

КОМПЛЕКСНАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

М.А. Краснова, Т.В. Ванеева, М.В. Макарова, А.И. Исакова, С.Г. Сафонова
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»

COMPLEX LABORATORY DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED PATIENS

M.A. Krasnova, T.V. Vaneeva, M.V. Makarova, A.I. Isakova, S.G. Safonova

В работе представлен протокол комплексного исследования диагностического материала от больных ВИЧ-инфекцией с целью ускоренной эффективной диагностики латентной туберкулезной инфекции, туберкулеза, микобактериозов и определения лекарственной устойчивости возбудителя бактериологическими, молекулярно-генетическими методами. Апробированы и внедрены в практику порядок обследования больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом и подозрением на туберкулез в стационарах МНПЦБТ и порядок обследования больных ВИЧ-инфекцией в кабинетах противотуберкулезной помощи в филиалах МНПЦБТ.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, ВИЧ-инфекция, нетуберкулезные микобактерии, интерферон-гамма, бактериологические, молекулярно-генетические и иммунологические методы

Введение

Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией остается важной проблемой здравоохранения в Российской Федерации и во всем мире. Туберкулез – наиболее частая из всех возможных вторичных инфекций у больных ВИЧ-инфекцией. Это связано со специфическим иммунопатологическим воздействием ВИЧ на CD4+ клетки и активацией как эндогенной, так и экзогенной реинфекции микобактерий туберкулеза (МБТ). В то же время туберкулез ведет к прогрессированию ВИЧ-инфекции за счет усиления репликации вируса в ответ на иммунопатологические изменения, связанные с микобактериальной инфекцией. Коинфекция ВИЧ/ТБ, особенно в случаях диссеминированных и внелегочных форм туберкулеза, значительно повышает риск неблагоприятного исхода заболевания. Осложняет течение и исход заболевания у этой группы больных также и прослеживаемая во всем мире тенденция роста выявления штаммов МБТ с признаками множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ, ШЛУ).

В целом благоприятный прогноз для больных сочетанной инфекцией зависит от стадии ВИЧ-инфекции, на которой произошло присоединение туберкулеза, его ускоренной диагностики и определения лекарственной чувствительности МБТ,

We worked out a protocol of a complex investigation of diagnostic material obtained from HIV-infected patients for the purpose of accelerate and effective diagnostics of latent infection of tuberculosis, active tuberculosis, mycobacteriosis moreover, drug susceptibility testing of causative agent by bacteriological and molecular-genetic methods.

We tested and instilled an algorithm of investigation of HIV-infected patients with TB and TB suspected individuals in MSCAC clinics and filial agencies.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis, HIV-infection, non-tuberculosis mycobacteria, INF- γ , bacteriological, molecular-genetic and immunological methods*

что позволяет начать адекватную химиотерапию. Наиболее сложна верификация туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией 4Б, 4В и 5 стадии, когда усугубляется иммуносупрессия и исчезают формы туберкулеза с продуктивными тканевыми реакциями. Значительно реже встречаются полости распада в легочной ткани, рентгенологические изменения приобретают нехарактерную для туберкулеза локализацию, в некоторых случаях диссеминация рентгенологически не определяется, а выявляется лишь внутригрудная лимфоаденопатия. При этом бактериологическое подтверждение туберкулезной этиологии процесса (при наличии мокроты) можно получить приблизительно в одной трети случаев.

Все вышеизложенное существенно затрудняет как клиническую, так и лабораторную диагностику туберкулеза и микобактериозов и создает проблему своевременного назначения адекватного лечения, что особенно важно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда в условиях иммунодефицита возрастает риск развития генерализованных форм туберкулеза [4, 6, 7, 8, 9].

В Российской Федерации на фоне стабилизации ситуации по заболеваемости туберкулезом показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией неуклонно растет год от года, так с 2010 по 2014 год он увеличился с 44 до 63,4 на 100 тыс. населения,

растет показатель смертности таких больных. Отмечены также ежегодный прирост новых случаев коинфекции ВИЧ/ТБ и увеличение заболеваемости туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией. Анализ эпидемических показателей позволяет прогнозировать, что через пять лет больные туберкулезом могут быть представлены преимущественно больными ВИЧ-инфекцией [5].

В данной ситуации становится ясным, что туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в идеале необходимо диагностировать как можно раньше, ведь микобактериальную инфекцию у таких больных легче предотвратить, нежели лечить запущенный генерализованный процесс. Для решения этой проблемы необходимо разработать комплексный подход к рутинной лабораторной диагностике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования

Разработать протокол лабораторной диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы исследования

В целях совершенствования диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией разработан порядок, регламентирующий сроки и кратность обследования в стационарах и кабинетах противотуберкулезной помощи (в данном приказе на примере филиалов МНПЦ борьбы с туберкулезом) с использованием различных микробиологических и молекулярно-генетических методов в зависимости от вида диагностического материала. Данный порядок утвержден директором МНПЦ борьбы с туберкулезом приказами №№ 13 и 14 от 13.01.2014 г. и определяет группы больных ВИЧ-инфекцией, нуждающиеся в ускоренной диагностике, а именно:

1. Больные ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулез.
2. Впервые выявленные больные туберкулезом до начала лечения.
3. Больные с рецидивом заболевания до начала лечения (при отсутствии результатов обследования).

Исходя из порядка обследования больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулез, с впервые выявленным туберкулезом или рецидивом заболевания, с января 2013 г. по август 2014 г. в централизованной бактериологической лаборатории МНПЦ борьбы с туберкулезом обследовано 229 больных ВИЧ-инфекцией. При ретроспективном анализе данных учетной формы № 8-ТБ обследованные были распределены на группы: впервые выявленный туберкулез (IA группа диспансерного наблюдения) – 82 чел., рецидив туберкулеза (IB группа) – 10 чел. и больные с хроническим течением туберкулеза (II группа) – 137 чел.

У этих больных применен комплекс методов, направленных на лабораторную диагностику туберкулеза, включающий как

ускоренные, так и классические методы, и подходы:

1. Микробиологические методы.
 - 1.1. Предпосевная обработка диагностического материала, для получения осадка (далее – диагностический осадок).
 - 1.2. Люминесцентная микроскопия (ЛЮМ) осадка диагностического материала.
 - 1.3. Посев в пробирки MGIT с жидкой средой *Middlebrook 7H9* с последующей инкубацией в автоматизированном анализаторе BACTEC™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson, США).
 - 1.4. Посев на плотную среду Левенштейна-Йенсена или Финн-II.
 - 1.5. Световая микроскопия мазка, приготовленного из осадка и/или выделенной культуры микобактерий с окраской по Цилю-Нельсену.
 - 1.6. Дифференциация *M. tuberculosis complex* от нетуберкулезных микобактерий с помощью иммунохроматографического ID-теста (Standard Diagnostics, Южная Корея).
 - 1.7. Определение лекарственной чувствительности выделенной культуры *M. tuberculosis complex* к противотуберкулезным препаратам I ряда на жидкой среде *Middlebrook 7H9* с последующей инкубацией в автоматизированном анализаторе BACTEC™ MGIT™ 960.
 - 1.8. Определение лекарственной чувствительности выделенной культуры *M. tuberculosis complex* к противотуберкулезным препаратам резервного ряда на жидкой среде *Middlebrook 7H9* и на плотной среде Левенштейна-Йенсена.
 - 1.9. Видовая идентификация нетуберкулезных микобактерий с использованием культуральных и биохимических тестов. Рассев на плотную агаровую среду *Middlebrook 7H10* для контроля чистоты культуры (выявление присутствия нескольких видов микобактерий – смешанная культура).
 - 1.10. Определение лекарственной чувствительности выделенной культуры нетуберкулезных микобактерий к противотуберкулезным и другим антибактериальным препаратам методом серийных микроразведений в жидкой среде *Mueller-Hinton* на планшетах Sensititre SlowMyc для медленно растущих микобактерий и RapMyc для быстрорастущих микобактерий (TREK Diagnostic System, Великобритания).
2. Молекулярно-генетические методы.
 - 2.1. Исследование нативного диагностического материала или осадка обработанного диагностического материала с помощью картриджной тест-системы Xpert MTB/Rif в анализаторе GeneXpert (Cepheid, США) для одновременного выделения и выявления ДНК *M. tuberculosis complex*, а также определения генетических детерминант (мутаций), ответственных за лекарственную устойчивость к рифампицину.
 - 2.2. Выделение ДНК *M. tuberculosis complex* из осадка диагностического материала и культур микобактерий с использованием реагентов «М-Сорб-Туб» (ООО «НПФ СИНТОЛ», Россия) в роботизированной станции Freedom EVO (TECAN, Швейцария).

2.3. Определение лекарственной чувствительности (выявление мутаций) к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам в осадке диагностического материала и выделенной культуре *M.tuberculosis complex* с использованием тест-систем «ТБ-БИОЧИП» и «ТБ-БИОЧИП-2» (ООО «БИОЧИП», Россия).

2.4. Видовая идентификация культур нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) и/или осадка диагностического материала с помощью тест-систем GenoType Mycobacterium CM для основных видов микобактерий и GenoType Mycobacterium AS (Hain Lifescience, Германия) для редко встречающихся видов НТМБ.

3. Иммунологические методы.

3.1. Исследование венозной крови для количественного определения интерферон- γ -продуцирующих клеток с использованием набора реагентов T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Великобритания).

Результаты исследования и обсуждение

Исходя из представленного выше перечня современных трудоемких и дорогостоящих методов комплексной ускоренной диагностики туберкулеза и микобактериозов, становится очевидна необходимость разработки протокола лабораторно-диагностического обследования больных ВИЧ-инфекцией.

Необходимо отметить, что предложенное комплексное лабораторное обследование можно провести только в лабораториях специализированных противотуберкулезных учреждений, в условиях тесного взаимодействия структурных лабораторных подразделений или при централизации лабораторной службы. Примером такой централизации может служить организованная в МНПЦ борьбы с туберкулезом централизованная бактериологическая лаборатория (ЦБЛ), на базе которой проводят свои научные исследования в области микробиологии, молекулярной генетики и иммунологии сотрудники отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии.

Протокол комплексной лабораторной диагностики туберкулеза и микобактериоза включает в себя параллельное микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование диагностического материала и независимое от них иммунологическое исследование крови.

При клиническом подозрении на туберкулез или микобактериоз в ЦБЛ центра направляют биологический материал, который может быть представлен различными видами жидкостей и тканей, за исключением крови (она не входит в перечень биологических материалов, разрешенных для посева в автоматизированном анализаторе BACTEC™ MGIT™ 960).

На **первом этапе** исследования диагностический материал поступает в лабораторию для предпосевной обработки и получения осадка, который используют как для микробиологических, так и для молекулярно-генетических исследований.

На **втором этапе** в бактериологической лаборатории проводят *люминесцентную микроскопию* (ЛЮМ) полученного осадка для обнаружения кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) и предварительного заключения о возможности бактериовыделения. По сравнению с традиционной световой микроскопией (по Цилю-Нельсену) ЛЮМ позволяет обнаружить микробные тела в концентрации от 100 на 1 мл, что повышает чувствительность метода в 50 раз. Далее проводят *посев диагностического осадка на жидкую питательную среду* с использованием автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960. Одновременно с этим проводят *посев на плотную питательную среду* Левенштейн-Йенсена в качестве контроля (в соответствии с протоколом к BACTEC™ MGIT™ 960). Использование автоматизированной системы культивирования микобактерий сокращает время получения ответа с 10–12 недель до 30–42 дней (отрицательный результат посева). В то же время использование плотных питательных сред необходимо и регламентировано руководством к анализатору, так как в некоторых случаях положительный результат посева удастся получить лишь при классическом методе культивирования.

После проведения посева осадок диагностического материала передается в молекулярно-генетическое подразделение. Это дает возможность проведения микробиологического и молекулярно-генетического исследования из одной и той же пробы биологического материала, что повышает сопоставимость результатов, так как уменьшается риск перераспределения микробных тел, когда одновременно исследуется несколько проб. Начиная со второго этапа протокола микробиологические и молекулярные исследования проводятся параллельно.

В молекулярно-генетической лаборатории осадок диагностического материала исследуют *в тест-системе в формате картриджа Xpert MTB/Rif в анализаторе GeneXpert*. Оставшийся после проведения теста осадок хранят в холодильнике до получения результатов исследования. Картриджный формат теста позволяет одновременно и выделять ДНК, и проводить выявление рифампицин-устойчивых генотипов, используя метод ПЦР в реальном времени. Это делает возможным применение Xpert MTB/Rif для исследования нативного диагностического материала. В настоящее время метод ПЦР в реальном времени наиболее чувствительный, во многом благодаря оптической регистрации накопления продуктов ПЦР на протяжении всей реакции. Это же свойство дает возможность количественной, а для теста Xpert MTB/Rif – полуколичественной характеристики результата. Отдельно необходимо отметить, что в постановке Xpert MTB/Rif работа оператора с пробой практически сведена к нулю, что, с одной стороны, уменьшает погрешность исследования и риск контаминации как самой пробы, так и кросс-контаминации других образцов и помещений лаборатории, а с другой – сокращает время экспозиции

с инфицированным ВИЧ материалом. Преимуществом теста является и его скорость, результат исследования можно получить уже через 2,5 часа после начала теста.

В случае получения положительного полуколичественного ответа Xpert MTB/Rif, представленного следующими категориями: очень низкая, низкая, средняя и высокая концентрации ДНК *M. tuberculosis complex*, из хранящегося в холодильнике осадка диагностического материала выделяют ДНК *M. tuberculosis complex* в роботизированной станции Freedom EVO путем экстракции с помощью магнитных частиц. Это позволяет получить высокоочищенную ДНК, что снижает риск ингибции ПЦР, тем самым повышая чувствительность исследования. Далее проводится расширенное определение признаков лекарственной устойчивости выделенной ДНК *M. tuberculosis complex* к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам с помощью ПЦР-гибридизации на биочипах. В его основе – выявление наиболее часто встречающихся мутаций в генах-мишенях, приводящих к лекарственной устойчивости к вышеперечисленным препаратам, и сверхчувствительная детекция результата в виде визуализации с помощью программного обеспечения флуоресценции от ячеек биочипа, содержащих совершенные дуплексы между иммобилизованными в них контрольными зондами и продуктами ПЦР, полученными при исследовании ДНК из диагностического осадка *M. tuberculosis complex*. Этот этап занимает 72 часа. То есть исходя из данного протокола ответ о молекулярно-генетическом исследовании на туберкулез можно получить, начиная от 2,5 до 72 часов, с определением лекарственной чувствительности к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам [2, 3].

При выделении культуры микобактерий проводится световая микроскопия с окраской мазков по Цилю-Нельсену для подтверждения кислотоустойчивости культуры, определения морфологии микробных тел в мазке и определения способности культуры к косообразованию. Кроме микобактерий туберкулеза могут быть выделены и родственные микобактериям кислотоустойчивые микроорганизмы нокардии и родококки, которые морфологически не являются «палочками». Одним из косвенных признаков принадлежности к *M. tuberculosis complex* является способность к образованию корд-фактора (косообразование). Для более точного подтверждения туберкулезной этиологии культуры проводят иммунохроматографический тест с иммобилизованными на мембране специфичными в отношении МБТ антигенами и цветной реакции в случае положительного результата. В большинстве случаев этот тест позволяет дифференцировать *M. tuberculosis complex* и нетуберкулезные микобактерии.

При подтвержденной туберкулезной этиологии культуры ее передают на определение лекарственной чувствительности. Благодаря оснащению единой лабораторной информационной системой АЛИСА, врачи-бактериологи получают

информацию о проведенных молекулярно-генетических исследованиях пробы диагностического материала, из которой была выделена культура МБТ. При наличии множественной лекарственной устойчивости штамма МБТ, определенной с помощью биочипов, в культуре одновременно определяют лекарственную чувствительность к препаратам I и резервного ряда, что ускоряет получение результатов исследования в среднем до 24,5 дня. При положительных результатах биочипового исследования проводят определение лекарственной чувствительности только к препаратам I ряда с помощью ВАСТЕС™ MGIT™ 960. Применение данного метода сокращает сроки получения ответа о фенотипической лекарственной чувствительности культуры в среднем до 8,5 дня. При отрицательном результате молекулярно-генетического исследования либо при отсутствии результатов определения лекарственной чувствительности с помощью биочипов, из-за исходно низкой концентрации ДНК МБТ в диагностическом материале, выделенная культура передается в молекулярно-генетическое подразделение для исследования лекарственной чувствительности. Данный протокол позволяет получить результаты молекулярно-генетического определения лекарственной чувствительности культуры МБТ с помощью чиповой технологии за 48 часов. Тем самым удается, с одной стороны, ускорить бактериологическое определение лекарственной чувствительности, а с другой – увеличить результативность с помощью применения системы биочипов в случае получения отрицательного результата молекулярно-генетического исследования диагностического материала [3].

При подозрении на выделение культуры НТМБ в условиях бактериологической лаборатории проводят ее видовую идентификацию с помощью культуральных (оценка скорости роста, способности образовывать пигмент при различных температурах) и биохимических тестов (определение ферментной активности культуры). Так, очень важной является оценка чистоты культуры микобактерий для контроля смешанных культур и входящих в эти культуры видов. С этой целью проводят рассев на чашках с агаровой средой с последующей визуальной и микроскопической оценкой выросших колоний. Микробиологическая видовая идентификация может занимать до 1 месяца и более. Параллельно микробиологическим исследованиям проводят молекулярно-генетическую идентификацию с помощью тестов, в основе которых лежит ПЦР-гибридизация на стрипах. Это позволяет определять видовую принадлежность до 29 видов НТМБ и дифференцировать их от туберкулезного комплекса за 48 часов, включая этап выделения ДНК. В тоже время для больных ВИЧ-инфекцией эти микобактерии представляют большую угрозу, нежели для иммунокомпетентного пациента. При этом их раннее выявление в диагностическом материале является очень важным для врача-клинициста в предотвращении распространения и генерализации процесса,

Таблица. Результаты лабораторных исследований диагностического материала различных групп больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез

Результаты лабораторных исследований	Больные коинфекцией ВИЧ/туберкулез (n = 229):					
	впервые выявленный туберкулез (n = 82)		рецидив туберкулеза (n = 10)		хроническое течение туберкулеза (n = 137)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Положительный результат люминесцентной микроскопии	23	28,0	3	30,0	35	25,5
Положительный результат посева на МБТ	30	36,6	4	40,0	35	25,5
Микробная контаминация посева	4	4,9	2	20,0	6	4,4
Положительный результат посева на НТМБ (<i>M. avium</i>)	5	6,1	–	–	7	5,1
Обнаружение ДНК МБТ	40	48,8	5	50,0	58	42,3
в том числе:						
рифампицин-чувствительный генотип	22	55,0	2	40,0	20	34,5
рифампицин-устойчивый генотип	18	45,0	2	40,0	31	53,4
мутации к рифампицину невозможно определить из-за низкой концентрации ДНК МБТ	–	–	1	20,0	7	12,1

приводящего к неблагоприятному исходу. Поэтому у больных ВИЧ-инфекцией проводят видовую идентификацию микобактерий непосредственно в осадке диагностического материала при условии положительного результата микроскопии и клинического обоснованного подозрения на микобактериоз. Применение молекулярно-генетической идентификации позволяет сократить время идентификации до 48 часов и прояснить сложные случаи при идентификации микробиологическими методами [3, 4].

Одновременно с видовой идентификацией выделенных культур НТМБ в микробиологической лаборатории проводят определение их лекарственной чувствительности с помощью тест-системы Sensititre на планшетах для медленно- и быстро-растущих микобактерий методом серийных микроразведений. Путем оценки индивидуальной характеристики каждого штамма – минимальной ингибирующей концентрации препарата – можно судить не только о качественной характеристике культуры в отношении чувствительности/устойчивости, но и о количественной составляющей, говорящей о степени лекарственной устойчивости к конкретному лекарственному препарату. Использование комплекса молекулярно-генетических и микробиологических методов для видовой идентификации культур НТМБ и определения их лекарственной чувствительности сокращает время исследования до 7 дней с момента выделения клинического штамма. Для видовой идентификации микобактерий в диагностическом материале требуется в среднем 72 часа, включая этап микроскопии, но это исследование не дает возможности судить о лекарственной чувствительности микобактерий [3, 4].

Результаты исследований у больных коинфекцией ВИЧ/ТБ по внедренному в МНПЦ борьбы с туберкулезом протоколу комплексной лабораторной диагностики туберкулеза представлены в таблице.

Отдельным этапом протокола комплексной лабораторной диагностики при подозрении на туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией является *иммунологическая in vitro диагностика латентного/активного туберкулеза*. Для этого проводят исследование гепаринизированной венозной крови, используя тесты, связанные с определением высвобождаемого под действием специфических антигенов иммунокомпетентными клетками γ -интерферона (IGRA – *interferon-gamma release assay*). Единственным на сегодня сертифицированным в России тестом IGRA, разрешенным к применению в клинике, является T-SPOT®.TB. Он основан на измерении количества γ -интерферон-продуцирующих клеток в ответ на специфическую стимуляцию антигенами МБТ методом ELISPOT и дает возможность оценить вероятность наличия латентного и активного туберкулеза. Чувствительность этой тест-системы у впервые выявленных больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез составляет в среднем 60%. В то же время, если в качестве фактора, ограничивающего применение этого теста, принять содержание CD4⁺ T-клеток ≤ 50 /мкл, то доля положительных результатов увеличивается до 81,1% [1]. Одновременное использование бактериологических и иммунологических (T-SPOT®.TB) методов позволяет, по нашим данным, повысить выявляемость туберкулеза лабораторными методами у больных ВИЧ-инфекцией до 74,3% независимо от степени выраженности иммуносупрессии. Большим преимуществом этого теста является возможность регистрации результата исследования через 2–3 дня после поступления материала в лабораторию, минуя этап накопления проб.

Заключение

Внедренный в МНПЦ борьбы с туберкулезом порядок обследования больных ВИЧ-инфекций с подозрением на туберкулез/микобактериоз и комплекс лабораторных методов дали

возможность рационального использования лабораторных ресурсов, эффективной ускоренной диагностики латентной туберкулезной инфекции, туберкулеза, микобактериозов и определения лекарственной устойчивости возбудителя бактериологическими, молекулярно-генетическими методами у этой клинически сложной группы больных. Исходя из представленного протокола, можно сделать вывод о сложности лабораторной диагностики у таких больных, определенных методологических нюансах, связанных с их иммунокомпрометированностью. Для успешного осуществления порядка лабораторного обследования больных ВИЧ-инфекцией с по-

дозрением на туберкулез и микобактериоз необходимо тесное структурное взаимодействие всех лабораторных подразделений. Отдельное место занимает взаимодействие между врачом-клиницистом и лабораторией, начиная с маркировки направлений таких больных кодом В20, заканчивая разбором каждого сложного случая лабораторной диагностики туберкулеза или микобактериоза, оценки диагностической ценности полученных результатов. Комплексное лабораторное обследование больных ВИЧ-инфекцией должно быть своевременным и целесообразным. Только в этом случае лабораторная диагностика станет действительно эффективной.

Литература

1. Ванеева Т.В., Куликовская Н.В., Краснова М.А. и др. Результаты применения иммунологических методов диагностики туберкулеза *in vivo* и *in vitro* у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 2 – С. 66-71.
2. Краснова М.А., Носова Е.Ю., Галкина К.Ю. и др. Применение Xpert MTB/Rif для молекулярной диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 4 – С. 29-34.
3. Лабораторные исследования при туберкулезе / под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. – М.: МНПЦБТ, 2013. – 343 с.
4. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы / под ред. В.И. Литвинова, Е.М. Богородской, С.Е. Борисова. – М.: МНПЦБТ, 2014. – 256 с.
5. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.
6. Фролова О.П., Кравченко А.В., Мартынов А.А. и др. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей. – М. – Тверь: ООО «Издательство Триада», 2007. – 120 с.
7. Bang D. The management of tuberculosis: epidemiology, resistance and monitoring. Rapid methods to improve treatment outcome // Dan. Med. Bull. – 2010. – Vol. 57. – P. 1-19.
8. Gandhi N., Andrews J., Brust J. et al. Risk factors for mortality among MDR- and XDR-TB patients in a high HIV-prevalence setting // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16. – P. 90-97.
9. Wells C., Cegielski P., Nelson L. et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis – the perfect storm // Journal of Infect. Dis. – 2007. – Vol. 196. – P. 86-107.

Сведения об авторах

Краснова Мария Александровна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (499) 268-70-33, факс + 7 (499) 785-20-82

e-mail: dna77@mail.ru

Ванеева Татьяна Валерьевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. + 7 (495) 603-30-33, факс + 7 (499) 785-20-82

e-mail: vaneevatv@rambler.ru

Макарова Марина Витальевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. + 7 (916) 688-98-25, факс + 7 (495) 964-86-37

e-mail: makarova75@yandex.ru

Исакова Александра Ивановна – врач клинической лабораторной диагностики централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (499) 268-70-33, факс + 7 (499) 785-20-82

Сафонова Светлана Григорьевна – заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. + 7 (499) 268-08-76, факс + 7 (499) 785-20-82

e-mail: safonova.s.g.@inbox.ru