

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-002.5-07

DOI 10.21292/2075-1230-2016-94-8-5-13

## ВЫЯВЛЕНИЕ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ СЕПСИС

В. Н. ЗИМИНА<sup>1</sup>, О. Е. МИКОВА<sup>2</sup>, Д. А. ОБОРИН<sup>2</sup>, С. Ю. ДЕГТЯРЕВА<sup>3</sup>, И. Б. ВИКТОРОВА<sup>4</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва<sup>2</sup>ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Пермь<sup>3</sup>ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2» ДЗМ, Москва<sup>4</sup>ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, г. Новокузнецк

Рост числа больных ВИЧ-инфекцией с клиническими проявлениями сепсиса требует современных, быстрых и достоверных методов этиологической диагностики.

Проанализированы 53 публикации, касающиеся разных клинических аспектов при МБТ-бактериемии, возможности и эффективности ее выявления. Согласно публикациям, МБТ в крови наиболее часто можно обнаружить у ВИЧ-позитивных больных с выраженным иммунодефицитом (CD4: 17-80 клеток/мкл) и наличии следующих клинико-лабораторных и рентгенологических признаков: фебрильная лихорадка, тяжелая анемия, паратрахеальная лимфаденопатия, милиарная диссеминация. Оправдано исследовать кровь для выявления МБТ у тяжелых ВИЧ-позитивных пациентов с подозрением на туберкулез при невозможности собрать мокроту или без явных признаков поражения легочной ткани.

Наличие МБТ-бактериемии сопряжено с высоким (до 60%) уровнем летальности, незамедлительное назначение противотуберкулезной терапии может его снизить. АРВТ снижает вероятность развития туберкулезного сепсиса. Разработка или оптимизация тест-систем для быстрого выявления ДНК МБТ в крови является достаточно перспективным направлением в диагностике urgentного туберкулеза.

*Ключевые слова:* микобактерии в крови больных ВИЧ-инфекцией, бактериемия при туберкулезе, туберкулезный сепсис.

## DETECTION OF TUBERCULOUS MYCOBACTERIA IN THE BLOOD OF PATIENTS WHEN SUSPECTING TUBERCULOUS SEPSIS

V. N. ZIMINA<sup>1</sup>, O. E. MIKOVA<sup>2</sup>, D. A. OBORIN<sup>2</sup>, S. YU. DEGTYAREVA<sup>3</sup>, I. B. VIKTOROVA<sup>4</sup><sup>1</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia<sup>2</sup>Perm Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Perm, Russia<sup>3</sup>Infectious Diseases Clinical Hospital no.2, Moscow Health Department, Moscow, Russia<sup>4</sup>Novokuznetsk State Institute for Medical Post-Graduate Training, Novokuznetsk, Russia

The increase in HIV patients manifesting clinical signs of sepsis requires up-to-date, rapid and reliable techniques for etiologic diagnostics.

The analysis has included 53 publications related to various aspects of tuberculous bacteriemia, resources for its detection and their efficiency. According to the publications tuberculous mycobacteria in blood can be detected in HIV-positive patients with severe immune suppression (CD4: 17-18 cells/mcl) and presence of the following clinical and laboratory and X-ray signs: fever, severe anemia, paratracheal lymphadenopathy, miliary dissemination. It is feasible to test the blood in order to detect tuberculous mycobacteria only in the very ill HIV positive patients in whom tuberculosis is suspected and it is impossible to collect sputum and there are no obvious signs of pulmonary lesions.

The presence of tuberculous mycobacteria in blood is related to the high mortality level (up to 60%) and the immediate prescription of anti-tuberculosis therapy can reduce it. Antiretroviral therapy can reduce the chances of tuberculous sepsis development. Development and optimization of test systems for rapid detection of DNA of tuberculous mycobacteria in blood can be fairly promising for the diagnostics of the urgent tuberculosis.

*Key words:* mycobacteria in the blood of HIV-patients, bacteriemia in tuberculosis, tuberculous sepsis.

Анализ медицинской информации, посвященной выявлению микобактерий туберкулеза (МБТ) в крови пациентов с подозрением на туберкулезный сепсис, проведен по основным поисковым электронным базам данных, включая PubMed, Scopus, eLIBRARY и Google Scholar, без ограничения временного периода поиска, а также по отечественным публикациям, не вошедшим в указанные поисковые системы.

Первые данные о возможности выявления МБТ в крови больных туберкулезом появились в начале XX в. [13]. Однако в течение нескольких десятилетий исследование практически не применя-

лось в диагностике туберкулеза. Это было связано с чрезвычайно редким обнаружением МБТ, значительными ограничениями, связанными с техническими сложностями при посеве крови на твердые питательные среды, а также частой контаминацией крови микроорганизмами, находящимися на коже пациента [25, 43].

Однако уже в первые годы эпидемии ВИЧ-инфекции культуральное исследование крови стало широко применяться не только для диагностики туберкулезного сепсиса, но и для выявления генерализованной инфекции, вызванной *Mycobacterium avium complex* (MAC-инфекции) [12]. Так, в од-

ном исследовании (Уилмингтон, США, 1989 г.) у 30 ВИЧ-положительных пациентов с подозрением на микобактериальную инфекцию проведено культуральное исследование крови. Микобактериemia выявлена у 15 (50%) пациентов; у 14 больных обнаружена *Mycobacterium avium complex* и лишь у 1 – *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) [22]. Со временем посеvy крови на МАС стали использовать для мониторинга за лечением генерализованной МАС-инфекции [29, 31]. Это было обосновано тем, что *Mycobacterium avium complex* – условно-патогенный микроб и, соответственно, диагностически значимым является его выявление только в стерильном (в норме) биосубстрате. Кроме того, имеются сведения, что МАС в крови в условиях автоматизированных гемоанализаторов способны не только определяться, но и размножаться, тогда как МБТ в крови не реплицируются [40]. В одном исследовании предприняли попытки сравнения информативности посевов крови и костного мозга у больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на микобактериальный сепсис. У 23 больных ВИЧ-инфекцией из крови и костного мозга были выделены МАС ( $n = 14$ ) и МБТ ( $n = 9$ ). Показано, что исследование гемокультуры имело более высокую чувствительность для выявления МАС, чем образцы костного мозга (100 и 57,1% соответственно), тогда как для выявления МБТ чувствительность исследования костного мозга и крови была одинакова (66,7%). В целом, исследование культуры крови оказалось более чувствительным при существенно менее инвазивной процедуре получения материала в сравнении с исследованием костного мозга для диагностики генерализованного микобактериоза, вызванного МАС, однако не показало преимуществ при диагностике туберкулезного сепсиса [38, 44, 52].

Иногда у пациентов с подозрением на инвазивную инфекцию выделяли из крови и другие медленно растущие микобактерии: *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium xenopi* и *Mycobacterium genavense* [24].

В благополучных странах МБТ-бактериemia чаще наблюдали у ВИЧ-положительных пациентов из социально уязвимых групп: среди наркопотребителей, мигрантов, контингентов пенитенциарной системы [10, 20, 48].

В странах с поражённостью населения туберкулезом в диапазоне 20-60 случаев на 100 тыс. населения ситуация по выявлению различных видов микобактерий из крови людей, живущих с ВИЧ, представляется несколько иной. Так, исследователи из Бразилии (2005 г.) практически с одинаковой частотой выявляли МАС и МБТ (8,8 и 6,2% соответственно) из образцов крови ВИЧ-положительных пациентов с выраженным иммунодефицитом (при CD4 менее 100 клеток/мкл). Авторы отмечают, что для больных с генерализованной МАС-инфекцией характерна более выраженная лимфопения,

чем для туберкулезного сепсиса (среднее значение количества CD4-лимфоцитов в группах сравнения составило 48,5 и 80 клеток/мкл соответственно) [41].

Принципиально иная ситуация складывается в регионах с высоким бременем туберкулеза (страны Африки и Юго-Восточной Азии), где выше не только заболеваемость туберкулезом (более 60 на 100 тыс.), но и имеется высокая распространённость ВИЧ-инфекции. Подавляющее большинство изолятов микобактерий, полученных от ВИЧ-положительных пациентов из этих регионов, относятся к виду *Mycobacterium tuberculosis*.

При изучении образцов крови от 517 пациентов с клиническими критериями сепсиса (Танзания, 1998 г.) у 145 (28%) выявлена инфекция крови. Из этих 145 пациентов 118 (81%) были ВИЧ-положительными. Наиболее частыми патогенами, вызывающими сепсис, оказались *Mycobacterium tuberculosis* (39%), *non-typhi Salmonella species* (19%) и *Staphylococcus aureus* (8,3%). МАС не выявлена ни в одном случае. Авторы исследования делают вывод, что ВИЧ-положительные пациенты значительно чаще, чем ВИЧ-негативные, имеют инфекцию в кровяном русле ( $p < 0,0001$ ) и что в регионе с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции и туберкулеза МБТ является основным возбудителем сепсиса среди людей, живущих с ВИЧ [8].

В более позднем проспективном исследовании в Уганде (2013 г.) из 368 ВИЧ-положительных пациентов с клиническими проявлениями сепсиса у 86 (23%) в крови обнаружены МБТ. У лиц с МБТ-бактериемией отмечали более глубокий иммунодефицит, чем у остальных пациентов (17 против 64 клеток/мкл по медиане,  $p < 0,001$ ) и более высокий уровень летальности в течение 30 дней (53% против 32%,  $p < 0,001$ ). Независимыми факторами, связанными с микобактериемией, авторы назвали: мужской пол, учащение пульса, низкое количество CD4-клеток, отсутствие антиретровирусной терапии (АРВТ), фебрильную лихорадку и низкий уровень гемоглобина [36].

В крупном многоцентровом исследовании из Юго-Восточной Азии (Камбоджа, Таиланд, Вьетнам, 2010 г.) инфекция в крови была выявлена у 58 (2,9%) ВИЧ-положительных пациентов ( $n = 2009$ ). Основным патогеном оказалась МБТ (54% от всех пациентов с бактериемией), МАС выявлена у 8% пациентов, грибковый сепсис регистрировали у 22% больных, а бактериальный – у 16% пациентов. При проведении многофакторного анализа обнаружено, что критериями, связанными с развитием туберкулезного сепсиса, являются: иммуносупрессия менее 100 клеток/мкл, фебрильная лихорадка, одышка, диарея, лейкоцитоз, тромбоцитопения, лучевые признаки: паратрахеальная лимфаденопатия и/или милиарная диссеминация [51].

Практически все авторы, исследующие эту проблему, сходятся во мнении, что туберкулезный

сепсис развивается на фоне глубокой ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии. Медиана CD4-клеток у больных с туберкулезной бактериемией колеблется в диапазоне от 17 до 80 клеток/мкл. В работах последних лет выявлено, что обнаружение в моче ЛАМ-АГ (гликопротеина клеточной стенки МБТ) коррелирует с МБТ-бактериемией [42]. При этом не удалось выявить связь между наличием МБТ-бактериемии и повышенным риском развития туберкулез-ассоциированного синдрома восстановления иммунной системы (IRIS) [17].

Любая инвазивная инфекция значительно ухудшает прогноз заболевания, и туберкулезный сепсис не является исключением. Учитывая, что он встречается преимущественно у ВИЧ-позитивных пациентов при выраженном иммунодефиците, риск летального исхода у таких больных даже выше, чем при бактериальном сепсисе. Уровень летальности в группе лиц с МБТ-бактериемией составляет, по данным различных исследований, от 30 до 60% и значительно превышает показатель среди пациентов с отрицательными результатами посева крови [8, 11, 21, 36, 42, 51]. Лишь в одной из известных работ (1993 г.) летальность больных туберкулезом с положительной гемокультурой составила менее 20%, однако период наблюдения за пациентами в этом исследовании был непродолжительным [10]. Отмечено, что прием пациентом АРВТ (даже в течение непродолжительного периода времени) снижает вероятность гематогенной генерализации с развитием туберкулезного сепсиса [35].

По данным различных авторов, МБТ в крови у ВИЧ-позитивных пациентов выявляют от 5 до 30% от числа исследованных образцов [15, 27].

Большинство экспертов и ученых подчеркивают, что рутинное использование посева крови для выявления МБТ у ВИЧ-позитивных лиц с позиции эффективности/затраты нецелесообразно. Так, в одном исследовании показано, что включение в комплекс обследования посева крови пациентам, у которых проводилось трехкратное исследование мокроты бактериоскопией и посевом, практически не добавило ценности в установлении этиологического диагноза, при этом алгоритм обследования стал значительно дороже [38, 39].

Однако в ряде работ отмечается, что у пациентов в тяжелом состоянии с невыраженной респираторной симптоматикой, со слабым кашлевым рефлексом, без явных признаков поражения легочной ткани выявление МБТ из крови нередко является основным достоверным критерием в пользу туберкулеза и раннего начала специфической терапии. Так, в исследовании, проведенном в Испании, кровь была единственным источником положительной культуры у 15% больных с сочетанием ВИЧ-и/ТБ [30]. При анализе ряда работ оказалось, что в целом у 10-55% больных в тяжелом состоянии наличие микобактериемии стало единственным достоверным критерием постановки диагноза [10, 38, 42].

В научной литературе широко обсуждается вопрос о месте культурального исследования крови для выявления возбудителя туберкулеза в алгоритме обследования больных ВИЧ-инфекцией. Предпринимаются попытки определить группы пациентов, которым целесообразно на начальном этапе диагностического поиска проводить такое тестирование, потому что однозначно показано, что вероятность положительного результата посева крови на МБТ во многом зависит от так называемой предтестовой вероятности наличия туберкулезного сепсиса. Наиболее вероятно выявление МБТ из крови у ВИЧ-позитивных пациентов при наличии следующих клинико-лабораторных и рентгенологических признаков: количество CD4-клеток в мкл менее 100, фебрильная лихорадка, снижение гемоглобина менее 85 г/л, милиарная диссеминация. Также стоит обращать внимание на боли в животе, диарею, внутригрудную и периферическую лимфаденопатию [11, 36, 38, 51].

В педиатрической практике МБТ-бактериемия у ВИЧ-позитивных детей практически не встречается, даже при распространенном туберкулезном процессе и при наличии контакта с бактериовыделителем [28, 45].

Какое-то время считалось, что обнаружение МБТ в крови характерно только для ВИЧ-позитивных пациентов, однако отчеты департаментов по контролю за инфекционными заболеваниями из различных стран и ряд опубликованных клинических наблюдений указывают на возможность выявления МБТ из крови у ВИЧ-негативных пациентов, хотя, безусловно, это встречается гораздо реже, чем у ВИЧ-позитивных [10, 18, 27, 32].

Так, по результатам ретроспективного анализа работы Национальной университетской клиники Тайваня за период с 1997 по 2003 г. выявлено, что соотношение обнаружения МБТ в крови у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных пациентов составило 0,024 и 6,2 на 1 000 исследований соответственно ( $p < 0,01$ ). Всего за 6 лет МБТ-бактериемия была выявлена у 11 ВИЧ-негативных пациентов (все мужчины, 8 из них старше 50 лет), 7 (64%) человек на момент развития туберкулеза получали иммуносупрессивную терапию. Среди выживших пациентов период от момента госпитализации до начала противотуберкулезной терапии составил 6 дней (по медиане). Умерли 55% ( $n = 6$ ) больных. Среди умерших медиана выживаемости для 3 пациентов с назначенной противотуберкулезной терапией составила 19 дней, 7 дней – для больных, которым этиотропную терапию развернуть не успели ( $p = 0,01$ ). Авторы делают выводы, что ожидать наличия туберкулезного сепсиса у пациентов с ВИЧ-негативным статусом можно у людей, получающих длительную иммуносупрессивную терапию по поводу основного заболевания, и выживаемость больных с МБТ-бактериемией прежде всего зависит от своевременной диагностики заболевания и как

можно более раннего назначения противотуберкулезной терапии [11].

В 2014 г. опубликованы результаты 9-летнего популяционного наблюдения за больными туберкулезом со вложенным исследованием по типу случай – контроль за пациентами с МБТ-бактериемией, проведенного в Хьюстоне (штат Техас, США) [21]. За этот период исследованы образцы крови на МБТ от 89 пациентов, в 42 случаях результаты тестирования оказались положительными: 36 ВИЧ-позитивных и 6 ВИЧ-негативных пациентов. Остальным 3 573 больным туберкулезом посев крови на МБТ не выполнялся. Не было никаких существенных различий по возрасту, этнической принадлежности и гендерному распределению между пациентами с МБТ-бактериемией и без нее. Основные различия выявлены в уровне летальности пациентов с сепсисом на момент установления диагноза или в процессе лечения и без него (50% против 17,0% соответственно,  $p < 0,01$ ). Медиана количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у ВИЧ-позитивных пациентов с бактериемией была 40 клеток/мкл. В свою очередь, 5 из 6 больных с ВИЧ-негативным статусом имели иммуносупрессивное состояние по ряду причин: у 2 больных наблюдали системную красную волчанку с развитием терминальной стадии почечной недостаточности, пациенты получали заместительную почечную терапию; 1 пациент страдал ревматоидным артритом, по поводу которого длительно получал метотрексат с эпизодом развития цитомегаловирусного колита; у 1 пациента наблюдали осложненное течение сахарного диабета с агранулоцитозом; 1 пациент был на терапии циклоспорином по поводу трансплантированной почки.

Результаты исследования показывают, что проведение посева образцов крови для выявления МБТ чаще требуется для ВИЧ-позитивных пациентов. Проведение такого тестирования у пациентов с ВИЧ-негативным статусом целесообразно у иммунокомпromетированных лиц при диагностических затруднениях. Наличие МБТ-бактериемии связано со значительным увеличением летальности [21].

До 80-х годов прошлого века питательные среды для культивирования бактерий и грибов производили непосредственно в лаборатории. В настоящее время для диагностики инфекций крови любой этиологии наиболее предпочтительно использовать коммерческие флаконы с питательной средой [6]. Для диагностики туберкулеза при выборе жидких сред приоритет отдается промышленно изготовленным питательным средам с последующим культивированием в системах с автоматизированным учетом роста микроорганизмов [5]. Принципиально новый уровень бактериологической диагностики туберкулеза получен с внедрением в практику таких систем. При их использовании достигается увеличение случаев положительного роста культуры на 10-15% в срав-

нении с обычными плотными средами (например, средой Левенштейна – Йенсена), при этом средний период определения положительного роста составляет 8-14 дней в сравнении с 3-5 нед. для плотной среды [1]. Внедрение автоматизированных систем явилось революционным решением для лабораторных тестов на выявление МБТ и заменило золотой стандарт диагностики туберкулеза, который ранее принадлежал посеву на твердых средах. В медицинских организациях фтизиатрического профиля преобладающей является автоматизированная система Bactec MGIT 960/320, которая рекомендована для диагностики туберкулеза российскими нормативными документами [2]. Преимущества автоматизированной системы культивирования Bactec MGIT 960/320 перед культуральными исследованиями на плотных средах обеспечиваются высокой эффективностью стандартизованных и сертифицированных производств реагентов и сред, а также поддержанием стандартных протоколов исследований [5]. Однако с помощью автоматизированной системы Bactec MGIT возможно эффективно выявлять микобактерии из любого диагностического материала, кроме крови, согласно рекомендации производителя [49]. В свою очередь, рутинное исследование гемокультуры на классических средах часто не приводит к желаемым результатам, так как МБТ растет либо очень скудно на твердых средах, либо вообще не демонстрирует роста [40]. Интересные сведения были получены в исследовании M. Drancourt et al., которые сообщают об эффективности простого кровяного агара, сопоставимой с яичными средами для выявления МБТ в крови [19].

В настоящее время для выделения микобактерий из крови используют несколько анализаторов: Bactec 13A (Becton Dickinson, Sparks, Md.), Bactec™ Myco/F Lytic (Becton Dickinson), BacT/ALERT MB (bioMérieux, Durham, N.C.) и Isolator 10 (Wampole Laboratories, Cranbury N. J.) [14-16].

В Российской Федерации наиболее часто для гемокультивирования применяют анализатор BD Bactec™ 9050/FX с использованием специальной питательной среды BD Bactec™ Myco/F Lytic (Becton Dickinson) [3]. Исследование Esteban J. et al., 2000 г., по изучению информативности атоматического гемоанализатора BD Bactec™ Myco/F Lytic (Becton Dickinson) показало положительный рост микобактерий в 27 образцах крови из 278 исследований: в 13 образцах – *Mycobacterium avium* и в 14 – *Mycobacterium tuberculosis*. Средние сроки детекции, по данным авторов, составили 12,6 дня для MAC и 26,4 дня – для МБТ [23].

Для выяснения информативности тест-системы BacT/ALERT FA (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) в выявлении МБТ в крови, а также уточнения оптимальных условий получения положительного результата проведено исследование в крупном

медицинском учреждении Лиссабона (Португалия, 2005 г.) [33]. В течение 10 мес. исследовали 457 образцов крови в системе BacT/ALERT FA (22 положительных на МБТ) и 323 образца в Bactec™ Muyo/F Lytic (19 положительных на МБТ), которые получены от 476 больных ВИЧ-инфекцией. Авторы показали информативность BacT/ALERT FA, сопоставимую с Bactec™ Muyo/F Lytic, и более частое выявление МБТ, чем МАС у больных ВИЧ-инфекцией в Португалии, что дало основания считать исследование крови с помощью автоматических гемокультиваторов очень полезным для подтверждения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией (в целом гемокультуры были положительными у 39% больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией). Образцы крови чаще давали положительный результат при исследовании крови в первые 48 ч с момента поступления пациента в стационар. Имеются сведения о повышении частоты отрицательного результата при увеличении срока пребывания пациента в условиях стационара [34].

Уже более 20 лет для диагностики сепсиса, вызванного вирусами и труднокультивируемыми микробами, такими как микоплазмы, уреоплазмы, хламидии и др., используют группу методов, основанных на использовании технологии нуклеиновых кислот (NAT-технологий). Данное направление интенсивно разрабатывают в настоящее время. В то же время разработка молекулярно-биологических технологий выявления бактерий в крови связана с большими методическими проблемами [4]. Так, еще в 90-х годах XX в. (с начала использования первых тест-систем для выявления МБТ молекулярно-генетическими методами) предпринимали попытки использования NAT-технологий и для детекции МБТ в крови. Однако широкого практического значения методика не приобрела по причине большой разницы в чувствительности (от 2 до 55%) в сравниваемых исследованиях и значительной дискордантности с результатами золотого стандарта – посева [7, 26, 37, 46, 47, 50].

В свою очередь, метод, основанный на выявлении в геноме микобактерий видоспецифических последовательностей (ПЦР), широко используется для детекции возбудителя из мокроты и зарекомендовал себя как высокоспецифичный и чувствительный. Получение положительного результата методом ПЦР не требует дополнительной дифференциации МБТ от нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), в частности МАС, так как положительный результат однозначно указывает на принадлежность к МБТ. По мнению экспертов ВОЗ, наиболее перспективным для выявления ДНК МБТ является метод Xpert MTB/RIF [53]. Выбор методики в значительной степени обусловлен одновременной возможностью детекции возбудителя и выявления генотипической устойчивости к основному противотуберкулезному препарату – рифампицину, а также полным автоматическим циклом исследования.

Недавно опубликованы данные об эффективности использования тест-системы Xpert MTB/RIF, специально оптимизированной для обнаружения ДНК МБТ в большом объеме крови (минимум 20 мл) [9, 25]. ДНК МБТ методом Xpert MTB/RIF обнаружена в образцах крови у 10% лихорадящих больных ВИЧ-инфекцией (исследуемая группа – 104 человека). Его чувствительность по сравнению с золотым стандартом (выделение культуры МБТ из мокроты) составила 21%, а специфичность – 100%. Наиболее сильная связь отмечена между положительным результатом теста и высоким уровнем (40%) ранней летальности (в течение 2 нед.). В свою очередь, ни один из 35 пациентов с подтвержденным туберкулезом и отрицательным тестом на ДНК МБТ в крови не умер в течение 2 мес. наблюдения. Полученные данные представляются очень перспективными в отношении проведения быстрой диагностики у больных туберкулезным сепсисом в крайне тяжелом состоянии, нуждающихся в незамедлительном начале лечения, так как результат исследования может быть получен через 2 ч.

Несмотря на проводимые исследования в направлении выявления микобактерий из крови, все же про природу бактериемии, в особенности вызванной МБТ, известно далеко не все, поэтому до настоящего времени ограничены сведения о правильности забора материала и оптимальной кратности исследования крови (тем более с учетом стоимости метода).

## Заключение

Рост числа больных ВИЧ-инфекцией с клиническими проявлениями сепсиса требует современных, быстрых и достоверных методов этиологической диагностики.

Проанализированные публикации показывают, что МБТ в крови наиболее часто можно обнаружить у ВИЧ-позитивных больных с выраженным иммунодефицитом (CD4 в диапазоне 17-80 клеток/мкл), повышают вероятность положительного результата наличие фебрильной лихорадки, тяжелая анемия, паратрахеальная лимфаденопатия, милиарная диссеминация. Оправдано исследовать кровь на МБТ у тяжелых ВИЧ-позитивных пациентов с подозрением на туберкулез при слабом кашлевом рефлексе (невозможно собрать мокроту) или без явных признаков поражения легочной ткани. Наличие МБТ-бактериемии сопряжено с высоким (до 60%) уровнем летальности. АРВТ снижает вероятность развития туберкулезного сепсиса. Незамедлительное назначение противотуберкулезной терапии может снизить летальность больных этой группы. Разработка или оптимизация тест-систем для быстрого выявления ДНК МБТ в крови является достаточно перспективным направлением в диагностике ургентного туберкулеза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Литвинов В. И., Мороз А. М. Лабораторная диагностика туберкулеза. – М.: МНПЦБТ, 2001. – 184 с.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
3. Соловьева Н. С., Оттен Т. Ф., Журавлев В. Ю. и др. Бактериологическая и молекулярно-генетическая верификация бактериемии у ВИЧ-инфицированных больных // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – № 4. – С. 248-253.
4. Чеботкевич В. Н., Кайтанджан Е. И., Бурyleв В. В., Щетинкина Е. Е. Современные методы лабораторной диагностики сепсиса // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15. – № 4. – С. 295-300.
5. Черноусова Л. Н., Севастьянова Э. В., Ларионова Е. Е. и др. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – М., 2014. – 36 с.
6. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов П. С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // Consilium medicum. – 2015. – № 3. – С. 8-37.
7. Ahmed N., Mohanty A. K., Mukhopadhyay U. et al. PCR-based rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* in blood from immunocompetent patients with pulmonary tuberculosis // J. Clin. Microbiol. – 1998. – Vol. 36, № 10. – P. 3094-3095.
8. Archibald L. K., den Dulk M. O., Pallangyo K. J., Reller L. B. Fatal *Mycobacterium tuberculosis* bloodstream infections in febrile hospitalized adults in Dar es Salaam, Tanzania // Clin. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 26, № 2. – P. 290-296.
9. Banada P. P., Koshy R., Alland D. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in Blood by Use of the Xpert MTB/RIF Assay // J. Clin. Microbiol. – 2013. – Vol. 51, № 7. – P. 2317-2322.
10. Bouza E., Díaz-López M. D., Moreno S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with and without human immunodeficiency virus infection // Arch. Intern. Med. – 1993. – Vol. 22, № 153 (4). – P. 496-500.
11. Chiu Y. S., Wang J. T., Chang S. C. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in HIV-negative patients // J. Formos. Med. Assoc. – 2007. – Vol. 106, № 5. – P. 355-364.
12. Clark R. A., Blakley S. L., Greer D. et al. Hematogenous dissemination of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with AIDS // Rev. Infect. Dis. – 1991. – Vol. 13, № 6. – P. 1089-1092.
13. Clough M. C. The cultivation of tubercle bacilli from the circulating blood in miliary tuberculosis // Am. Rev. Tuberc. – 1917. – Vol. 1. – P. 598-621.
14. Crump J. A., Morrissey A. B., Ramadhani H. O. et al. Controlled comparison of BacT/Alert MB system, manual Myco/F lytic procedure, and isolator 10 system for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* Bacteremia // J. Clin. Microbiol. – 2011. – Vol. 49, № 8. – P. 3054-3057.
15. Crump J. A., Ramadhani H. O., Morrissey A. B. et al. Bacteremic disseminated tuberculosis in sub-saharan Africa: a prospective cohort study // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 55, № 2. – P. 242-250.
16. Crump J. A., Tanner D. C., Mirrett S. et al. Controlled comparison of BACTEC 13A, MYCO/F LYTIC, BacT/ALERT MB, and ISOLATOR 10 systems for detection of mycobacteremia // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol. 41, № 5. – P. 1987-1990.
17. Crump J. A., Wu X., Kendall M. A. et al. Predictors and outcomes of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia among patients with HIV and tuberculosis co-infection enrolled in the ACTG A5221 STRIDE study // BMC Infect. Dis. – 2015. – Vol. 13, № 15. – P. 12.
18. Doucette K., Fishman J. A. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stemcell and solid organ transplant recipients // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38, № 10. – P. 1428-1439.
19. Drancourt M., Carrieri P., Gevaudan M. J., Raoult D. Blood agar and *Mycobacterium tuberculosis*: the end of a dogma // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol. 41, № 4. – P. 1710-1711.
20. Dronza F., Chaves F., González López A. et al. Bacteremia due to *Mycobacterium tuberculosis* in patients coinfecting with the human immunodeficiency virus // Med. Clin. (Barc.). – 1993. – Vol. 101, № 14. – P. 534-537.
21. El Sahly H. M., Teeter L. D., James M. M., Graviss E. A. *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia: experience from a non-endemic urban center // Clin. Microbiol. Infect. – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 263-268.
22. Eng R. H., Bishburg E., Smith S. M., Mangia A. Diagnosis of *Mycobacterium* bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome by direct examination of blood films // J. Clin. Microbiol. – 1989. – Vol. 27, № 4. – P. 768-769.
23. Esteban J., Fernández-Roblas R., Cabria F., Soriano F. Usefulness of the BACTEC MYCO/Flytic system for detection of mycobacteremia in a clinical microbiology laboratory // J. Microbiol. Methods. – 2000. – Vol. 40, № 1. – P. 63-66.
24. Falkinham J. O. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria // Clin. Microbiol. Rev. – 1996. – Vol. 9, № 2. – P. 177-215.
25. Feasey N. A., Banada P. P., Howson W. et al. Evaluation of xpert MTB/RIF for detection of tuberculosis from blood samples of HIV-infected adults confirms *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia as an indicator of poor prognosis // J. Clin. Microbiol. – 2013. – Vol. 51, № 7. – P. 2311-2316.
26. Folgueira L., Delgado R., Palenque E. et al. Rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia by PCR // J. Clin. Microbiol. – 1996. – Vol. 34, № 3. – P. 512-515.
27. Gopinath K., Kumar S., Singh S. Prevalence of mycobacteremia in Indian HIV-infected patients detected by the MB/BacT automated culture system // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 27, № 6. – P. 423-431.
28. Gray K. D., Cunningham C. K., Clifton D. C. et al. Prevalence of mycobacteremia among HIV-infected infants and children in northern Tanzania // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2013. – Vol. 32, № 7. – P. 754-756.
29. Griffith D. E. et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – P. 367-416.
30. Grinsztejn B., Fandinho F. C., Veloso V. G. et al. Mycobacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome // Arch. Intern. Med. – 1997. – Vol. 157, № 20. – P. 2359-2363.
31. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. September 2015. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
32. Hadad D. J., Pignatari A. C., Machado M. A., Telles M. A. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia diagnosed in an HIV-negative patient in Brazil: a rare or an under-reported event? // Braz. J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 8, № 2. – P. 184-185.
33. Hanscheid T., Monteiro C., Melo Cristino J. et al. Growth of *Mycobacterium tuberculosis* in Conventional BacT/ALERT FA Blood Culture Bottles Allows Reliable Diagnosis of Mycobacteremia // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, № 2. – P. 890-891.
34. Häscheid T., Monteiro C., Marques-Lito L. et al. Usefulness of Myco/F Lytic bloodcultures (Bactec 9050) in the detection of *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia in HIV-infected patients in Portugal // Int. J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 8, № 4. – P. 253-254.
35. Heysell S. K., Thomas T. A., Gandhi N. R. et al. Blood cultures for the diagnosis of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis among HIV-infected patients from rural South Africa: a cross-sectional study // BMC Infect. Dis. – 2010. – Vol. 6, № 10. – P. 344.
36. Jacob S. T., Pavlinac P. B., Nakiyingi L. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in a cohort of hiv-infected patients hospitalized with severe sepsis in Uganda – high frequency, low clinical suspicion [corrected] and derivation of a clinical prediction score // PLoSOne. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. 10.
37. Lima J. F., Montenegro L. M., de Albuquerque Montenegro R. et al. Performance of nested PCR in the specific detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in blood samples of pediatric patients // J. Bras. Pneumol. – 2009. – Vol. 35, № 7. – P. 690-697.
38. McDonald L. C., Archibald L. K., Rheapumikankit S. et al. Unrecognised *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia among hospital inpatients in less developed countries // Lancet. – 1999. – Vol. 354, № 9185. – P. 1159-1163.
39. Monkongdee P., McCarthy K. D., Cain K. P. et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with HIV // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 180, № 9. – P. 903-908.
40. Motyl M. R., Saltzman B., Levi M. H. et al. The recovery of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium tuberculosis* from blood specimens of AIDS patients using the nonradiometric Bactec NR 660 medium // Am. J. Clin. Pathol. – 1990. – Vol. 94, № 1. – P. 84-86.

41. Nakatani S. M., Messias-Reason I. J., Burger M., Cunha C. A. Prevalence of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis* in blood cultures of Brazilian AIDS patients after introduction of highly active retroviral therapy // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. 459-463.
42. Nakiyingi L., Ssenooba W., Nakanjako D. et al. Predictors and outcomes of mycobacteremia among HIV-infected smear-negative presumptive tuberculosis patients in Uganda // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15, № 15. – P. 62.
43. Negre L., Bretey J. Role of *Mycobacterium tuberculosis* not completely developed in experimental tuberculous bacteraemia in laboratory animals // *CR Hebd. Seances. Acad. Sci.* – 1954. – Vol. 238, № 1. – P. 171-172.
44. Pacios E., Alcalá L., Ruiz-Serrano M. J. et al. Evaluation of bone marrow and blood cultures for the recovery of mycobacteria in the diagnosis of disseminated mycobacterial infections // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2004. – Vol. 10, № 8. – P. 734-737.
45. Pavlinac P. B., Naulikha J. M., John-Stewart G. C. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia among acutely febrile children in Western Kenya // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2015. – Vol. 93, № 5. – P. 1087-1091.
46. Rebollo M. J., San Juan Garrido R., Folgueira D. et al. Blood and urine samples as useful sources for the direct detection of tuberculosis by polymerase chain reaction // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2006 – Vol. 56, № 2. – P. 141-146.
47. Richter C., Kox L. F., Van Leeuwen J. V. et al. PCR detection of mycobacteremia in tanzanian patients with extrapulmonary tuberculosis // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 15, № 10. – P. 813-817.
48. Shafer R. W., Goldberg R., Sierra M., Glatt A. E. Frequency of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1989. – Vol. 140, № 6. – P. 1611-1613.
49. Siddiqi S. H., Rusch-Gerdes S. *MGIT Procedure Manual*. Maryland, 2006. – 89 p.
50. Taci N., Yurdakul A. S., Ceyhan I. et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA from peripheral blood in patients with HIV-seronegative and new cases of smear-positive pulmonary tuberculosis by polymerase chain reaction // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97, № 6. – P. 676-681.
51. Varma J. K., Kimberly D., McCarthy et al. Bloodstream infections among HIV-infected outpatients, Southeast Asia // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16, № 10. – P. 1569-1575.
52. von Gottberg A., Sacks L., Machala S., Blumberg L. Utility of blood cultures and incidence of mycobacteremia in patients with suspected tuberculosis in a South African infectious disease referral hospital // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2001. – Vol. 5, № 1. – P. 80-86.
53. WHO. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children WHO Policy update. France, 2014. – 97 p.
8. Archibald L.K., den Dulk M.O., Pallangyo K.J., Reller L.B. Fatal *Mycobacterium tuberculosis* bloodstream infections in febrile hospitalized adults in Dar es Salaam, Tanzania. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, vol. 26, no. 2, pp. 290-296.
9. Banada P.P., Koshy R., Alland D. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in Blood by Use of the Xpert MTB/RIF Assay. *J. Clin. Microbiol.*, 2013, vol. 51, no. 7, pp. 2317-2322.
10. Bouza E., Díaz-López M.D., Moreno S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Arch. Intern. Med.*, 1993, vol. 22, no. 1534, pp. 496-500.
11. Chiu Y.S., Wang J.T., Chang S.C. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in HIV-negative patients. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2007, vol. 106, no. 5, pp. 355-364.
12. Clark R.A., Blakley S.L., Greer D. et al. Hematogenous dissemination of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with AIDS. *Rev. Infect. Dis.*, 1991, vol. 13, no. 6, pp. 1089-1092.
13. Clough M.C. The cultivation of tubercle bacilli from the circulating blood in miliary tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1917, vol. 1, pp. 598-621.
14. Crump J.A., Morrissey A.B., Ramadhani H.O. et al. Controlled comparison of BacT/Alert MB system, manual Myco/F lytic procedure, and isolator 10 system for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* Bacteremia. *J. Clin. Microbiol.*, 2011, vol. 49, no. 8, pp. 3054-3057.
15. Crump J.A., Ramadhani H.O., Morrissey A.B. et al. Bacteremic disseminated tuberculosis in sub-saharan Africa: a prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 55, no. 2, pp. 242-250.
16. Crump J.A., Tanner D.C., Mirrett S. et al. Controlled comparison of BACTEC 13A, MYCO/F LYTIC, BacT/ALERT MB, and ISOLATOR 10 systems for detection of mycobacteremia. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, vol. 41, no. 5, pp. 1987-1990.
17. Crump J.A., Wu X., Kendall M.A. et al. Predictors and outcomes of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia among patients with HIV and tuberculosis co-infection enrolled in the ACTG A5221 STRIDE study. *BMC Infect. Dis.*, 2015, vol. 13, no. 15, pp. 12.
18. Doucette K., Fishman J.A. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stemcell and solid organ transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, vol. 38, no. 10, pp. 1428-1439.
19. Drancourt M., Carrieri P., Gevaudan M.J., Raoult D. Blood agar and *Mycobacterium tuberculosis*: the end of a dogma. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, vol. 41, no. 4, pp. 1710-1711.
20. Drona F., Chaves F., González López A. et al. Bacteremia due to *Mycobacterium tuberculosis* in patients coinfecting with the human immunodeficiency virus. *Med. Clin. (Barc)*, 1993, vol. 101, no. 14, pp. 534-537.
21. El Sahly H.M., Teeter L.D., James M.M., Graviss E.A. *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia: experience from a non-endemic urban center. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2014, vol. 20, no. 3, pp. 263-268.
22. Eng R.H., Bishburg E., Smith S.M., Mangia A. Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome by direct examination of blood films. *J. Clin. Microbiol.*, 1989, vol. 27, no. 4, pp. 768-769.
23. Esteban J., Fernández-Roblas R., Cabria F., Soriano F. Usefulness of the BACTEC MYCO/F lytic system for detection of mycobacteremia in a clinical microbiology laboratory. *J. Microbiol. Methods*, 2000, vol. 40, no. 1, pp. 63-66.
24. Falkingham J.O. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1996, vol. 9, no. 2, pp. 177-215.
25. Feasey N.A., Banada P.P., Howson W. et al. Evaluation of xpert MTB/RIF for detection of tuberculosis from blood samples of HIV-infected adults confirms *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia as an indicator of poor prognosis. *J. Clin. Microbiol.*, 2013, vol. 51, no. 7, pp. 2311-2316.
26. Folgueira L., Delgado R., Palenque E. et al. Rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia by PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 1996, vol. 34, no. 3, pp. 512-515.
27. Gopinath K., Kumar S., Singh S. Prevalence of mycobacteremia in Indian HIV-infected patients detected by the MB/BacT automated culture system. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2008, vol. 27, no. 6, pp. 423-431.
28. Gray K.D., Cunningham C.K., Clifton D.C. et al. Prevalence of mycobacteremia among HIV-infected infants and children in northern Tanzania. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2013, vol. 32, no. 7, pp. 754-756.

## REFERENCES

1. Litvinov V.I., Moroz A.M. *Laboratornaya diagnostika tuberkuleza*. [Laboratory diagnostics of tuberculosis]. Moscow, MNPTSBT Publ., 2001, 184 p.
2. Edict no. 951 by RF MoH as of 12.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.)
3. Solovieva N.S., Otten T.F., Zhuravlev V.Yu. et al. Bacteriological and molecular-genetic verification of bacteraemia in HIV patients. *Klin. Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2014, no. 4, pp. 248-253. (In Russ.)
4. Chebotkevich V.N., Kaytandzhan E.I., Burylev V.V., Schetinkina E.E. Current techniques of laboratory diagnostics of sepsis. *Klin. Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2013, vol. 15, no. 4, pp. 295-300. (In Russ.)
5. Chernousova L.N., Sevastyanova E.V., Larionova E.E. et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza*. [Federal clinical recommendations in organisation and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. Moscow, 2014, 36 p.
6. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike tyazhelyy vnebolnichnoy pnevmonii u vzroslykh*. [Clinical recommendations for diagnostics, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults]. *Consilium Medicum*. 2015, no. 3, pp. 8-37. (In Russ.)
7. Ahmed N., Mohanty A.K., Mukhopadhyay U. et al. PCR-based rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* in blood from immunocompetent patients with pulmonary tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.*, 1998, vol. 36, no. 10, pp. 3094-3095.

29. Griffith D.E. et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 175, pp. 367-416.
30. Grinsztejn B., Fandinho F.C., Veloso V.G. et al. Mycobacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Intern. Med.*, 1997, vol. 157, no. 20, pp. 2359-2363.
31. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. September 2015. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
32. Hadad D.J., Pignatari A.C., Machado M.A., Telles M.A. Mycobacterium tuberculosis bacteremia diagnosed in an HIV-negative patient in Brazil: a rare or an under-reported event? *Braz. J. Infect. Dis.*, 2004, vol. 8, no. 2, pp. 184-185.
33. Hanscheid T., Monteiro C., Melo Cristino J. et al. Growth of Mycobacterium tuberculosis in Conventional BacT/ALERT FA Blood Culture Bottles Allows Reliable Diagnosis of Mycobacteremia. *J. Clin. Microbiol.*, 2005, vol. 43, no. 2, pp. 890-891.
34. Hanscheid T., Monteiro C., Marques-Lito L. et al. Usefulness of Myco/F Lytic bloodcultures (Bactec 9050) in the detection of Mycobacterium tuberculosis bacteraemia in HIV-infected patients in Portugal. *Int. J. Infect. Dis.*, 2004, vol. 8, no. 4, pp. 253-254.
35. Heysell S.K., Thomas T.A., Gandhi N.R. et al. Blood cultures for the diagnosis of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis among HIV-infected patients from rural South Africa: across-sectional study. *BMC Infect. Dis.*, 2010, vol. 6, no. 10, pp. 344.
36. Jacob S.T., Pavlinac P.B., Nakiyingi L. et al. Mycobacterium tuberculosis bacteremia in a cohort of hiv-infected patients hospitalized with severe sepsis in Uganda – high frequency, low clinical suspicion [corrected] and derivation of a clinical prediction score. *PLoSOne*, 2013, vol. 8, no. 8, pp. 10.
37. Lima J.F., Montenegro L.M., de Albuquerque Montenegro R. et al. Performance of nested PCR in the specific detection of Mycobacterium tuberculosis complex in blood samples of pediatric patients. *J. Bras. Pneumol.*, 2009, vol. 35, no. 7, pp. 690-697.
38. McDonald L.C., Archibald L.K., Rheanpumikankit S. et al. Unrecognised Mycobacterium tuberculosis bacteraemia among hospital inpatients in less developed countries. *Lancet*, 1999, vol. 354, no. 9185, pp. 1159-1163.
39. Monkongdee P., McCarthy K.D., Cain K.P. et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with HIV. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, vol. 180, no. 9, pp. 903-908.
40. Motyl M.R., Saltzman B., Levi M.H. et al. The recovery of Mycobacterium avium complex and Mycobacterium tuberculosis from blood specimens of AIDS patients using the nonradiometric Bactec NR 660 medium. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1990, vol. 94, no. 1, pp. 84-86.
41. Nakatani S.M., Messias-Reason I.J., Burger M., Cunha C.A. Prevalence of Mycobacterium avium and Mycobacterium tuberculosis in blood cultures of Brazilian AIDS patients after introduction of highly active retroviral therapy. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2005, vol. 9, no. 6, pp. 459-463.
42. Nakiyingi L., Sengooba W., Nakanjako D. et al. Predictors and outcomes of mycobacteremia among HIV-infected smear-negative presumptive tuberculosis patients in Uganda. *BMC Infect. Dis.*, 2015, vol. 15, no. 15, pp. 62.
43. Negre L., Bretey J. Role of Mycobacterium tuberculosis not completely developed in experimental tuberculous bacteraemia in laboratory animals. *CR Hebd. Seances. Acad. Sci.*, 1954, vol. 238, no. 1, pp. 171-172.
44. Pacios E., Alcalá L., Ruiz-Serrano M.J. et al. Evaluation of bone marrow and blood cultures for the recovery of mycobacteria in the diagnosis of disseminated mycobacterial infections. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2004, vol. 10, no. 8, pp. 734-737.
45. Pavlinac P.B., Naulikha J.M., John-Stewart G.C. et al. Mycobacterium tuberculosis bacteremia among acutely febrile children in Western Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2015, vol. 93, no. 5, pp. 1087-1091.
46. Rebollo M.J., San Juan Garrido R., Folgueira D. et al. Blood and urine samples as useful sources for the direct detection of tuberculosis by polymerase chain reaction. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2006, vol. 56, no. 2, pp. 141-146.
47. Richter C., Kox L.F., Van Leeuwen J.V. et al. PCR detection of mycobacteraemia in tanzanian patients with extrapulmonary tuberculosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1996, vol. 15, no. 10, pp. 813-817.
48. Shafer R.W., Goldberg R., Sierra M., Glatt A.E. Frequency of Mycobacterium tuberculosis bacteremia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, vol. 140, no. 6, pp. 1611-1613.
49. Siddiqi S.H., Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual. Maryland, 2006, 89 p.
50. Taci N., Yurdakul A.S., Ceyhan I. et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis DNA from peripheral blood in patients with HIV-seronegative and new cases of smear-positive pulmonary tuberculosis by polymerase chain reaction. *Respir. Med.*, 2003, vol. 97, no. 6, pp. 676-681.
51. Varma J. K., Kimberly D., McCarthy et al. Bloodstream infections among HIV-infected outpatients, Southeast Asia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2010, vol. 16, no. 10, pp. 1569-1575.
52. von Gottberg A., Sacks L., Machala S., Blumberg L. Utility of blood cultures and incidence of mycobacteremia in patients with suspected tuberculosis in a South African infectious disease referral hospital. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2001, vol. 5, no. 1, pp. 80-86.
53. WHO, Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children WHO Policy update. France, 2014. 97 p.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

##### **Зимина Вера Николаевна**

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»,  
доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных  
болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии  
медицинского института.  
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.  
Тел./факс: 8 (495) 365-25-33.  
E-mail: vera-zim@eandex.ru

ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр СПИД и ИЗ»,  
614088, г. Пермь, ул. Связева, д. 21.

##### **Микова Оксана Евстигнеевна**

заместитель главного врача по лечебной работе.  
Тел./факс: 8 (342) 223-60-13.  
E-mail: mikova\_oe@mail.ru

##### **Оборин Денис Александрович**

врач-бактериолог.  
Тел./факс: 8 (342) 227-58-62.  
E-mail: DAOborin@yandex.ru

##### **Дегтярева Светлана Юрьевна**

врач-инфекционист ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ г. Москвы.  
105275, Москва, 8 ул. Соколиной горы, д. 15.  
Тел./факс: 8 (495) 365-16-33.  
E-mail: degtyareva\_sveta@mail.ru

##### **Викторова Ирина Борисовна**

ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт  
усовершенствования врачей» МЗ РФ,  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
фтизиопульмонологии.  
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5.  
Тел./факс: 8-(3843)-45-42-19.  
E-mail: irinaviktoroff@mail.ru

Поступила 26.01.2016

FOR CORRESPONDENCE:

**Vera N. Zimina**

*People's Friendship University of Russia,  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor  
at the Infectious Diseases Department with Training Courses  
on Epidemiology and Phthisiatry of the Medical Institute,  
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198  
Phone/Fax: +7 (495) 365-25-33.  
E-mail: vera-zim@eandex.ru*

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

**Oksana E. Mikova**

*Deputy Head Doctor on Treatment.  
Phone/Fax: +7 (342) 223-60-13.  
E-mail: mikovaoe@mail.ru*

**Denis A. Oborin**

*Bacteriologist.  
Phone/Fax: +7 (342) 227-58-62.  
E-mail: DAOborin@yandex.ru*

**Svetlana Yu. Degtyareva**

*Infectious Diseases Doctor Infectious Diseases Clinical Hospital  
no.2, Moscow Health Department,  
15, 8 Sokolinaya Gora St., Moscow, 105275  
Phone/Fax: +7 (495) 365-16-33.  
E-mail: degtyareva\_svet@mail.ru*

**Irina B. Viktorova**

*Novokuznetsk State Institute for Medical Post-Graduate  
Training, RF Ministry of Health,  
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
of Phthisiopulmonology Department,  
5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005  
Phone/Fax: 8-(3843)-45-42-19.  
E-mail: irinaviktoroff@mail.ru*

Submitted on 26.01.2016