

Спектр первичной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к лекарствам у больных туберкулезом в зависимости от статуса по вирусу иммунодефицита человека

В.Н. ЗИМИНА¹, О.Е. МИКОВА², Т.А. ВАРЕЦКАЯ², Д.А. ОБОРИН², С.Ю. ДЕГТЯРЕВА¹, В.И. СЕРГЕВНИН³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ²ГКУЗ Пермского края «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Пермь, Россия; ³ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка частоты обнаружения и спектра первичной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к лекарствам (ЛУ-МБТ) у больных туберкулезом (ТБ) в зависимости от статуса по вирусу иммунодефицита (ВИЧ) пациентов в регионе с высокой пораженностью ВИЧ-инфекцией (Пермский край) и сопоставление ЛУ-МБТ у больных с сочетанной инфекцией при помощи фенотипических и молекулярно-генетических методов (МГМ) тестирования.

Материалы и методы. Проанализированы результаты бактериологического исследования мокроты от 178 больных ВИЧ-инфекцией и 354 лиц без ВИЧ-инфекции с установленным диагнозом ТБ в период с 01.07.14 по 01.08.15 г. Диагностический алгоритм для всех больных включал двукратное исследование мокроты на МБТ двумя методами: с помощью люминесцентной микроскопии (ЛМ) и посева на плотную питательную среду Левенштейна—Йенсена. У больных ВИЧ-инфекцией/ТБ (ВИЧ-и/ТБ) бактериологическое исследование дополнено еще двумя методами: выявлением ДНК МБТ с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени и использованием системы АмплиТуб-РВ («Синтол», Россия) и посева с использованием автоматизированной системы BACTEC MGIT 960 на жидкую питательную среду Мидлбрук.

Результаты. Чувствительность ЛМ у больных ВИЧ-и/ТБ оказалась ниже, чем у больных ТБ, — 24,2 и 32,8% ($p < 0,05$) соответственно, а посевов на плотные среды — сопоставима вне зависимости от статуса по ВИЧ (60,7 и 57,1% соответственно; $p > 0,05$). Уровень первичной устойчивости МБТ к лекарствам у больных ВИЧ-и/ТБ оказался выше, чем у больных с негативным статусом по ВИЧ (60,2 и 41,6% соответственно; $p < 0,05$). Доля совпадений определения устойчивости МБТ к рифампицину (как наиболее клинически значимому препарату при выборе тактики лечения) между фенотипическим методом (посев на плотную питательную среду Левенштейна—Йенсена) и МГМ у больных ВИЧ-и/ТБ составила 88,5%.

Заключение. Чувствительность ЛМ для выявления кислотоустойчивых микобактерий у больных ВИЧ-и/ТБ ниже, чем у больных ТБ, а чувствительность посевов на плотную питательную среду для выявления МБТ сопоставима у больных ТБ вне зависимости от статуса по ВИЧ.

Ключевые слова: устойчивость микобактерий туберкулеза к лекарствам, туберкулез с множественной устойчивостью к лекарствам, туберкулез с широкой устойчивостью к лекарствам, ВИЧ-инфекция, тест чувствительности МБТ к лекарствам.

The spectrum of primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with tuberculosis in relation to human immunodeficiency virus status

V.N. ZIMINA¹, O.E. MIKOVA², T.A. VARETSKAYA², D.A. OBORIN², S.Yu. DEGTYAREVA¹, V.I. SERGEVININ³

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ²Perm Territorial Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Perm, Russia; ³E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia

Aim. To estimate the detection rate and spectrum of primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) in patients with tuberculosis (TB) in relation to their human immunodeficiency virus (HIV) status in a region with high HIV infection rates (the Perm Territory) and to compare of drug-resistant MBT (DR-MBT) in patients with HIV/TB co-infection, by using phenotypic and molecular genetic testing (MGT) methods.

Subjects and methods. The results of sputum bacteriological examination were analyzed in 178 HIV-infected patients and 354 non-HIV-infected individuals with a TB diagnosis made in the period July 1, 2014 to August 1, 2015. The diagnostic algorithm for all patients involved a duplicate sputum test for MBT by two techniques: fluorescence microscopy (FM) and inoculation into the Levenstein-Jensen dense culture medium. In patients with HIV/TB, the bacteriological examination was complemented with two more methods: detection of MBT DNA by a real-time polymerase chain reaction assay using the AmpliTube-RV system (Synthol, Russia); and inoculation into the Middlebrook liquid nutrient medium, by applying the automated BACTEC MGIT 960 system.

Results. In patients with HIV/TB, the sensitivity of FM proved to be lower than in those with TB (24.2 and 32.8%, respectively; $p < 0.05$) and that of inoculations into the dense culture medium was comparable regardless of HIV status (60.7 and 57.1%, respectively; $p > 0.05$). The primary drug resistance of MBT in patients with HIV-TB was higher than that in HIV-negative individuals (60.2 and 41.6%, respectively; $p < 0.05$). The phenotypic method (inoculation into the Levenstein-Jensen culture medium) and MGT revealed their agreement for the resistance of MBT to rifampicin (the most clinically significant drug in the choice of treatment policy) in 88.5% of the patients with HIV/TB.

Conclusion. In patients with HIV/TB, the sensitivity of FM for detecting acid-resistant mycobacteria was lower than in those with TB and that of inoculations into the dense medium was comparable regardless of HIV status.

Keywords: drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug-resistant tuberculosis, extensively drug-resistant tuberculosis, HIV infection, drug sensitivity test in *Mycobacterium tuberculosis*.

ВИЧ — вирус иммунодефицита
 ВИЧ-и/ТБ — ВИЧ-инфекция/туберкулез
 ЖПС — жидкая питательная среда
 КУМ-МБТ — кислотоустойчивые микобактерии туберкулеза
 ЛЖВ — люди, живущие с ВИЧ
 ЛМ — люминесцентная микроскопия
 ЛУ-МБТ — устойчивость микобактерий туберкулеза к лекарствам
 МБТ — микобактерии туберкулеза

МГМ — молекулярно-генетический метод
 МЛУ — множественная устойчивость к лекарствам
 МЛУ-ТБ — туберкулез с МЛУ
 ПАСК — парааминосалициловая кислота
 ППС — плотная питательная среда
 ПТП — противотуберкулезные препараты
 ТБ — туберкулез
 ТЛЧ — тест чувствительности к лекарствам
 ШЛУ — широкая устойчивость к лекарствам
 ШЛУ-ТБ — туберкулез с ШЛУ

В настоящее время туберкулез (ТБ) с множественной устойчивостью возбудителя к лекарствам (МЛУ-ТБ) — одна из глобальных проблем и приоритетное направление в борьбе с ТБ, а также препятствие к достижению целей Глобальной стратегии по ТБ, принятой в мае 2014 г. на Всемирной ассамблее здравоохранения [1]. Эксперты ВОЗ считают, что большая часть случаев МЛУ-ТБ остается не выявленными. Так, по оценочным данным, число пациентов с МЛУ-ТБ в мире за 2015 г. составило 480 тыс., в то время как число официально подтвержденных и зарегистрированных случаев лишь 123 тыс. [2].

Лечение больных МЛУ-ТБ более сложное, длительное (до 2 лет), дорогостоящее и менее эффективное, чем лечение пациентов с ТБ, чувствительным к лекарствам. Доля успешно пролеченных пациентов с ЛЧ-ТБ составляет 83% (мировая когорта 2014 г.), в то время как эффективность лечения больных МЛУ-ТБ составляет лишь 52% (мировая когорта 2013 г.), и только 28% для ТБ с широкой устойчивостью к лекарствам (ШЛУ-ТБ) [2]. Именно поэтому в настоящее время активно разрабатываются и внедряются в практику краткосрочные режимы химиотерапии [3–5]. В рекомендации ВОЗ 2016 г. вошли новый, более короткий режим лечения больных МЛУ-ТБ, а также новые методы выявления резистентности к препаратам второго ряда [6].

Результаты исследований о взаимосвязи ВИЧ-инфекции и наличии устойчивости к лекарствам у больных ТБ несколько противоречивы. По некоторым данным, МЛУ-ТБ встречается достоверно чаще у пациентов с ВИЧ-инфекцией [7–9]. Другие исследования не выявили достоверной связи между частотой развития МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией [10, 11]. Однако данные одного из последних метаанализов, посвященных этой проблеме, показали корреляцию между МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией — риск наличия МЛУ-ТБ у ВИЧ-инфицированных выше на 24% [12].

Существует несколько теорий, объясняющих взаимосвязь МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции: теория наличия мальабсорбции у инфицированных ВИЧ пациентов [13, 14]; теория особенностей фармакокинетики противотуберкулезных препаратов (ПТП), в том числе в связи с межле-

карственными взаимодействиями [15]; теория менее благополучного социального статуса больных ВИЧ-инфекцией, влияющего на полноту соблюдения схемы назначенного лечения [16]; теория о том, что у больных с коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ) удельный вес штаммов микобактерий ТБ (МБТ), обладающих высокой жизнеспособностью, в 2 раза выше, чем у лиц без ВИЧ-инфекции, и МБТ в условиях бурного размножения за счет накопления мутаций может быстрее формировать устойчивость к лекарствам [17]. Представленные теории вряд ли можно отнести к ведущим, так как доказано, что пациенты с сочетанной инфекций в наибольшей степени отличаются от больных ТБ с негативным статусом по ВИЧ именно по частоте развития первичной, чем вторичной устойчивости МБТ к лекарствам (ЛУ-МБТ) [14, 16].

Вероятно, более значительным для взаимосвязи ВИЧ-инфекции и МЛУ-ТБ является то, что люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), чаще попадают в окружение с высоким уровнем МЛУ-ТБ (стационары, места лишения свободы) и за счет иммунодефицита у них инфицирование происходит чаще и быстрее, чем у людей с ненарушенным иммунитетом. К тому же активация МБТ-инфекции ВИЧ-инфицированных происходит в ближайшее время в отличие от не инфицированных ВИЧ пациентов, у которых ТБ чаще обусловлен реактивацией латентной туберкулезной инфекции, приобретенной в период, когда МЛУ-ТБ не был распространен столь широко [18, 19].

В России проблема ЛУ-МБТ особенно актуальна. По данным ВОЗ, Россия относится к одной из стран с наибольшим бременем МЛУ-ТБ [2].

Доля пациентов с МЛУ-ТБ, несмотря на все предпринимаемые меры, продолжает неуклонно расти. По данным департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России в 2014 г. среди всех пациентов, взятых на учет, 20,4% составили пациенты с МЛУ-ТБ, в 2015 г. — уже 23%. Среди всех пациентов, состоявших на учете, доля пациентов с МЛУ-ТБ составила 43,9 и 47,5% в 2014 и 2015 гг. соответственно [20].

Официальной статистики о распространенности МЛУ-ТБ среди ЛЖВ в России нет, так как такая когорта пациентов пока не выделяется. Имеются лишь данные по отдельным госпитальным и региональным исследовани-

Сведения об авторах:

Микова Оксана Евстегнеевна — зам. гл. врача ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

Варецкая Татьяна Альбертовна — зав. бактериологической лаб.

Оборин Денис Александрович — врач-бактериолог

Десярева Светлана Юрьевна — ассистент каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института

Сергеевич Виктор Иванович — проф., д.м.н., каф. эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного образования

Контактная информация:

Зимица Вера Николаевна — д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»; 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; тел./факс: +7(495)365-2533; e-mail: vera-zim@yandex.ru

ям. Так, по данным А.М. Пантелеева [21], МЛУ-МБТ на фоне ВИЧ-инфекции регистрируется в 56,1% случаев среди всех наблюдавшихся в специализированном отделении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией городской туберкулезной больницы №2 Санкт-Петербурга и Санкт-Петербургском городском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями пациентов. Согласно исследованиям И.В. Викторовой и соавт. [22] МЛУ среди ВИЧ-инфицированных с впервые установленным диагнозом ТБ за 2013 г. выявлена в 53,8% в Кемерове и в 56,5% в Новокузнецке.

В то же время доказано, что у больных ТБ на фоне ассоциированной с ВИЧ иммуносупрессии отсутствие данных о первичной ЛУ-МБТ повышает в 4,5 раза риск смерти в течение первых 3 мес от начала заболевания [21], что делает методы быстрого выявления устойчивости к лекарствам у подобных больных ключевым компонентом успешности лечения.

Основные эпидемиологические показатели по ТБ и ВИЧ-инфекции по Пермскому краю. По данным департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, основные эпидемиологические показатели Пермского края по ТБ в 2015 г. следующие: заболеваемость 84,6 на 100 тыс., пораженность 179,3 на 100 тыс. [20].

По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, основные эпидемиологические показатели Пермского края по ВИЧ-инфекции в 2015 г. следующие: заболеваемость 132,5 на 100 тыс., пораженность 879,4 на 100 тыс. населения. Таким образом, по основным показателям развития эпидемии ВИЧ-инфекции Пермский край превышает аналогичные среднероссийские показатели [23].

Цель исследования — в регионе с высокой пораженностью ВИЧ-инфекцией (Пермский край) изучить частоту обнаружения и спектр ЛУ-МБТ у впервые выявленных больных ТБ в зависимости от ВИЧ-статуса.

Материалы и методы

Проанализированы результаты бактериологического исследования мокроты от 178 больных ВИЧ-инфекцией и 354 без ВИЧ-инфекции с установленным диагнозом ТБ в период с 01.07.14 по 01.08.15 г. В исследовании представлена сплошная выборка больных с установленным диагнозом ТБ по решению Центральной врачебной контрольной комиссии за 12 мес, проходивших обследование в бактериологической лаборатории ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». Лаборатория регулярно участвует в федеральной системе внешней оценки качества исследований — ФСВОК (Россия). Результаты референс-контроля проведения бактериологических исследований соответствуют предъявленным нормативам.

Диагностический алгоритм обследования всех больных включал двукратное исследование мокроты в целях выявления кислотоустойчивых МБТ (КУМ-МБТ) минимум двумя методами: с помощью люминесцентной микроскопии (ЛМ) и посева на плотную питательную среду (ППС) Левенштейна—Йенсена. У больных ВИЧ-и/ТБ бактериологическое исследование включало еще два метода: выявление ДНК МБТ с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием системы АмплиТуб-РВ («Синтол», Россия) и посев с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 960 на жидкую питательную среду (ЖПС) Мидлбрук. Все исследования проводили из одного деконтаминированного осадка мокроты.

Обследование пациентов выполняли в рамках стандартного алгоритма обследования пациентов с подозрением на ТБ после подписания ими информированного согласия на обследование и лечение в данном учреждении. Анализ результатов проведен ретроспективно по данным медицинской документации.

При получении роста на ППС для определения ЛУ-МБТ использовали метод последовательных разведений на среде Левенштейна—Йенсена у всех больных вне зависимости от их статуса по ВИЧ. Пользовались следующими концентрациями противотуберкулезной терапии: изониазид — 1 мкг/мл, рифампицин — 40 мкг/мл, этамбутол — 2 мкг/мл, канамицин — 30 мкг/мл, офлоксацин — 2 мкг/мл, этионамид — 30 мкг/мл, парааминосалициловая кислота — 1 мкг/мл. Культуру считали чувствительной к указанной концентрации, если в пробирке со средой, содержащей препарат, выросло менее 20 колоний при обильном росте в контроле. В группе больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ-и/ТБ) ЛУ-МБТ также определяли методом последовательных концентраций на ЖПС в автоматизированной системе учета роста микроорганизмов ВАСТЕС MGIT 960 (пользовались следующими концентрациями ППП: изониазид — 0,1 мкг/мл, рифампицин — 1 мкг/мл, этамбутол — 5 мкг/мл, пирозинамид — 100 мкг/мл, офлоксацин — 2 мкг/мл) и молекулярно-генетическим методом (МГМ) с использованием системы АмплиТуб-МЛУ-РВ («Синтол», Россия), которая позволяет определить резистентность к рифампицину и изониазиду.

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 обычном обследовании.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы Statistica v.6, а также использовали вычислительные возможности электронной таблицы Excel. Для оценки различий значений в группах сравнения использовали для качественных показателей критерий χ^2 и для количественных — дисперсионный анализ. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ выявления МБТ у больных ТБ с различным статусом по ВИЧ. При анализе выявления МБТ классическими фенотипическими методами (ЛМ и посев на ППС) установлено, что у больных без ВИЧ-инфекции обнаружить КУМ-МБТ с помощью ЛМ удавалось достоверно чаще, чем у ЛЖВ, — у 116 (32,8%) и 43 (24,2% соответственно; $p=0,032$), а информативность культуральной диагностики оказалась сопоставимой в обеих группах — у 202 (57,1%) и 108 (60,7%; $p>0,05$).

Частота развития и спектр ЛУ-МБТ у больных ТБ в зависимости от статуса по ВИЧ. Тест определения ЛУ-МБТ (тест чувствительности к лекарствам — ТЛЧ) методом последовательных разведений на ППС Левенштейна—Йенсена получен у 108 больных ВИЧ-и/ТБ и 197 больных ТБ (у 100 и 97,5% от числа больных с положительным результатом посева). Чувствительность ко всем определяемым препаратам сохранена только у 23 (19,5%) больных ВИЧ-и/ТБ и у 85 (43,2%) больных ТБ ($p=0,0001$). В табл. 1, 2 представлены частота развития и спектр ЛУ-МБТ у больных ТБ в зависимости от статуса по ВИЧ.

Результаты анализа свидетельствуют, что устойчивость к рифампицину ассоциировалась с устойчивостью к изониазиду у всех больных с ТБ и у 97,2% больных ВИЧ-и/ТБ. Отмечен колоссально высокий уровень первичной МЛУ-МБТ в обеих группах, при этом число ВИЧ-инфицированных пациентов с МЛУ-ТБ оказался практически на 1/3 больше, чем среди лиц без ВИЧ-инфекции (60,2 и 41,6%; $p < 0,001$). Практически в 2 раза чаще реги-

Таблица 1. Характеристика ЛУ-МБТ у больных ТБ в зависимости от статуса по ВИЧ по результатам ТЛЧ

Вид ЛУ-МБТ	ВИЧ-и/ТБ (n=118)		ТБ (n=197)		p
	абс.	%	абс.	%	
Монорезистентность (без устойчивости к R)	7	5,93	23	11,68	0,0925
Полирезистентность	5	4,24	7	3,55	0,7568
устойчивость к R (без устойчивости к H)	2	1,69	0	0	0,0672
МЛУ (как минимум H+R), включая ШЛУ	71	60,17	82	41,62	0,0014
в том числе H+R+офлоксацин	14	11,86	23	11,68	0,9617
в том числе H+R +аминогликозид	9	7,63	7	3,55	0,1104
в том числе ШЛУ	9	7,63	8	4,06	0,1746

Примечание. R — рифампицин; H — изониазид; МЛУ — множественная устойчивость к лекарствам; ШЛУ — широкая устойчивость к лекарствам.

Таблица 2. Частота выявления устойчивости МБТ к отдельным ПТП в зависимости от статуса ВИЧ пациентов по результатам ТЛЧ

Препарат	ВИЧ-и/ТБ (n=118)		ТБ (n=197)		p
	абс.	%	абс.	%	
Изониазид	83	70,34	103	52,28	0,0016
Рифампицин	73	61,86	82	41,62	0,005
Этамбутол	57	48,31	50	25,38	0,0001
Офлоксацин	27	22,88	24	12,18	0,0126
Канамицин	19	16,10	22	11,17	0,2082
Этионамид	33	27,97	32	16,24	0,0128,
ПАСК	13	11,02	13	6,60	0,1677

Примечание. ПАСК — парааминосалициловая кислота.

стрировали ШЛУ-МБТ среди ЛЖВ, однако ввиду небольшого числа случаев в абсолютных числах достоверных различий не получено (7,63 и 4,06%; $p > 0,05$).

При сравнительном анализе устойчивости МБТ к отдельным препаратам практически по каждому из них (исключая канамицин и ПАСК) выявлены достоверные различия по частоте выявления в сравниваемых группах. Особенно настораживает выявленный уровень устойчивости к офлоксацину как маркеру неблагоприятного исхода при лечении больных МЛУ-ТБ [24]. Устойчивость к фторхинолону выявлена у 22,9% больных ВИЧ-и/ТБ и у 12,2% больных ТБ ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ ЛУ-МБТ у больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ-и/ТБ) при фенотипических методах тестирования и МГМ. Среди 178 больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ-и/ТБ) МБТ выявлены методом ЛМ у 43, МГМ — у 127, посевом на ППС Левенштейна—Йенсена — у 108, посевом на ЖПС — у 104.

ЛУ-МБТ методом последовательных концентраций на ЖПС в автоматизированной системе учета роста микроорганизмов ВАСТЕС MGIT 960 определена у 104 больных ВИЧ-и/ТБ. Среди тестируемых устойчивость к пипразинамиду отмечена у 38 (36,5%) больных ВИЧ-и/ТБ (на ППС тестирование не проводится). Одновременно устойчивость к рифампицину, изониазиду, офлоксацину, этамбутолу определена на ППС и ЖПС у 93 пациентов. Отмечено совпадение устойчивости к офлоксацину на ППС и ЖПС во всех случаях. Дискордантные результаты получены по рифампицину у 1, по этамбутолу у 2, по изониазиду у 3 больных.

Генетического материала оказалось достаточно для выявления мутаций, ответственных за устойчивость к ПТП, лишь у 72 (56,6%) из 127 пациентов с положительным результатом выявления ДНК МБТ. Одновременно ЛУ-МБТ к рифампицину и изониазиду тестирована фенотипическими (методом последовательных разведений на ППС Левенштейна—Йенсена) и МГМ у 61 больного.

Совпадение результатов определения устойчивости к изониазиду отмечено у 53 (86,8%) больных, в 8 случаях дискордантность результатов: в 3 — устойчивость к изониазиду, определяемая фенотипически, при сохраненной чувствительности МГМ, и в 5 — чувствительность к изониазиду, определяемая фенотипически при регистрации устойчивости МГМ.

Совпадение результатов определения устойчивости к рифампицину отмечено у 54 (88,5%) больных, в 7 случаях — дискордантность результатов: в 5 — устойчивость к рифампицину, определяемая фенотипически при сохраненной чувствительности МГМ, и в 2 — к рифампицину, определяемая фенотипически, при регистрации устойчивости МГМ.

Полученные данные согласуются с результатами большинства исследований, посвященных дискордантности результатов различных методов определения ЛУ-МБТ, которые показывают невысокую частоту расхождения результатов ТЛЧ по отношению к изониазиду и рифампицину. Однако, по данным литературы, чаще ложноотрицательные результаты ТЛЧ к рифампицину встречаются при использовании фенотипических методов, а к изониазиду — МГМ [25—28].

Заключение

Чувствительность ЛМ для выявления КУМ у больных ВИЧ-и/ТБ оказалась ниже, чем у больных ТБ (32,8 и 24,2%; $p < 0,05$). Чувствительность посевов на ППС для выявления МБТ сопоставима у больных ТБ вне зависимости от статуса по ВИЧ (57,1% у больных ВИЧ-и/ТБ и 60,7% у больных ТБ; $p > 0,05$). Уровень МЛУ-МБТ среди впервые выявленных больных с сочетанной инфекцией ВИЧ-и/ТБ оказался достоверно выше, чем среди больных с негативным статусом по ВИЧ (60,2 и 41,6% соответственно; $p < 0,05$). Доля совпадений определения устойчивости МБТ к рифампицину (как наиболее клинически значимому препарату при выборе тактики лечения) между фенотипическим методом посева на ППС Левенштейна—Йенсена и МГМ у больных ВИЧ-и/ТБ составила 88,5%.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO End TB strategy. WHO. Published 2015. Available at: http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/ Accessed May 31, 2017
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2016*; 2016. doi:ISBN 978 92 4 156539 4. Accessed May 31, 2017. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
3. Kendall EA, Fojo AT, Dowdy DW. Expected effects of adopting a 9 month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a population modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2017;5(3):191-199. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30423-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30423-4)
4. Aung KJM, Van Deun A, Declercq E, et al. Successful «9-month Bangladesh regimen» for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014; 18(10):1180-1187. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0100>
5. Moodley R, Godec TR. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev*. 2016;25(139):29-35. <https://doi.org/10.1183/16000617.0080-2015>
6. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. *Geneva, Switz*. 2016. Accessed 31 May, 2017. Available at: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>
7. Campos PE, Suarez PG, Sanchez J, et al. Tuberculosis in HIV-Infected. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(12):1571-1578. <https://doi.org/10.3201/eid0912.020731>
8. Churchyard G.J., Corbett E.L., Kleinschmidt I., Mulder D., De Cock K.M. Drug-resistant tuberculosis in South African gold miners: Incidence and associated factors. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(5):433-440.
9. Mac-Arthur AJ, Gloyd S, Perdigo P, Noya A, Sacarlal J, Kreiss J. Characteristics of drug resistance and HIV among tuberculosis patients in Mozambique. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(10):894-902.
10. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: Analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(10):887-893.
11. Quy HT, Buu TN, Cobelens FGJ, Lan NTN, Lambregts CSB, Borgdorff MW. Drug resistance among smear-positive tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(2):160-166.
12. Mesfin YM, Hailemariam D, Biadglign S, Kibret KT, Glaziou P. Association between HIV/AIDS and Multi-Drug Resistance Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Shukla D, ed. *PLoS One*. 2014;9(1):e82235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082235>
13. Sahai J, Gallicano K, Swick L, et al. Reduced plasma concentrations of antituberculosis drugs in patients with HIV-infection. *Ann Intern Med*. 1997;127(4):289-293. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-127-4-199708150-00006>
14. Gurumurthy P, Ramachandran G, Kumar AKH, et al. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. *Society*. 2004;48(11):4473-4475. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.11.4473>
15. Sahai J, Gallicano K, Oliveras L, Khaliq S, Hawley-Foss N. Cations in the didanosine tablet reduce ciprofloxacin bioavailability. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;53(3):292-297.
16. Van Oosterhout JJ, Dzinjalimala FK, Dimba A, et al. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in HIV-positive and HIV-negative adults in Malawi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10):6175-6180. <https://doi.org/10.1128/AAC.01193-15>
17. Корецкая Н.М., Большакова И.А. Биологические свойства микобактерий у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных лиц с диссеминированным туберкулезом легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2012;4:62-66.
18. WHO. Multidrug and Extensively Drug-Resistant TB (M/XDR-TB): 2010 Global Report on Surveillance and Response.; 2010. Accessed May 31, 2017. Available at: http://www.who.int/tb/features_archive/m_xdrtb_facts/en/
19. Conaty SJ, Hayward AC, Story A, Glynn JR, Drobinewski FA, Watson JM. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance. *Epidemiol Infect*. 2004;132(6):1099-1108. <https://doi.org/10.1017/S0950268804002869>
20. ЦНИИ ОИЗ. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. Ссылка активна на 31.05.2017. Доступно по: <http://mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html> [TSNII OZ. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. Accessed 31 May, 2017. Available at: <http://mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html> (In Russ.)]
21. Пантелеев А.М. *Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией*: диссертация на соискание степени доктора медицинских наук. Санкт-петербург, 2012. Ссылка активна на 31.05.2017. <http://www.dissercat.com/content/patogenez-klinika-diagnostika-i-lechenie-tuberkuleza-u-bolnykh-vich-infektsiei> [Panteleev A. *Patogenez, klinika, diagnostika i lechenie tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiei*. [dissertation]. S-Petersburgh, 2012. Accessed May 31, 2017. Available at: <http://www.dissercat.com/content/patogenez-klinika-diagnostika-i-lechenie-tuberkuleza-u-bolnykh-vich-infektsiei> (In Russ.)]
22. Khanin A, Viktorova I, Kononchuk O. Primary drug resistance in HIV/tuberculosis patients in two large cities of Siberia. *Eur Respir J*. 2016;48(suppl.60). Accessed May 31, 2017. Available at: http://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/PA2765
23. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Буравцова Е.В. Сирица А.В. ВИЧ-инфекция: информ. бюл. №41. 2016:55. [Pokrovskii A, Ladnaya N, Buravtsova E, Siritsa A. VICH-infektsiya: inform.bul. 41. 2016:55 (In Russ.)].
24. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J*. 2013;42(1):156-168. <https://doi.org/10.1183/09031936.00134712>
25. Ahmad S, Mokaddas E, Al-Mutairi N, Eldeen HS, Mohammad S. Discordance across phenotypic and molecular methods for drug susceptibility testing of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in a low TB incidence country. *PLoS One*. 2016;11(4):1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153563>
26. Banu S, Rahman SMM, Khan MSR, et al. Discordance across several methods for drug susceptibility testing of drug-resistant mycobacterium tuberculosis isolates in a single laboratory. *J Clin Microbiol*. 2014;52(1):156-163. <https://doi.org/10.1128/JCM.02378-13>
27. Yakrus MA, Driscoll J, Lentz AJ, et al. Concordance between molecular and phenotypic testing of mycobacterium tuberculosis complex isolates for resistance to rifampin and isoniazid in the United States. *J Clin Microbiol*. 2014;52(6):1932-1937. <https://doi.org/10.1128/JCM.00417-14>
28. Van Deun A, Barrera L, Bastian I, et al. Mycobacterium tuberculosis strains with highly discordant rifampin susceptibility test results. *J Clin Microbiol*. 2009;47(11):3501-3506. <https://doi.org/10.1128/JCM.01209-09>

Поступила 12.06.17