

ДИАГНОСТИКА СОЧЕТАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА И МИКОБАКТЕРИОЗА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

М.В. Альварес Фигероа^{1,2}, Ю.Р. Зюзя², А.В. Прокопенко¹, Л.А. Коблова³, Р.М. Сарычева³

DIAGNOSTIC POSSIBILITIES COMBINATIONS OF TUBERCULOSIS AND MYCOBACTERIOSIS IN HIV-INFECTION

M.V. Alvarez Figueroa, Yu.R. Zyzya, A.V. Prokopenko, L.A. Koblova, R.M. Sarycheva

Описана последовательность исследований в рамках диагностического алгоритма отдела патологической анатомии МНПЦБТ ДЗМ на основе разбора клинического случая сочетания туберкулеза и микобактериоза у больной ВИЧ-инфекцией. Показаны возможности микробиологических, гистологических и молекулярно-генетических методов исследования для диагностики таких патологий. Представлен обзор литературы на тему диагностики и последующей тактики ведения данной категории больных.

Ключевые слова: микобактериоз, туберкулез, ВИЧ, *Mycobacterium tuberculosis complex*, нетуберкулезные микобактерии, *M. avium*, ПЦР, секвенирование, гистология

An article describes the diagnostic algorithm established in Department of Pathological Anatomy in The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Health Department based on a combination of clinical case analysis of tuberculosis and mycobacteriosis in HIV-positive patient. The paper shows the possibility of microbiological, histological and molecular genetic methods for the diagnosis of such pathologies. It provides an overview of the papers on the topic of diagnosis and subsequent management in this category of patients.

Keywords: mycobacteriosis, tuberculosis, HIV, *Mycobacterium tuberculosis complex*, NTMB, *M. avium*, PCR, sequencing, histology

Введение

Болезни, вызываемые микобактериями, являются одними из наиболее частых вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции [9, 17]. В последние годы у этой категории больных наблюдается рост не только туберкулеза, но и микобактериозов [8, 9]. Кроме того, замечено, что уменьшение распространенности туберкулеза в развитых странах в последние десятилетия сопровождается увеличением случаев микобактериозов [18]. На сегодняшний день в международной базе данных описано 169 видов микобактерий, из которых не менее 60 могут вызывать заболевания у человека [12, 16].

Учитывая, что клинические проявления микобактериозов часто неотличимы от туберкулеза (кашель с мокротой, повышенная утомляемость, потеря массы тела, подъем температуры, ночная потливость, кровохарканье), главным критерием при их дифференциальной диагностике является получение и идентификация культуры микобактерий микробиологическими методами [4, 10].

Культивирование микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) и медленно растущих нетуберкулезных

микобактерий (НТМБ) требует длительного времени, для всех микобактерий необходимо применять дополнительные тесты для их дифференциации. Не всегда удается получить рост культуры вследствие необходимости модификации питательных сред или условий инкубации, сложно определить их вид [18].

У больных с иммуносупрессией не исключено одновременное присутствие в организме *M. tuberculosis complex* и НТМБ, о чем свидетельствуют единичные публикации последних лет [6, 13, 15]. При этом культивирование смешанной культуры особенно затруднительно вследствие конкурентного роста разных видов микобактерий и преимущественного роста одного из них. При этом врач-бактериолог должен быть насторожен в отношении такой вероятности и проводить дополнительные манипуляции.

Не следует забывать и тот факт, что изоляция культуры НТМБ из клинического образца больного не является бесспорным свидетельством ее связи с патологическим процессом, так как возможна контаминация образца из внешней среды или бессимптомная колонизация органов и систем больного [1, 14].

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

² ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

³ ГКУЗ «Туберкулезная больница № 6 Департамента здравоохранения города Москвы».

Поэтому для постановки диагноза «Микобактериоз» необходимо соответствие определенной системе диагностических критериев [10].

Вместе с тем постановка точного, в том числе сочетанного диагноза, обусловлена необходимостью назначения адекватной терапии, так как НТМБ обладают природной резистентностью ко многим антибактериальным и противотуберкулезным препаратам, при этом профиль резистентности отличается у разных видов микобактерий [10].

Цель работы

Представить возможности комплексной диагностики сочетания туберкулеза и микобактериоза у пациентки с ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы исследования

Исследованы образцы разных видов биологического материала (19 образцов мокроты, два образца промывных вод бронхов, биоптат бронхов, биоптат подключичного лимфоузла, образец ликвора, две культуры микобактерий), полученные от больной ВИЧ-инфекцией в процессе ее лечения в стационаре Туберкулезной больницы № 6 Департамента здравоохранения города Москвы.

Полученные образцы биологического материала были исследованы:

1) микробиологическими методами – люминесцентная бактериоскопия и посевы на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финна II (бактериологическая лаборатория Туберкулезной больницы № 6);

2) гистологическими методами – окрашивание препаратов гематоксилином-эозином и по Цилю-Нельсену, иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к микобактериям туберкулеза (*M. tuberculosis mouse monoclonal antibody*, clone 1.1/3/1) (патологоанатомическое отделение МНПЦ борьбы с туберкулезом);

3) методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов реагентов АмплиСенс® МТС-FI и АмплиСенс® МТС-diff-FI производства ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (клинико-диагностическая лаборатория отдела патологической анатомии МНПЦ борьбы с туберкулезом);

4) молекулярно-генетическими методами – методом ПЦР с электрофоретической детекцией результатов с использованием набора реагентов АмплиСенс® Авиум производства ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора и методом прямого секвенирования последовательностей генов 16S *rDNA* и ITS-региона с последующим анализом данных с помощью интернет-ресурса RIDOM [11] (отдел молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора).

В процессе дифференциальной диагностики заболевания был применен разработанный в отделе патологической анатомии диагностический алгоритм (рис. 1).

Клиническое наблюдение

Пациентка И., 1980 г. р., жительница г. Москвы (Центральный административный округ), находится в контакте с мужем, больным ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Ранее туберкулезом не болела. Последнее флюорографическое исследование проведено в сентябре 2009 г., со слов больной – без патологии.

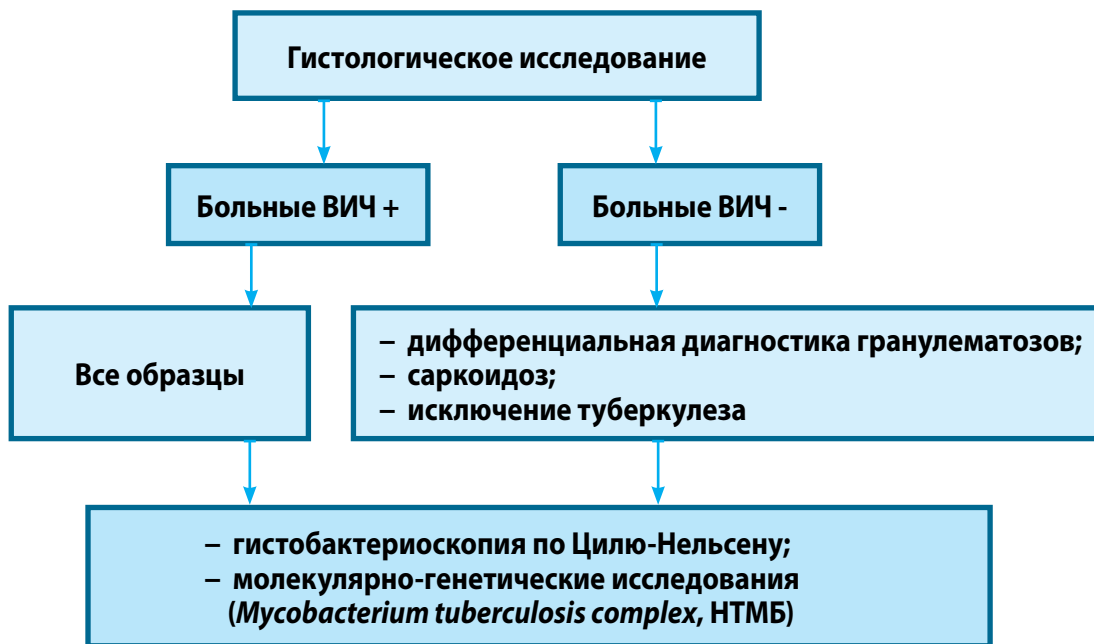


Рис. 1. Диагностический алгоритм комплексного микробиологического, гистологического и молекулярно-генетического исследования биологического материала

Таблица 1. Микробиологические исследования образцов биологического материала больной И.

Вид материала	Дата взятия образца	№ образца	Результат люминесцентной микроскопии	Дата оценки культурального исследования	Результат посева
Мокрота	23.03.2012	5920	+	10.05.2012	2+
	26.03.2012	5970	+	02.05.2012	3+
	27.03.2012	6016	+	02.05.2012	3+
	28.03.2012	6064	+	02.05.2012	3+
Слизистая оболочка бронха	06.04.2012	6441	+	10.05.2012	3+
Ткань лимфоузла	11.04.2012	6562	-	10.07.2012	нет роста
Мокрота	24.04.2012	6874	+	23.07.2012	нет роста
Мокрота	25.04.2012	6900	+	05.06.2012	1+
Мокрота	26.04.2012	6959	+	23.07.2012	нет роста

В начале марта 2012 г. появились повышение температуры тела до 39°C, слабость, одышка, кашель с мокротой, снижение аппетита и массы тела, увеличение подчювичных лимфоузлов. Больная обратилась в поликлинику по месту жительства, где было начато обследование в амбулаторных условиях. В связи с ухудшением состояния 22.03.2012 г. по скорой медицинской помощи была доставлена в Клинику № 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом, где ей было проведено рентгенологическое исследование грудной клетки и выявлены диссеминированное поражение в легких. В тот же день больная была переведена для продолжения обследования и лечения в Туберкулезную больницу № 6 Департамента здравоохранения города Москвы.

При поступлении в Туберкулезную больницу № 6: общее состояние средней тяжести, сохраняются жалобы интоксикационного и респираторного характера. Рентгенологически (от 22.03.2012 г.): в первых, вторых и шестых сегментах обоих легких на фоне обогачения легочного рисунка определяются различной величины и интенсивности очаговые тени, без четких контуров. Справа в С₂ – фокус 2,5 × 1,5 см без четких контуров. Корни бесструктурны.

При фибробронхоскопии (06.04.2012 г.) выявлен туберкулез главного и верхнедолевого бронхов справа.

Проба Манту с 2 ТЕ положительная (папула 8 мм), проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – отрицательная.

ВИЧ-статус: иммуноблот положительный от 15.06.2009 г.; при поступлении вирусная нагрузка РНК ВИЧ – 817 678 копий/мкл, содержание CD 4⁺ лимфоцитов – 52 клетки/мкл (5% от нормы).

В течение всего периода госпитализации у больной исследованы образцы разных видов биологического материала. Ежемесячно проводили микробиологические исследования мокроты (по три образца), а на первом и шестом месяцах госпитализации исследовали промывные воды бронхов. В связи с нарастающей неврологической симптоматикой через два месяца госпитализации у больной проведена люмбальная пункция и исследован ликвор. Результаты исследования образцов, полученных в течение первого месяца госпитализации, представлены в табл. 1.

Выросшие из образцов мокроты № 5970 и №6064 культуры были исследованы с помощью бактериоскопии с окраской по Цилю-Нельсену, обнаружены кислотоустойчивые бактерии, проведен нитратредуктазный тест (положительный результат), проведен пересев на среду с 2-тиофен-карбоксил-гидразидом (получен рост – результат положительный) и с салициловокислым натрием (роста нет – результат отрицательный). Это с высокой степенью вероятности позволило отнести клинический изолят к *Mycobacterium tuberculosis*.

Эти же культуры были исследованы на чувствительность к противотуберкулезным препаратам (стандартный протокол, приказ № 109 Минздрава России от 21.03.2003 г.). 24.05.2012 г. получены результаты – микобактерии чувствительны к препаратам как I (рифампицин, изониазид, этамбутол и стрептомицин), так и II ряда (этионамид, офлоксацин, ципрофлоксацин, аминсалициловая кислота).

На фоне лечения по IIб режиму (рифабутин, изониазид, пиразинамид, этамбутол, протионамид, моксифлоксацин) отмечена положительная динамика – уже через месяц уменьшилась интенсивность бактериовыделения, а после трех месяцев химиотерапии достигнуто его полное прекращение.

11.04.2012 г. у пациентки был удален периферический лимфатический узел. До момента его гистологического исследования клиничко-лабораторная картина заболевания была достаточно типична для данной категории пациентов. Однако благодаря диагностическому алгоритму, разработанному и применяемому в отделе патологической анатомии МНПЦ борьбы с туберкулезом при работе с тканевым материалом в парафиновых блоках, удалось доказать наличие у данной больной сочетанной инфекции туберкулез/микобактериоз.

При гистологическом исследовании лимфатического узла была выявлена стертость фолликулярной структуры, умеренное утолщение капсулы за счет фиброза, очажки казеозного некроза со скудной эпителиоидной реакцией по периферии некроза в виде единичных эпителиоидных клеток, не формирующих гранулем (участок 1) (рис. 2).

Однако помимо описанных изменений, вокруг фокусов казеозного некроза обнаружены обширные поля, состоящие из

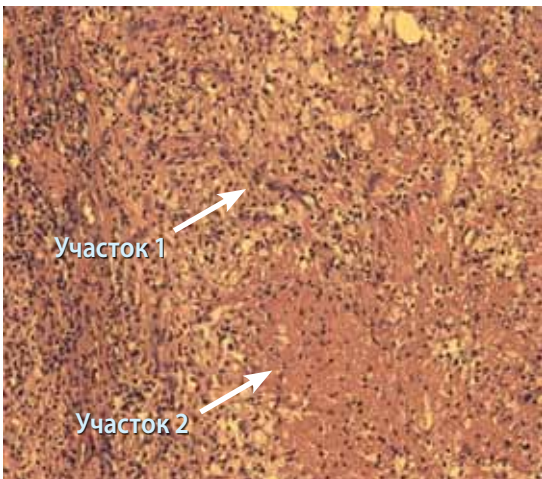


Рис. 2. Результаты патоморфологического исследования пациентки И., лимфатический узел с участками казеозного некроза и эпителиоидной реакцией по периферии (участок 1), обширный микрофагальный инфильтрат (участок 2); микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином (× 100)

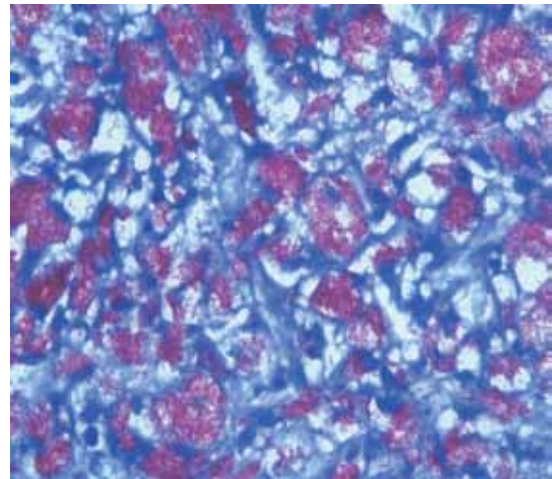


Рис. 4. Результаты патоморфологического исследования пациентки И., лимфатический узел (участок 2): кислотоустойчивые бактерии в количестве, не поддающемся подсчету, локализованные в цитоплазме макрофагов; микропрепарат, окраска по Цилю-Нельсену (× 1000)

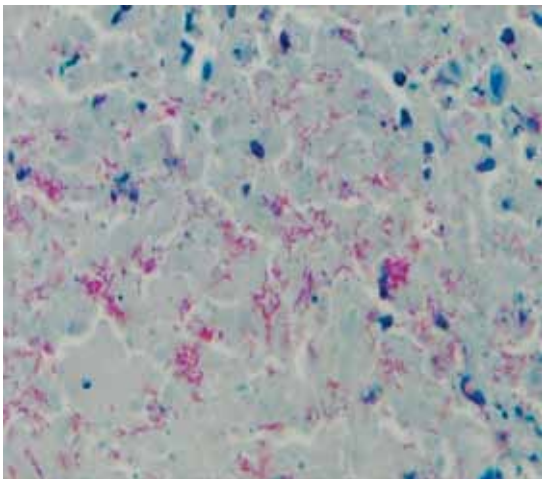


Рис. 3. Результаты патоморфологического исследования пациентки И., лимфатический узел (участок 1): кислотоустойчивые бактерии в некротических массах; микропрепарат, окраска по Цилю-Нельсену (× 1000)

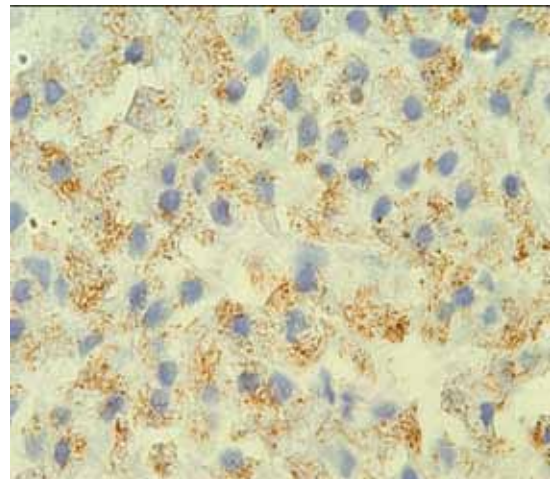


Рис. 5. Результаты патоморфологического исследования пациентки И., лимфатический узел (участок 2): микобактерии в цитоплазме макрофагов; микропрепарат, иммуногистохимическое исследование с антителами к *M. tuberculosis* (× 1000)

мономорфных округлых клеток со светлой мелковакуольной цитоплазмой и округлым ядром. Эти клетки малохарактерны для туберкулезного воспаления (участок 2) (рис. 2).

При окраске по Цилю-Нельсену в области участка 1 обнаружены кислотоустойчивые бактерии, хаотично расположенные в некротических массах. Такая микроскопическая картина соответствует туберкулезу (рис. 3).

В участке 2 препарата, окрашенном по Цилю-Нельсену, также выявлены кислотоустойчивые бактерии, которые располагались в цитоплазме макрофагов, формирующих инфильтрат. При этом количество бактерий в цитоплазме этих макрофагов настолько велико, что они не поддаются подсчету и резко превышают количество возбудителя в участках казеозного некроза. Описанная микроскопическая картина более соответствует микобактериозу (рис. 4).

Таким образом, в одном лимфатическом узле обнаружены патоморфологические изменения, характерные как для туберкулеза, так и для микобактериоза. Поскольку окраска по Цилю-Нельсену выявляет бактерии, относящиеся к порядку *Actinomycetales*, в которые входит ряд семейств и родов, несколько десятков представителей которых могут вызывать патологию у человека, материал исследован с помощью иммуногистохимического метода. Этот метод позволяет дифференцировать бактерии до рода *Mycobacterium*, но при этом не определяет их принадлежность к *M. tuberculosis complex* или НТМБ. Иммуногистохимическое исследование подтвердило принадлежность кислотоустойчивых бактерий к микобактериям (рис. 5).

При гистологическом исследовании биоптата слизистой оболочки бронха – фрагмент слизистой оболочки бронха,

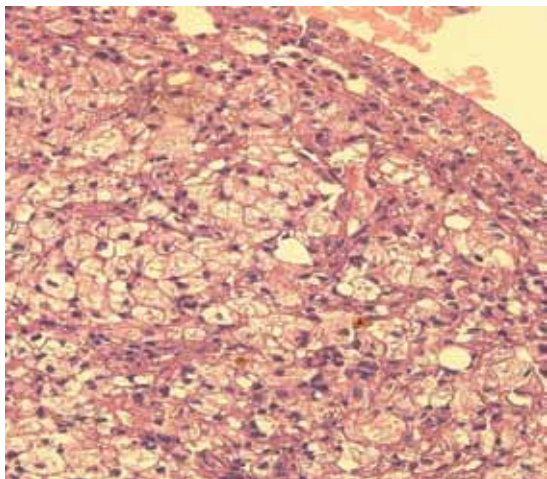


Рис. 6. Результаты патоморфологического исследования пациентки И., фрагмент слизистой оболочки бронха со скоплением светлых мноморфных макрофагов; микропрепарат, окраска гематоксилином-эозином (× 200)

покрытый респираторным эпителием с дистрофическими изменениями; собственная пластинка слизистой оболочки полностью замещена инфильтратом из мноморфных округлых клеток со светлой мелковакуольной цитоплазмой с округлым ядром. Эти клетки были приняты за ксантомные клетки, затем появилось подозрение на метастаз светлоклеточного рака (рис. 6).

Согласно диагностическому алгоритму препарат больной ВИЧ-инфекцией был окрашен по Цилю-Нельсену. При гистобактериоскопии в цитоплазме клеток со светлой цитоплазмой, принятых изначально за ксантомные или за клетки светлоклеточного рака, выявлены в огромном количестве кислотоустойчивые бактерии (рис. 7). Таким образом, результаты гистобактериоскопического исследования заставили заподозрить микобактериальное поражение слизистой оболочки бронха.

Молекулярно-генетические исследования

Для видовой дифференциации микобактерий проведено молекулярно-генетическое исследование материала из парафиновых блоков лимфатического узла и слизистой оболочки бронха (в клинко-диагностической лаборатории отдела патологической анатомии МНПЦ борьбы с туберкулезом). Методика пробоподготовки при работе с тканями и парафиновыми блоками стандартизирована, подобран алгоритм для количественной оценки ДНК. Два участка лимфоузла анализировали по отдельности.

Во всех образцах (табл. 2) обнаружена ДНК *M. tuberculosis complex*, вид *M. tuberculosis*. Количественные характеристики ДНК *M. tuberculosis complex* и человека и их соотношение в образцах лимфоузла (участок 1) и бронха практически не отличались между собой (на каждую клетку человека приходилось около 10 клеток микобактерий), что может свидетельствовать об одинаковой обсемененности *M. tuberculosis* этих тка-

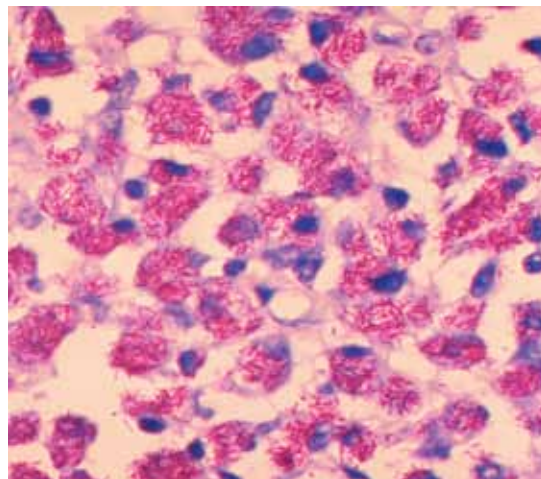


Рис. 7. Результаты патоморфологического исследования пациентки И., кислотоустойчивые бактерии в цитоплазме макрофагов в слизистой оболочке бронха; микропрепарат, окраска по Цилю-Нельсену (× 1000)

ней. В другом образце лимфоузла (участок 2) количество ДНК *M. tuberculosis* значительно меньше – на 100 клеток человека приходится только одна клетка возбудителя туберкулеза. Вместе с тем в образцах лимфоузла (участок 2) и бронха дополнительно обнаружены еще и *M. avium complex*. Полученные результаты подтверждают наличие различных патологических процессов в тканях, вызванных разными видами микобактерий.

Кроме того, для определения вида микобактерий из образцов культур, выросших из мокроты (№ 5970 и № 6016), были проведены молекулярно-генетические исследования методами ПЦР и секвенирования. Отсутствие микробиологического подтверждения наличия в культуре *M. avium complex* (табл. 1) свидетельствует о сложностях культивирования и подтверждения присутствия в образце смеси микобактерий. Результаты двух методов (табл. 3) дополняют друг друга – с помощью ПЦР в обоих образцах был обнаружен *M. tuberculosis complex*, вид *M. tuberculosis*, при этом в одном из них также был обнаружен *M. avium complex*. Методом секвенирования при исследовании смешанного образца № 5970 была получена двойная хроматограмма, а в образце № 6016 подтвердилось наличие только *M. tuberculosis* (рис. 8).

Таким образом, проведенное комплексное исследование позволило нам выявить и доказать сочетанное поражение легких и периферических лимфоузлов *M. tuberculosis complex* и НТМБ.

Обсуждение

Для диагностики сочетанной патологии туберкулез/микобактериоз в первую очередь необходимо выявить два разных вида микобактерий в материалах от больного. В связи с этим особое внимание стоит уделить работе бактериологической лаборатории. Жидкие питательные среды, несмотря на их очевидные преимущества в уровне высеваемости и скорости

Таблица 2. Молекулярно-генетическое исследование парафиновых блоков биоптатов больной И.

Образец ткани	Дата взятия образца	Ct	Концентрация <i>M.tuberculosis complex</i> с учетом потерь	Соотношение клеток <i>M.tuberculosis complex</i> /человека	Вид <i>M.tuberculosis complex</i>	Вид НТМБ
Лимфоузел (участок 1)	11.04.12	20,96	$8,3 \times 10^5$	11/1	<i>M. tuberculosis</i>	не обнаружены
Лимфоузел (участок 2)	11.04.12	26,35	$8,6 \times 10^2$	1/102	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. avium complex</i>
Слизистая оболочка бронха	06.04.12	20,82	$8,1 \times 10^5$	19/1	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. avium complex</i>

Таблица 3. Молекулярно-генетические исследования образцов культур микобактерий, выделенных из биологического материала больной И.

№	ПЦР			Секвенирование
	Наличие ДНК <i>M. tuberculosis complex</i>	Вид <i>M. tuberculosis complex</i>	Вид НТМБ	Вид микобактерий
5970	обнаружена	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. avium complex</i>	Двойная хроматограмма
6016	обнаружена	<i>M. tuberculosis</i>	не обнаружены	<i>M. tuberculosis</i>

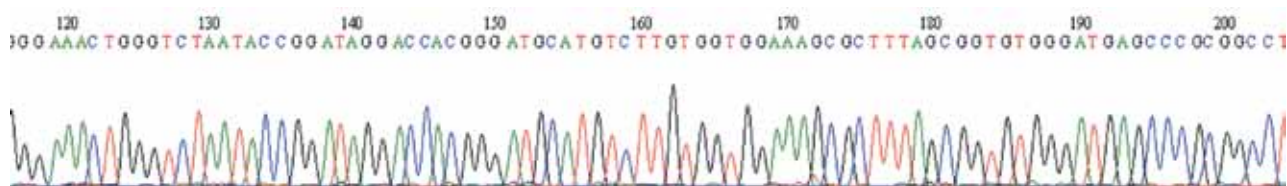
роста микобактерий, не позволяют бактериологу заподозрить наличие разных видов микобактерий в одном образце [14]. К сожалению, экспресс-тесты, основанные на хроматографии и значительно упрощающие работу бактериологических лабораторий, устроены таким образом, что подтверждают наличие в образце именно *M. tuberculosis complex*, а при росте НТМБ показывают отрицательный результат. Наличие смеси *M. tuberculosis complex* и НТМБ такие тесты также не обнаруживают.

При использовании плотных питательных сред, вероятно, стоит обращать большее внимание на наличие разного вида колоний, проводить дополнительную инкубацию культуры с целью визуализации роста другого вида микобактерий, обязательную суточную проверку культур для исключения медлен-

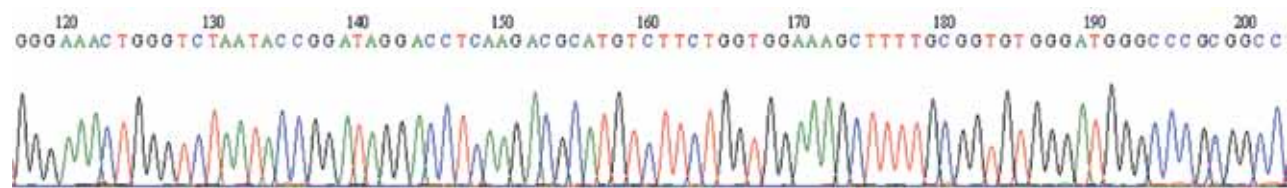
норастущих фотохромогенных изолятов, а также отдельный пересев на селективные питательные среды отличающихся колоний или пленок из одной пробирки.

Развитие молекулярно-генетических технологий в последние годы оказало большое влияние на диагностику микобактериозов. Определение вида НТМБ возможно с помощью методов, основанных на ПЦР, гибридизации и высокоэффективной жидкостной хроматографии. При анализе представленного случая видно, что важно анализировать не только культуры микобактерий, но и клинические образцы, в том числе парафиновые блоки. Золотым стандартом молекулярной диагностики признан метод секвенирования. Этот метод позволяет получить максимально точные последовательности фрагментов

а) *M. tuberculosis complex* (культура № 6016)



б) *M. avium complex* (референтный штамм)



в) культура № 5970 (*M. tuberculosis complex* + *M. avium complex*)

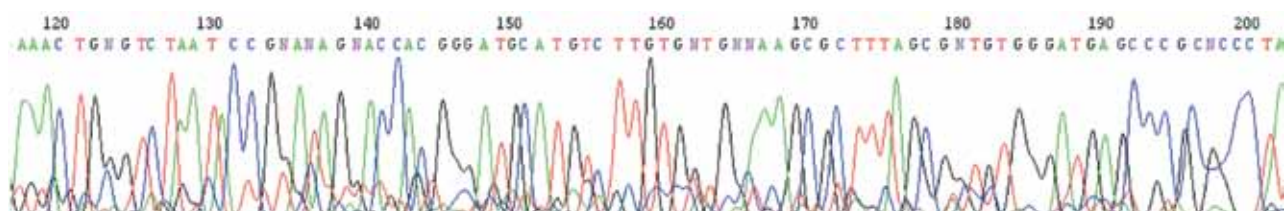


Рис. 8. Хроматограммы, полученные при секвенировании образцов культур (№ 5970 и № 6016) микобактерий, выросших из мокроты больной И.

генов и соотнести их с референтными последовательностями, используя созданный для этих целей интернет-ресурс RIDOM [11]. В данном случае использовали секвенирование для подтверждения полученных результатов. Очевидно, что для выявления смешанных образцов и индикации вида НТМБ целесообразно использовать молекулярно-генетические методы для оценки культур микобактерий.

Однако выявление и даже определение вида НТМБ, в отличие от обнаружения *M. tuberculosis complex*, еще не свидетельствует об их связи с патологическим процессом. Повсеместно встречающиеся в окружающей среде *M. avium complex* могут колонизировать образцы биоматериала пациента, а патологический процесс может быть вызван другим микроорганизмом. Для постановки диагноза микобактериоза и выбора соответствующего лечения необходимо руководствоваться критериями, изложенными в совместном руководстве Американского торакального общества и Американского общества инфекционистов [10]. У больного с подозрением на микобактериоз легких должны быть клинические, рентгенологические и микробиологические признаки заболевания, включающие: получение роста культуры НТМБ из двух и более отдельно взятых образцов мокроты (1), или получение роста культуры НТМБ из полученного при бронхоскопии материала (промывных вод бронхов или бронхоальвеолярного лаважа) (2), или наличие признаков гранулематозного воспаления, или обнаружение кислотоустойчивых бактерий в трансбронхиальной или полученной другим способом легочной биопсии и рост культуры из ткани, или промывных вод бронхов, или бронхоальвеолярного лаважа, или мокроты.

M. avium complex часто устойчивы к противотуберкулезным препаратам. По данным немногочисленных отечественных исследований, штаммы, циркулирующие на территории России, часто устойчивы к рифампицину, изониазиду, стрептомицину, этамбутолу, этионамиду, аминосалициловой кислоте, копреомицину, офлоксацину, левофлоксацину, в половине случаев – к канамицину, цикловерину, как правило, чувствительны к моксифлоксацину, ципрофлоксацину [2, 3]. По данным зарубежных исследований, штаммы *M. avium complex*, циркулирующие в других регионах, устойчивы к кларитромицину/азитромицину, рифампицину/рифабутину, этамбутолу, моксифлоксацину менее чем в 50% случаев, к ципрофлоксацину – менее чем в 25%, и к амикацину, стрептомицину, линезолиду – менее чем в 50% случаев [5].

В руководстве рекомендовано проводить лечение диссеминированного микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией,

вызванного *M. avium complex*, тремя препаратами одновременно, для предотвращения развития лекарственной устойчивости: макролидами – кларитромицином (1000 мг/сут или по 500 мг дважды в сутки) или азитромицином (500 мг/сут), этамбутолом (15 мг/кг ежедневно) и рифабутином (300 мг/сут). При этом только для макролидов была показана строгая корреляция между чувствительностью клинических изолятов *M. avium complex in vitro* и ответом на терапию при контролируемом клиническом исследовании [7]. Терапия должна продолжаться не менее года либо после негативации мокроты, либо после подъема и сохранения уровня CD4⁺ более 100 клеток/мкл на фоне ВААРТ у пациентов без клинических признаков микобактериоза [10, 14].

Следует добавить, что стандартно в микобактериологических лабораториях исследование лекарственной чувствительности НТМБ проводят только для препаратов, используемых для лечения туберкулеза. Чувствительность к другим препаратам, в частности к кларитромицину и азитромицину, не исследуют, а единственный коммерчески доступный на сегодняшний день тест Rapid and Slow Growing Mycobacterium MIC Plates (TREK Diagnostic Systems, Thermo Fisher Scientific) не предназначен для диагностических целей, его использование возможно только в научных исследованиях.

В заключение стоит добавить, что присутствие НТМБ у больного туберкулезом, одновременное обнаружение разных видов микобактерий или присоединение НТМБ в процессе лечения туберкулеза не должны игнорироваться клиницистом, так как обозначает изменение статуса больного и требует изменения тактики лечения [13, 15].

Заключение

Результаты данного исследования подтверждают необходимость комплексного изучения образцов биоматериала от больных ВИЧ-инфекцией в соответствии с представленным алгоритмом. Особенности гистологических изменений в биопсийном и операционном материале позволяют заподозрить наличие микобактериоза. Для подтверждения природы патологического процесса необходимо применение молекулярно-генетических методов при исследовании гистологических препаратов. Кроме того, эти методы также следует применять для подтверждения наличия микобактерий туберкулеза или НТМБ в культурах, которые являются наиболее надежным материалом для видовой дифференциации микобактерий.

Литература

1. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: МНПЦБТ, 2008. – 256 с.
2. Майорова А.А. Идентификация нетуберкулезных микобактерий и выбор оптимальной комбинации методов для их видовой дифференциации: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2007. – 26 с.

3. Макарова М.В. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий у пациентов фтизиатрических учреждений: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2010. – 49 с.
4. Al Jarad N., Demertzis P., Jones D. et al. Comparison of characteristics of patients and treatment outcome for pulmonary nontuberculous mycobacterial infection and pulmonary tuberculosis // *Thorax*. – 1996. – Vol. 51. – P. 137-139.
5. Brown-Elliott B., Nash K., Wallace R. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2012. – Vol. 25. – N. 3. – P. 545-582.
6. Damaraju D., Jamieson F., Chedore P., Marras T. K. Isolation of nontuberculous mycobacteria among patients with pulmonary tuberculosis in Ontario, Canada // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2013. – Vol. 17. – N. 5. – P. 676-681.
7. Field S., Fisher D., Cowie R. Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients without HIV infection // *Chest*. – 2004. – Vol. 126. – P. 566-581.
8. Getahun H., Gunneberg C., Granich R., Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 15. – N. 50. – Suppl. 3. – P. 201-207.
9. Global tuberculosis report 2014. – Geneva, World Health Organization [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Дата обращения 12.05.2015).
10. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – P. 367-416.
11. Harmsen D., Dostal S., Roth A. RIDOM: Comprehensive and public sequence database for identification of Mycobacterium species // *BMC Infect. Dis.* – 2003. – N. 3. – P. 26. [Электронный ресурс] URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/3/26>. (Дата обращения 12.05.2015).
12. Heifets L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria // *Semin. in Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 25. – N. 3. – P. 283-295.
13. Hwang S.M., Lim M.S., Hong Y.J. Simultaneous detection of Mycobacterium tuberculosis complex and nontuberculous mycobacteria in respiratory specimens // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2013. – Vol. 93. – N. 6. – P. 642-646.
14. Johnson M., Odell J. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections // *J. Thorac. Dis.* – 2014. – Vol. 6. – N. 3. – P. 210-220.
15. Lim H.-J., Park C. M., Sik Y. et al. Isolation of multiple non-tuberculous mycobacteria species in the same patients // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2013. – Vol. 17. – N. 5. – P. 676-681.
16. List of prokaryotic name with standing in nomenclature. [Электронный ресурс] URL: <http://www.bacterio.net/mycobacterium.html>. (Дата обращения 23.10.2014).
17. Marras T., Daley C. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria // *Clin. Chest Med.* – 2002. – Vol. 23. – P. 553-567.
18. Piersimoni C., Scarparo C. Nontuberculous mycobacteria in respiratory tract Infections, Eastern Asia // *The Lancet Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 8. – N. 5. – P. 323-334

Сведения об авторах

Альварес Фигероа Мария Викторовна – руководитель научной группы разработки новых методов диагностики туберкулеза отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; врач-бактериолог клинико-диагностической лаборатории отдела патологической анатомии ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

Тел. + 7 (926) 800-12-97

e-mail: alvarezm@mail.ru

Зюзя Юлия Рашидовна – заведующая патологоанатомическим отделением отдела патологической анатомии ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. + 7 (916) 550-28-95

e-mail: zuzaju@mail.ru

Прокопенко Анастасия Вадимовна – младший научный сотрудник научной группы разработки новых методов диагностики туберкулеза отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

Тел. + 7 (985) 359-81-33

e-mail: prokanvad@gmail.com

Коблова Людмила Александровна – заведующая бактериологической лабораторией ГКУЗ города Москвы «Туберкулезная больница № 6 Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 141034, Московская область, Мытищинский р-н, пос. Здравница, ул. Дубки, д. 7

Тел. + 7 (962) 927-73-07

e-mail: lakoblova@gmail.ru

Сарычева Раиса Михайловна – врач-фтизиатр отделения для генерализованных форм туберкулеза с ВИЧ-инфекцией ГКУЗ города Москвы «Туберкулезная больница № 6 Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 141034, Московская область, Мытищинский р-н, пос. Здравница, ул. Дубки, д. 7

Тел. + 7 (495) 588-45-19

e-mail: avglad@mail.ru