

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-002.5-06:616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064]-078

Умбетова К.Т.¹, Синиchenkova К.Ю.¹, Арутюнова Д.Д.¹, Дарвина О.В.¹, Белая О.Ф.¹, Свиридова М.Б.¹,
Каншина Н.Н.¹, Убеева Е.А.¹, Волчкова Е.В.¹, Фролова О.П.², Пак С.Г.¹

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

¹ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», кафедра инфекционных болезней, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. И.М. Перельмана, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье рассмотрены современные методы диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и приведены дискуссионные обзорные данные о чувствительности и специфичности некоторых современных методов диагностики.

Ключевые слова: туберкулез; ВИЧ-инфекция; лабораторная диагностика.

Для цитирования: Умбетова К.Т., Синиchenkova К.Ю., Арутюнова Д.Д., Дарвина О.В., Белая О.Ф., Свиридова М.Б., Каншина Н.Н., Убеева Е.А., Волчкова Е.В., Фролова О.П., Пак С.Г. Проблемы и перспективы диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21 (5): 274-279. DOI: 10.17816/EID40938

Umbetova K.T., Sinichenkova K.Yu., Arutyunova D.D., Darvina O.V., Belaia O.F., Sviridova M.B., Kanshina N.N., Ubeeva E.A., Volchkova E.V., Frolova O.P. 2, Pak S.G.

PROBLEMS AND PROSPECTS OF THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, bld. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

The article concerns modern methods of the diagnosis of tuberculosis in patients with HIV infection and gives discussion data in questions of sensitivity and specificity of some modern diagnosis methods.

Key words: tuberculosis; HIV infection; laboratory diagnostics.

For citation: Umbetova K.T., Sinichenkova K.Yu., Arutyunova D.D., Darvina O.V., Belaia O.F., Sviridova M.B., Kanshina N.N., Ubeeva E.A., Volchkova E.V., Frolova O.P., Pak S.G. Problems and prospects of the tuberculosis diagnosis in patients with HIV infection. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)* 2016; 21 (5): 274-279. DOI: 10.17816/EID40938

For correspondence: Karina T. Umbetova, MD, PhD, D.Sci, professor of the Department of infectious diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, bld. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: karinasara@inbox.ru

Information about authors:

Umbetova K.T., <http://orcid.org/0000-0003-0902-9267>

Volchkova E.V., <http://orcid.org/0000-0003-4581-4510>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 09.08.2016

Accepted 30.09.2016

Введение

По данным многочисленных исследований, туберкулез (ТБ) – основное вторичное заболевание ВИЧ-инфекции [1], способное усугублять ее течение. Сочетание ТБ и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ) – эпидемически и социально значимая проблема [2], что и определяет актуальность ее изучения.

Для корреспонденции: Умбетова Карина Туракбаевна, доктор мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», e-mail: karinasara@inbox.ru

Среди больных ВИЧ-инфекцией растет число лиц, у которых ТБ развивается на поздних стадиях заболевания, что осложняет подбор антиретровирусной терапии. По данным ряда авторов [2, 3], увеличение числа ВИЧ-инфицированных может привести к росту случаев манифестных форм ТБ. Это подтверждают и статистические данные по уровню заболеваемости ТБ/ВИЧ в России (увеличение к 2015 г. в 59,4 раза по сравнению с 1999 г. – с 0,2 до 11 на 100 тыс. населения). По данным результатов персонифицированного мониторинга, все чаще регистрируют диссеминированные

и генерализованные формы ТБ [4]. Европейское региональное бюро ВОЗ относит Россию к числу стран с наиболее неблагоприятной ситуацией по ТБ/ВИЧ [2].

Хорошо известны последствия активизации *M. tuberculosis* и вследствие этого оказание отрицательного воздействия на течение ВИЧ-инфекции [5], т. е. при сочетанном заболевании у пациентов быстро нарастает репродукция вируса иммунодефицита, уменьшается число CD4⁺-лимфоцитов, повышается риск развития вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции, за счет чего сокращается продолжительность жизни больных.

Поскольку активный туберкулезный процесс может развиваться у пациентов и без ВИЧ-инфекции, интерпретация ТБ во всех случаях как оппортунистической инфекции, возникающей только при иммуносупрессии, – грубая диагностическая ошибка. В соответствии с Национальными рекомендациями [6], у больных ВИЧ-инфекцией с исходным количеством CD4⁺-лимфоцитов менее 350 клеток/мкл ТБ рассматривают в качестве вторичного заболевания, что служит основанием для установления поздней стадии ВИЧ-инфекции.

На фоне глубокого иммунодефицита интерпретировать результаты инструментальных и лабораторных методов исследования может быть крайне затруднительно, поэтому для своевременного выявления ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией необходима разработка особого подхода и оптимального алгоритма диагностики ТБ в зависимости от иммунного статуса [7].

Выявление туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией

Согласно Федеральному закону № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 18 июня 2001 г., массовое ежегодное обследование населения для активного выявления ТБ у взрослых проводят с помощью флюорографии, а у детей – с применением туберкулинодиагностики. Таким образом, рентгенологическое исследование органов дыхания – наиболее важный метод своевременного выявления активного ТБ. От этого зависит как своевременность получения противотуберкулезной терапии и, следовательно, прогноз лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, так и прекращение распространения в окружающую среду больными ТБ возбудителя, передаваемого воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями.

Известно, что иммуносупрессия препятствует формированию типичной туберкулезной гранулемы. По мере снижения числа CD4⁺-лимфоцитов у больных ВИЧ-инфекцией изменения на рентгенограмме легких часто становятся нехарактерными для ТБ, например появляется пневмониеподобная клиническая картина [8]. Более того,

рентгенограмма органов грудной клетки может быть в норме даже при активном ТБ [9]. Основные клиничко-рентгенологические различия в картине ТБ появляются у пациентов с ВИЧ-инфекцией при снижении количества CD4⁺-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, когда ТБ выявляют при обращении за медицинской помощью в связи с развитием тяжелой клинической картины [9]. При дифференциальной диагностике нетипично протекающего ТБ следует учитывать наличие поражения внутригрудных лимфатических узлов на фоне стертой клинической картины и ложноотрицательных реакций на иммунодиагностические кожные пробы, поэтому высокую диагностическую значимость приобретают методы компьютерной томографии (КТ) и томосинтеза [5].

Метод томосинтеза дешевле, чем КТ, однако имеет более высокую чувствительность, позволяющую рассматривать его в качестве скрининга, что могло бы помочь избежать поздней диагностики и генерализации ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией [10].

В качестве скрининга детского населения для обнаружения инфицированности микобактериями туберкулеза (МБТ) все еще широко применяют туберкулинодиагностику. Ответная реакция на туберкулин при иммуносупрессии обычно оказывается сниженной, поэтому на поздних стадиях ВИЧ-инфекции она имеет ограниченную диагностическую значимость. Результаты отдельных исследований подтверждают этот факт. В частности среди детей с ВИЧ-инфекцией результаты туберкулинодиагностики давали большее число ложноотрицательных результатов по сравнению с результатами тестов, проведенных у детей без ВИЧ-инфекции [11].

Оптимизация иммунологической диагностики с целью выявления туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Одно из направлений оптимизации диагностики ТБ – использование антигенов МБТ, которые отсутствуют в вакцинном штамме *M. bovis BCG*. Это позволяет избежать перекрестной реакции с БЦЖ или комплексом *M. avium-intracellulare*. Такой подход должен обеспечить высокие чувствительность и специфичность при минимальной частоте избыточно выраженных реакций на тест. На основании этой методики российскими учеными был разработан туберкулезный рекомбинантный аллерген – диаскинтест (ДСТ) [12].

В ноябре 2001 г. CDC официально одобрило применение ДСТ для диагностики ТБ у взрослых с нормальным иммунитетом, однако ДСТ еще не получил широкого распространения у детей с ВИЧ-инфекцией [5]. Исследования, проведенные за последнее время с целью оценки чувствительности ДСТ, свидетельствуют о том, что случаи

активного ТБ у детей остаются невыявленными этим тестом в 51,2% случаев, а пробой Манту – в 44,4% [11].

На основе антигенов МБТ ESAT-6 и CFP-10 «работает» не только кожный (*in vivo*) ДСТ, но и еще два *in vitro* диагностикума, широко применяемых в клинической практике за рубежом: квантифероновый тест (QuantiFERON-TB Gold test, компания Cellestis, Карнеги, Австралия) и тест T-SPOT.TB (компания Oxford Immunotec, Оксфорд, Соединенное Королевство). Действие данных тестов IGRA (Interferon- γ release assays) основано на определении продукции гамма-интерферона Т-лимфоцитами *in vitro*, высвобождаемого под воздействием антигенов МБТ ESAT-6 и CFP-10, что отличает их по антигенному составу от туберкулина [13].

В зарубежных научных обзорах имеются отдельные публикации о сниженной чувствительности ДСТ и тестов IGRA как у пациентов с ВИЧ-инфекцией, так и с системными воспалительными заболеваниями на фоне иммуносупрессивной терапии [14].

В России изучена чувствительность ДСТ и T-SPOT.TB у больных ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Последний оказался более информативным в условиях иммунодефицита, хотя его чувствительность находится в прямой зависимости от степени снижения иммунитета. При уровне до 50 клеток/мкл положительная реакция была зарегистрирована только у 9,1% больных ТБ, а при уровне 50–99 – у 74,1% [15].

Тесты QuantiFERON-TB и T-SPOT.TB обладают высокой специфичностью (96 и 93% соответственно) [16], однако для их применения имеются некоторые ограничения. В основе этих тестов лежит определение напряженности иммунитета [17], поэтому они не позволяют выявлять лиц, инфицированных МБТ, которых относят к группе максимального риска развития ТБ в условиях иммунодефицита и которым необходимо назначение химиопрофилактики для предупреждения развития активного ТБ.

Результативность тестов IGRA для диагностики латентно протекающего ТБ у взрослых и детей с ВИЧ-инфекцией еще предстоит уточнить в процессе проведения более масштабных исследований. Имеются лишь отдельные данные из Сенегала, Южной Африки и Замбии о том, что эти тесты теряют чувствительность по мере уменьшения числа CD4⁺-лимфоцитов [18, 19].

Согласно рекомендациям ВОЗ, диагностический метод, применяемый в качестве «золотого стандарта» для скрининга на наличие латентно протекающего ТБ, должен быть малозатратным, быстрым, биологически безопасным, иметь высокие специфичность (более 95%) и чувствитель-

ность (более 80%). На данный момент, к сожалению, не представляется возможным выделить метод, полностью отвечающий всем этим критериям, в частности, из-за трудности диагностики при ТБ/ВИЧ.

Выявление микобактерий туберкулеза бактериологическими и молекулярно-генетическими методами

На этапе постановки клинического диагноза в стационаре необходимо обнаружение возбудителей МБТ для подтверждения этиологии заболевания и чувствительности их к противотуберкулезным препаратам. Анализ мокроты методами микроскопии и посева на питательные среды по-прежнему остается «золотым стандартом». Однако известные недостатки даже культурального метода, например связанные с длительностью культивирования МБТ. На данный момент существуют альтернативные методы выявления МБТ, такие как высокочувствительный ручной метод MODS (Microscopic-Observation Drug-Susceptibility Technique) [20]. Метод прошел тестирование в порядке научного эксперимента в странах с высоким уровнем распространенности ВИЧ-инфекции – Бразилии, Гондурасе и Эфиопии [21], однако вопрос чувствительности метода при олигобациллярности остается открытым.

Коммерческая система BACTEC MGIT 960 («Becton Dickinson») и MB/BacT («Organon Teknika») также демонстрирует более высокую и быструю высеваемость МБТ, например около на 15% по сравнению со средой Левенштейна–Йенсена, что является полезным преимуществом при использовании системы у пациентов с олигобациллярностью [22].

Не менее важная задача для определения тактики лечения пациента – выделение МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), в том числе к двум основным противотуберкулезным препаратам: рифампицину и изониазиду. В настоящее время ВОЗ рекомендует использовать картриджную технологию GeneXpert MTB/RIF, выполняемую непосредственно из нативной мокроты и позволяющую менее чем за 2 ч определить устойчивость МБТ как минимум к рифампицину [23]. Однако из-за высокой стоимости тестов, необходимости сложной лабораторной инфраструктуры и подготовленного персонала их использование во многих учреждениях ограничено.

В 2012 г. были доложены результаты оценки чувствительности теста Gene Xpert MTB/RIF. Была подчеркнута необходимость индуцирования мокроты перед проведением теста Gene Xpert MTB//RIF, так как чувствительность метода у пациентов с ВИЧ-инфекцией, особенно при дефиците мокроты и низком уровне CD4⁺-лимфоцитов, не позволяет выявить всех больных ТБ [24]. Как известно,

по мере уменьшения числа CD4⁺-лимфоцитов у больных ТБ/ВИЧ частота бактериовыделения снижается до 9% [9].

Помимо вышеперечисленных методов диагностики, чувствительность которых существенно снижается у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, перспективными могут оказаться исследования, основанные на обнаружении непосредственно антигена МБТ.

LAM-ELISA – это метод лабораторной диагностики ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, основанный на обнаружении липоарабиноманнана (LAM-антигена) клеточной стенки МБТ в моче. Чувствительность теста возрастает по мере уменьшения числа CD4⁺-лимфоцитов: при числе менее 50 клеток/мкл она составляет 67%. Чем более выражен иммунодефицит, тем чаще имеет место гематогенная диссеминация МБТ и, как следствие, фильтрация поверхностного LAM-антигена МБТ в мочу, что может найти широкое применение для диагностики диссеминированного ТБ в условиях глубокого иммунодефицита [25].

Исследователи из университета Кейптауна представили предварительные данные сравнения информативности результатов микроскопии мазка мокроты, теста LAM-ELISA и Xpert MTB/RIF-теста у больных ТБ/ВИЧ. Для пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов менее 50 клеток/мкл чувствительность сочетанного использования теста LAM-ELISA и микроскопии мазка существенно не отличалась от показателей при использовании дорогостоящего метода Xpert MTB/RIF [26]. Было отмечено, что количество LAM-антигена пропорционально числу МБТ в мокроте, что может свидетельствовать в пользу применения метода LAM-ELISA и для контроля эффективности лечения ТБ [27].

Однако из-за низкой чувствительности метода LAM-ELISA при использовании необработанных неконцентрированных образцов мочи, а также за счет перекрестного реагирования с микрофлорой ротовой полости при обнаружении МБТ в мокроте метод оказался неприемлемым для скрининговых обследований [25, 28, 29].

Инвазивные методы обследования при туберкулезе органов дыхания

Снижение вероятности выявления МБТ в мокроте в клинической практике и расширение дифференциально-диагностического ряда за счет других вторичных заболеваний при диагностике ТБ органов дыхания можно компенсировать проведением бронхоскопии с получением бронхоальвеолярного смыва, а также биопсией лимфатических узлов, вовлеченных в патологический процесс. К проведению биопсии лимфатических узлов у пациентов с ВИЧ-инфекцией существуют определенные показания, и задача клинициста не

только вовремя заподозрить развитие активного ТБ, но и верифицировать этиологию заболевания для перевода пациента во фтизиатрическое отделение, где будет проведена сочетанная адекватная этиотропная терапия.

Заключение

Изменение патогенеза ТБ в условиях глубокого иммунодефицита на поздних стадиях ВИЧ-инфекции требует новых подходов к его профилактике, выявлению и дифференциальной диагностике.

В связи с тем что клинические проявления ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции появляются раньше, чем изменения регистрируют при лучевой диагностике, особое значение приобретает информирование пациентов с ВИЧ-инфекцией о необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью в центры по профилактике и борьбе со СПИДом при появлении симптомов интоксикации. Пациентам, инфицированным МБТ, в показанных случаях следует проводить химиопрофилактику, которую можно назначать только при контроле регулярности приема лекарственных препаратов.

Скрининговое обследование лучевыми методами, а у детей – в сочетании с туберкулинодиагностикой, несомненно, сохраняет свою актуальность, но только у лиц без глубокого иммунодефицита.

Важно учитывать, что иммунологические методы, обычно применяемые для диагностики ТБ, у пациентов с ВИЧ-инфекцией по мере прогрессирования иммунодефицита утрачивают свою значимость. Изменение форм ТБ в условиях глубокого иммунодефицита, приводящее к резкому снижению выделения МБТ из мокроты, делает традиционные методы бактериологической диагностики также менее информативными.

По данным ВОЗ, генотипические методы обладают значительными преимуществами с точки зрения расширения объемов, предусмотренных программой ведения и контроля случаев МЛУ-ТБ, обеспечивая более быструю диагностику [29].

Защита населения от распространения ТБ, а также вовремя начатая контролируемая противотуберкулезная терапия будут препятствовать распространению возбудителей МЛУ-ТБ [30, 31].

Все вышеизложенное важно учитывать при организации и осуществлении выявления и диагностики ТБ у больных ВИЧ-инфекцией.

Для оптимизации выявления и своевременного начала лечения ТБ требуется разработка четких рекомендаций по дифференциальной диагностике ТБ с другими вторичными заболеваниями ВИЧ-инфекции.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровская А.В. *Продолжительность течения инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека, и влияющие на нее факторы*: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2011.
2. Зими́на В.Н. *Совершенствование диагностики и эффективности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии*: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2012.
3. Мордык А.В., Пузырева С.В., Ситникова О.Г., Иванова А.В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 год. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2014; 2 (6): 106–9.
4. Фролова О.П., Щукина И.В., Новоселова О. А., Стаханов В.А., Казенный А.Б. Подходы к усовершенствованию противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией и критерии ее оценки. *Вестник РГМУ*. 2016; (1): 79–83.
5. Клевно Н.И. *Туберкулез у детей, больных ВИЧ-инфекцией (распространенность, особенности клинических проявлений, диагностика, лечение, профилактика)*: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2015.
6. Васильева И.А., Покровский В.В., Аксенова В.А., Марьяндышев А.О., Эргешов А.Э., Черноусова Л.Н. и др. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией*. М.; 2014.
7. Барлетт Дж., Редфилд Р., Фам П., Мазус А.И. *Клинические аспекты ВИЧ-инфекции*. М.; 2013.
8. Мазус А.И., Каминский Г.Д., Зими́на В.Н., Бессараб Т.П., Пронин А.Ю., Цыганова Е.В. и др. *Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых*. М.; 2014.
9. Фролова О.П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические и эпидемиологические аспекты. *Проблемы туберкулеза*. 2002; (6): 30–3.
10. Климов Г.В. *Особенности лучевой диагностики туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции*: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2015.
11. Клевно Н.И. Чувствительность кожных тестов при туберкулезе у детей с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; (7): 37–40.
12. Слогоцкая Л.И., Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Кудлай Д.А. и др. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией. *Пульмонология*. 2011; (1): 60–4.
13. Sunny H. Wong, Qinyan Gao, Kelvin K. F. Tsoi, William K K Wu, Lai-shan Tam, Nelson Lee et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2016; 71 (1): 64–72.
14. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149 (3): 177–84.
15. Ванеева Т.В., Куликовская Н.В., Краснова М.А., Бондаренко Г.В., Рыманова И.В., Собкин А.Л., Сафонова С.Г. Результаты применения иммунологических методов диагностики туберкулеза *in vivo* и *in vitro* у больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и социально значимые инфекции*. 2016; (2): 66–71.
16. Mack U., Migliori G.B., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TB-NET consensus statement. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 956–73.
17. Karam F., Mbow F., Fletcher H. et al. Sensitivity of IFN γ release assay to detect latent tuberculosis infection is retained in HIV-infected patients but dependent on HIV/AIDS progression. *PLoS One*. 2008; 3 (1): e1441.
18. Mandalakas A.M., Hesselting A.C., Chegou N.N. et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12 (4): 417–23.
19. Shiferaw G., Woldeamanuel Y., Gebeyehu M. et al. Evaluation of microscopic observation drug susceptibility assay for detection of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45 (4): 1093–7.
20. Arias M., Mello F.C., Pavon A. et al. Clinical evaluation of the microscopic-observation drug-susceptibility assay for detection of tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 (5): 674–80.
21. Возякова Т.Р., Стебловская О.Е., Максимова В.Н., Еленкина Ж.В., Афанасьева Л.В. Метод ускоренной диагностики. *Журнал здравоохранения Чувашии*. 2010; (2): 12–4.
22. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя*. М.; 2014.
23. Mupfumi L., Mason P., Zinyowera S., Mutetwa R. The value of universal TB screening with Gene Xpert MTB/RIF in pre-ART patients in Harare. *Session XIX International AIDS Conference*. Washington, USA. 2012.
24. Семен С.Л., Ибикунле А.А., Кравченко А.В., Зими́на В.Н. Выявление LAM-антигена в моче – быстрый метод диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. *Инфекционные болезни*. 2014; (2): 12–4.
25. Smart T. New laboratory tests to enhance TB diagnosis: Microscopy, LAM and Xpert MTB/RIF used as a drug resistance test. *HATIP*. 2012; 193: 11.
26. Boehme C., Molokova E., Minjic F. et al. Detection of mycobacterial lipoarabinomannan with an antigen capture ELISA in unprocessed urine of Tanzanian patients with suspected tuberculosis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2005; 12 (99): 893–900.
27. Dheda K., Davids V., Lenders L. et al. Clinical utility of a commercial LAM-ELISA assay for TB diagnosis in HIV-Infected patients using urine and sputum samples. *PLoS ONE*. 2010; 3 (5): 1–8.
28. Patel V.B., Bhigjee A.I., Paruk H.F. et al. Utility of a novel lipoarabinomannan assay for the diagnosis of tuberculous meningitis in a resource-poor high-HIV prevalence setting. *Cerebrospinal. Fluid. Res.* 2009; (2): 6–13.
29. *Руководство по внедрению диагностического теста Xpert MTB/RIF Технические и операционные рекомендации; вопросы практического применения*. Женева, Швейцария, Всемирная организация здравоохранения, 2014.
30. Cox H.S., McDermid C., Azevedo V. et al. Epidemic levels of drug resistant tuberculosis (MDR and XDR-TB) in a high HIV prevalence setting in Khayelitsha, South Africa. *PLoS One*. 2010; 5 (11): e13 901.
31. Dubrovina I., Miskinis K., Lyepshina S. et al. Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12 (7): 756–62.

REFERENCES

1. Pokrovskaya A.V. *The duration of the course of infection caused by the human immunodeficiency virus and influencing factors on it*: Diss. Moscow; 2011. (in Russian)
2. Zimina V.N. *Improving the efficiency of diagnosis and treatment of tuberculosis in HIV-infected patients with varying degrees of immunosuppression*: Diss. Moscow; 2012. (in Russian)
3. Mordyk A.V., Puzyreva S.V., Sitnikova O.G., Ivanova A.V. Tuberculosis in combination with HIV infection in the Omsk region in the period from 2008 to 2012. *VICH-infektsiya i immunosupressiya*. 2014; 2 (6): 106–9. (in Russian)
4. Frolova O.P., Shchukina I.V., Novoselova O.A., Stakhanov V.A., Kazenny A.B. Approaches to improve antituberculosis care to HIV patients and its evaluation criteria. *Vestnik RGMU*. 2016; (1): 79–83. (in Russian)
5. Klevno N.I. *Tuberculosis in children with HIV infection (prevalence, peculiarities of clinical manifestations, diagnosis, treatment, prevention)*: Diss. Moscow; 2015.

6. Vasil'eva I.A., Pokrovskiy V.V., Aksenova V.A., Maryandyshev A.O. et al. *Federal clinical recommendations for the diagnosis and treatment of tuberculosis in HIV-infected patients*. Moscow; 2014. (in Russian)
7. Barlett Dzh., Redfield R., Farm P., Mazus A.I. *Clinical Aspects of HIV-infection*. Moscow; 2013. (in Russian)
8. Mazus A.I., Kaminskiy G.D., Zimina V.N., Bessarab T.P. et al. *National Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of HIV-infection in Adults*. Moscow; 2014. (in Russian)
9. Frolova O.P. Tuberculosis in HIV-infection patients: clinical, morphological and epidemiological aspects. *Problemy tuberkuleza*. 2002; (6): 30–3. (in Russian)
10. Klimov G.V. *Peculiarities of radiation diagnosis of tuberculosis in the late stages of HIV infection*: Diss. Moscow; 2015. (in Russian)
11. Klevno N.I. The sensitivity of skin tests in tuberculosis in HIV children. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; (7): 37–40. (in Russian)
12. Slogotskaya L.I., Litvinov V.I., Sel'tsovskiy P.P. et al. The use of skin test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) for the diagnosis of tuberculosis infection in HIV infection patients. *Pul'monologiya*. 2011; (1): 60–4. (in Russian)
13. Sunny H. Wong, Qinyan Gao, Kelvin K. F. Tsoi, William K. K. Wu, Lai-shan Tam, Nelson Lee et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2016; 71 (1): 64–72.
14. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149 (3): 177–84.
15. Vaneeva T.V., Kulikovskaya N.V., Krasnova M.A. et al. The results of the use of immunological methods of tuberculosis diagnosis in vivo and in vitro in HIV infection patients. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye infektsii*. 2016; (2): 66–71. (in Russian)
16. Mack U., Migliori G.B., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TB-NET consensus statement. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 956–73.
17. Karam F., Mbow F., Fletcher H. et al. Sensitivity of IFN γ release assay to detect latent tuberculosis infection is retained in HIV-infected patients but dependent on HIV/AIDS progression. *PLoS One*. 2008; 3 (1): e1441.
18. Mandalakas A.M., Hesselink A.C., Chegou N.N. et al. High level of discordant IGRA results in HIVinfected adults and children. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12 (4): 417–23.
19. Shiferaw G., Woldeamanuel Y., Gebeyehu M. et al. Evaluation of microscopic observation drug susceptibility assay for detection of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45 (4): 1093–7.
20. Arias M., Mello F.C., Pavon A. et al. Clinical evaluation of the microscopic-observation drug-susceptibility assay for detection of tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 (5): 674–80.
21. Vozyakova T.R., Steblovskaia O.E., Maksimova V.N. et al. The method of rapid diagnosis. *Zhurnal Zdravookhranenie Chuvashii*. 2010; (2): 12–4. (in Russian)
22. *Federal clinical recommendations in diagnosis and treatment of tuberculosis of respiratory organs with multiple and extensive drug-resistant*. Moscow; 2014. (in Russian)
23. Mupfumi L., Mason P., Zinyowera S., Mutetwa R. The value of universal TB screening with Gene Xpert MTB/RIF in pre-ART patients in Harare. *Session XIX International AIDS Conference*. Washington, USA. 2012.
24. Semen S.L., Ibikunle A.A., Kravchenko A.V., Zimina V.N. Detection of LAM-antigen in urine – a quick method of diagnosis of tuberculosis in patients with HIV infection. *Infektsionnye bolezni*. 2014; (2): 12–4. (in Russian)
25. Smart T. New laboratory tests to enhance TB diagnosis: Microscopy, LAM and Xpert MTB/RIF used as a drug resistance test. *HATIP*. 2012; 193: 11.
26. Boehmea C., Molokovab E., Minjac F. et al. Detection of mycobacterial lipoarabinomannan with an antigen capture ELISA in unprocessed urine of Tanzanian patients with suspected tuberculosis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2005; 12 (99): 893–900.
27. Dheda K., Davids V., Lenders L. et al. Clinical utility of a commercial LAM-ELISA assay for TB diagnosis in HIV-Infected patients using urine and sputum samples. *PLoS ONE*. 2010; 3 (5): 1–8.
28. Patel V.B., Bhigjee A.I., Paruk H.F. et al. Utility of a novel lipoarabinomannan assay for the diagnosis of tuberculous meningitis in a resource-poor high-HIV prevalence setting. *Cerebrospinal. Fluid. Res.* 2009; (2): 6–13.
29. *Manual in the implementation of diagnosis test of Xpert MTB/RIF. Technical and operation recommendations; questions of practical use*. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2014. (in Russian)
30. Cox H.S., McDermid C., Azevedo V. et al. Epidemic levels of drug resistant tuberculosis (MDR and XDR-TB) in a high HIV prevalence setting in Khayelitsha, South Africa. *PLoS One*. 2010; 5 (11): e13 901.
31. Dubrovina I., Miskinis K., Lyepshina S. et al. Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12 (7): 756–62.

Поступила 09.08.2016

Принята в печать 30.08.2016

Сведения об авторах

Синиченкова Ксения Юрьевна, студентка 5-го курса лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; **Арутюнова Дарья Дмитриевна**, ассистент каф. инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; **Дарвина Ольга Валерьевна**, канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; **Белая Ольга Федоровна**, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; **Свиридова М.Б.**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; **Канишина Нина Николаевна**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; **Убеева Елена Александровна**, интерн кафедры проф. болезней им. Е.М. Тареева; **Волчкова Елена Васильевна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; **Фролова Ольга Петровна**, доктор мед. наук, проф. каф. фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. И.М. Перельмана ЛФ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; **Пак Сергей Григорьевич**, чл.-корр. РАН доктор мед. наук, проф., Почетный зав. каф. инфекционных болезней МПФ.