее с диссеминированным – 17 (16,5%), очаговым туберкулезом и ТВГЛУ – в равных долях по 10 (10%). В группе II (ТБ) также основную долю составляли больные инфильтративным туберкулезом – 91 (67,5%), затем диссеминированным – 16 (12%), ФКТ – 13 (10%), очаговым – 11 (8%). При этом статистически значимым было преобладание больных ТВГЛУ в группе I (ВИЧ/ТБ) и больных ФКТ в группе II ( $p < 0,05$ ). В остальных случаях статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

### Обсуждение

По данным А. М. Пантелеева (2012 г.), в г. Санкт-Петербурге (Городская туберкулезная больница № 2) у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом отмечается высокая доля устойчивых штаммов МБТ (76,1% больных) с преобладанием первичной устойчивости к противотуберкулезным препаратам в 57,6% случаев, при этом устойчивость к изониазиду определялась в 87,2%, а к рифампицину – в 71,3% наблюдений [5]. В зарубежных источниках имеются данные об отсутствии каких-либо различий первичной устойчивости у больных с ВИЧ и без ВИЧ-инфекции [8-13]. Так, сотрудниками Национального центра туберкулеза и проказы в Дар-эс-Саламе (Танзания) с января 1991 г. по декабрь 1993 г. проводилась оценка влияния ВИЧ-инфекции на туберкулез, при этом были получены данные о том, что у 4% ВИЧ-инфи-

цированных и 5,8% ВИЧ-негативных больных МБТ обладали первичной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам [9]. Учеными университетской больницы Black Lion в Аддис-Абебе при исследовании в период с марта 1996 г. по февраль 1997 г. было показано, что у 15,3% ВИЧ-позитивных и у 12,2% ВИЧ-негативных больных туберкулезом была выявлена первичная лекарственная устойчивость МБТ. При этом наиболее часто отмечалась устойчивость к стрептомицину (10,2%) и изониазиду (8,4%), в то время как устойчивость к рифампицину была низкой (1,8%) [11].

В нашем исследовании зарегистрирован более высокий процент лекарственно-устойчивых штаммов как в группе ВИЧ-инфицированных, так и больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. МБТ у ВИЧ-инфицированных больных обладали большим спектром лекарственной устойчивости. Особенно важно, что МБТ, выделенные от ранее не леченных больных ВИЧ/ТБ, достоверно отличались по наличию устойчивости к R.

Возможно, меньшее число устойчивых штаммов и отсутствие отличий среди сравниваемых групп больных в зарубежных источниках связаны с более ранними работами или с географическими особенностями, а может и с тем, что заражение происходило преимущественно одним штаммом возбудителя, что в ходе работы не исследовалось. В связи с этим актуально проводить изучение молекулярной эпидемиологии ВИЧ/ТБ.

### Выводы

Сочетанная ВИЧ/ТБ-инфекция сопровождается статистически значимым увеличением доли распространенных, остро прогрессирующих форм туберкулеза (диссеминированный, ТВГЛУ,

Таблица 3

МЛУ МБТ у больных ВИЧ/ТБ и с различными формами туберкулеза (n, %)

| Формы ТБ            | Группа I<br>ВИЧ/ТБ |              | Группа II<br>ТБ |              |
|---------------------|--------------------|--------------|-----------------|--------------|
|                     | уст.               | из них с МЛУ | уст.            | из них с МЛУ |
| Очаговый            | 10 (10%)           | 1 (1%)       | 11 (8%)         | 3 (2%)       |
| Инфильтративный     | 53 (52,5%)         | 12 (12%)     | 91 (67,5%)      | 18 (13,5%)   |
| ТВГЛУ               | 10 (10%)*          | 4 (4%)*      | 1 (0,5%)        | –            |
| Плеврит             | 3 (3%)             | 1 (1%)       | 1 (0,5%)        | –            |
| Туберкулема         | 1 (1%)             | 1 (1%)       | 2 (1,5%)        | 1 (0,5%)     |
| ФКТ                 | 3 (3%)             | –            | 13 (10%)*       | 7 (5,5%)*    |
| Диссеминированный   | 17 (16,5%)         | 5 (5%)       | 16 (12%)        | 6 (4,5%)     |
| Цирротический       | –                  | –            | –               | –            |
| Генерализованный    | 3 (3%)             | 1 (1%)       | –               | –            |
| Казеозная пневмония | 1 (1%)             | –            | –               | –            |
| Всего               | 101 (100%)         | 25 (25%)     | 135 (100%)      | 35 (26%)     |



казеозная пневмония), генерализованных форм туберкулеза по сравнению с ТБ у ВИЧ-негативных пациентов.

Анализ спектра лекарственной чувствительности МБТ, выделенных от ВИЧ/ТБ и ВИЧ-негативных больных туберкулезом, показал достоверное преобладание устойчивости к R в группе ВИЧ/ТБ.

У пациентов с ВИЧ/ТБ, выделявших устойчивые к противотуберкулезным препаратам (в том числе МЛУ) штаммы МБТ, отмечено преобладание больных ТВГЛУ, а у ВИЧ-негативных больных – ФКТ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева И. Ю., Демикова О. В., Кравченко А. В. Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией / под ред. члена-корреспондента РАМН В. В. Ерохина. – М.: НьюТерра, 2010.
2. Государственный доклад «О состоянии здоровья населения Свердловской области в 2011 г.», раздел 2, гл. 6, параграф 5, 2012 // <http://docs.pravo.ru/document/view/27335322/>
3. Кучеренко В. З. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: Учебное пособие для практических занятий / под ред. В. З. Кучеренко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2011.
4. Пантелеев А. М. Туберкулез с лекарственной устойчивостью МБТ у больных ВИЧ-инфекцией // В сб.: Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: Матер. 1-го Конгр. Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров». СПб., 2012. – 281с.
5. Приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
6. Ситуация по туберкулезу и работе противотуберкулезной службы Российской Федерации в 2012 году // ФГБУ ЦНИИ ОИЗ Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза. – 2013 // <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkule/a.html>
7. Туберкулез. Информационный бюллетень ВОЗ, № 104, март 2013 // [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs\\_104/ru](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs_104/ru)
8. Alberte-Castifieiras A., Brczmes-Valdivieso M. F., Campos-Bueno A. et al. Drug-resistant tuberculosis in Castilla-Leon, Spain, 1996-2000 // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2006. – Vol. 10, № 5. – P. 554-558.
9. Chum H. J., O'Brien R. J., Chonde T. M. et al. An epidemiological study of tuberculosis and HIV infection in Tanzania, 1991-1993 // AIDS. – 1996. – Vol. 10, № 3. – P. 299-309.
10. Diande S., Sangare L., Kouanda S. et al. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* complex among newly diagnosed tuberculosis cases in Burkina Faso // West. Afr. J. Med. – 2009. – Vol. 28, № 6. – P. 353-357.
11. Judith Bruchfeldt, Getachew Aderaye, Ingela Berggren Palme et al. Molecular epidemiology and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from ethiopian pulmonary tuberculosis patients with and without human immunodeficiency virus infection // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40, № 5. – P. 1636-1643.
12. Severine Ferdinand, Christophe Sola, Beatrice Verdol et al. Molecular characterization and drug resistance patterns of strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients in an AIDS Counseling center in Port-au-Prince, Haiti: a 1-year study // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol. 41, № 2. – P. 694-702.
13. Stephen H. Gillespie. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: clinical and molecular perspective // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol. 46, № 2. – P. 267-274.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Панов Григорий Валентинович**

ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер»,  
врач-бактериолог, аспирант ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН,  
620000, г. Екатеринбург, ул. Чкалова, д. 9.  
Тел.: 8 (343) 251-62-73.  
E-mail: Grigoriy31183@yandex.ru

Поступила 04.04.2014





Министерство здравоохранения РФ



Российская академия наук

# Съезд фтизиатров России

27-29 мая 2015 года



АУК ВО “Воронежский концертный зал”  
г. Воронеж, ул. Театральная, д. 17

Более подробная информация о съезде:

[www.rus.tibl-journal.com](http://www.rus.tibl-journal.com)

Информационный  
партнер:

**ТУБЕРКУЛЁЗ  
И БОЛЕЗНИ  
ЛЁГКИХ**

При поддержке:



Технический  
организатор:

**НЬЮ**ТЕРРА