

## Оригинальная статья

**РОЛЬ УСКОРЕННЫХ КУЛЬТУРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В ВЕРИФИКАЦИИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА**<sup>1</sup> Корнеев Ю.В., <sup>1</sup> Данилова Т.И., <sup>1</sup> Жемкова Г. А., <sup>1</sup> Васильева Т.В.,<sup>2</sup> Шабалин В.Н., <sup>3</sup> Шмелева С.А.<sup>1</sup> ГКУЗ «Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер», ГКУЗ ЛО<sup>2</sup> «Зеленохолмская туберкулезная больница»,<sup>3</sup> ГКУЗ ЛО «Областная туберкулезная больница в г. Тихвине»

Россия

**ROLE OF ACCELERATED CULTURAL METHODS FOR DIAGNOSIS OF MYCOBACTERIUM****TUBERCULOSIS IN HIV-ASSOCIATED TB VERIFICATION**<sup>1</sup> Korneyev. Y. V., <sup>1</sup> Danilova T. I., <sup>1</sup> Žemkova H. A., <sup>1</sup> Vasileva T. V.,<sup>2</sup> Adams V. N., <sup>3</sup> Shmelev C. A.<sup>1</sup> GKUZ «Leningrad regional antitubercular clinic,» GKUZ LO<sup>2</sup> «Zelenoholmskaâ in-patient TB hospital,<sup>3</sup> GKUZ LO at regional in-patient TB hospital in Tikhvin, Russia**Резюме**

Распространение ВИЧ-инфекции в Ленинградской области является значимым фактором, препятствующим снижению заболеваемости туберкулезом в регионе. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, особенно на поздних стадиях, представляет определенные трудности и бактериологическое подтверждение диагноза с использованием ускоренных методов в значительной степени определяет исход заболевания. Целью исследования было изучение эффективности систем ускоренной культуральной диагностики туберкулеза для гемокультивирования (BD BACTEC™ 9050) и для исследования мокроты (BD BACTEC™ 960) у больных ВИЧ-инфекцией. В исследуемой группе были больные в 85% на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с преобладанием генерализованного (25%) и диссеминированного (22%) туберкулеза. Внедрение в практику методов ускоренной диагностики - гемокультивирования МБТ на аппарате (BD BACTEC™ 9050) для обследования больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции позволяет подтвердить туберкулезную природу диссеминации в легких, которую часто трудно дифференцировать с другими вторичными заболеваниями и когда традиционными методами МБТ в патологическом материале не определяется.

**Ключевые слова:** ускоренные методы культуральной диагностики микобактерий туберкулеза, гемокультивирование, туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией

**Resume**

Summary: the spread of HIV infection in the Leningrad region is a significant impediment to reduce the incidence of tuberculosis in the region. Diagnosis of tuberculosis in patients with HIV infection, especially in the later stages, presents certain difficulties and bacteriological diagnostic test using the rapid methods in large part determine the outcome of the disease. The aim of the study was to examine the effectiveness of an accelerated culture diagnosis of tuberculosis to gemokul'tivirovaniâ (BD BACTEC™ 9050) and sputum (BD BACTEC™ 960) in patients with HIV infection. In the study group were 85% of patients in the later stages of HIV infection by 25%) and (generalized preobladaniem (22%) and disseminated and tuberculosis. Introduction of an expedited diagnosis-gemokul'tivirovaniâ OFFICE on the unit (BD BACTEC™ 9050) for patients with advanced HIV infection allows you to confirm the nature of pleural tuberculosis in the lungs, to that is often difficult to differentiate from other secondary disease when conventional methods of ILO in the pathological material is not defined....

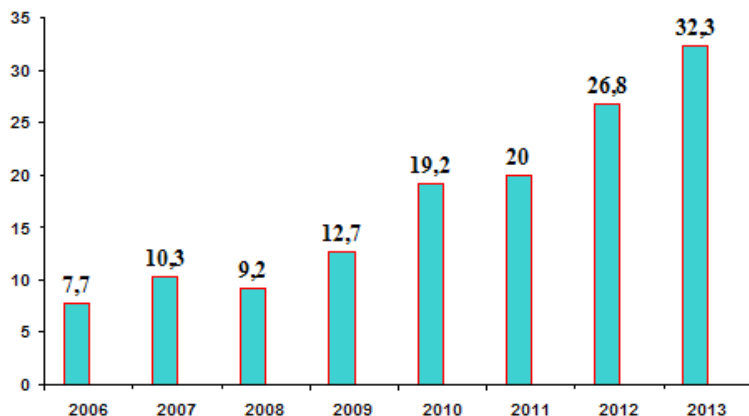
**Key words:** accelerated methods of diagnosis of m. tuberculosis, gemokul'tivirovanie, TB in combination with HIV infection

**Введение**

На эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в России в последние годы значительное влияние оказывает увеличение доли больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (Покровский В.В., 2010)(1). Ленинградская область является одним из «лидеров»

в этой неблагоприятной тенденции. Доля впервые выявленных больных (ВВБ) туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией увеличилась в Ленинградской области за 5 лет в 3,5 раза. В 2013 году доля больных ВВБ ВИЧ/ТВС в Ленинградской области составила 32,3% (СЗФО-14,3%,РФ-

**Доля больных ВИЧ/ТВС среди ВВБ туберкулезом в 2006- 2013 гг. в ЛО.**



**Рисунок 1.** Доля больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом (%)

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Ленинградской области в значительной степени зависит от темпов роста туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (!)



**Рисунок 2.** Заболеваемость туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и ВИЧ/ТВС в Ленинградской области

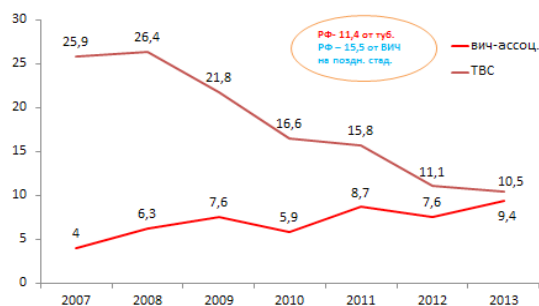
В Ленинградской области в 2013 году по сравнению с 2008 годом заболеваемость туберкулезом по территориальному показателю снизилась с 79,7 до 58,6 (РФ- 63,0) на 100000. населения (28,7%), на 9,5% по сравнению с 2012 годом. Заболеваемость ВИЧ-ассоциированным туберкулезом за 5 лет увеличилась с 11,6 до 16,5 (РФ -8,5) на 100000 населения( на 29,6%). Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди

общего населения уменьшился по сравнению с 2012 годом на 2,8% и составил 79,5 на 100 т. населения на 32,5% превышает по РФ (среднероссийский – 53,6).

Общее количество лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией среди жителей Ленинградской области в 2013 году составило 17966 человек. Распространенность ВИЧ-инфекции среди общего населения Ленинградской области превышает 1% при этом в 2,2 раза выше

среднероссийского показателя (1037 на 100 т. населения при среднероссийском показателе 479). При анализе заболеваемости по полу отмечается превышение заболеваемости среди женщин над заболеваемостью среди мужчин в двух возрастных группах - 15-19 лет и 20-24 года. Наибольшие показатели заболеваемости среди женщин наблюдаются в возрасте 25-34 года, тогда как среди мужчин пик заболеваемости приходится на возраст 35-39 лет. Высокая

заболеваемость среди женщин молодого возраста и увеличение общей заболеваемости в возрасте старше 50 лет свидетельствует о сохраняющейся тенденции вовлечения в эпидемию общих слоев населения. Эта ситуация подтверждается тем, что на протяжении последних 3-х лет в Ленинградской области доля лиц, заразивших половым путем, превышает 50% от общего количества случаев с установленным механизмом передач.



**Рисунок 3.** Смертность от туберкулеза и ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Ленинградской области

К критериям доступности и качества медицинской помощи в Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2013-2015 годы отнесен показатель смертности населения от туберкулеза. В Ленинградской области показатель смертности от туберкулеза за 5 лет снизился с 26,4 до 10,5 (РФ в 2013 -11,4) на 100000 населения, в 2,5 раза. Смертность от ВИЧ – инфекции на поздних стадиях в сочетании с туберкулезом с 2008 по 2013 год выросла с 6,3 до 9,4 (СЗФО -4,8, РФ 15,5) на 100000 населения в 1,5 раза

Таким образом, анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу и сочетанной с ним ВИЧ-инфекцией в Ленинградской области показал неблагоприятный прогноз дальнейшего распространения сочетанной патологии. При общем снижении заболеваемости туберкулезом и смертности, эти показатели растут среди больных ВИЧ-инфекцией, и эта тенденция будет продолжаться, так как ежегодно увеличивается число пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (2).

Больные ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в 80% являются потребителями инъекционных наркотиков, с низкой приверженностью к лечению, с частыми отрывами от лечения, что, безусловно, снижает общий показатель клинического излечения. У больных ВИЧ-инфекцией туберкулез выявляется чаще всего на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и характеризуется быстрой прогрессией патологического процесса,

в связи с этим, необходима ранняя диагностика заболевания.(3,4)

Для этой категории больных имеет важное значение получение результатов культурального исследования МБТ и определения их лекарственной чувствительности в кратчайшие сроки. В ЛОПТД для ускоренного выявления микобактерий у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом широко используются ускоренные методы культуральной диагностики:

- для исследования мокроты и другого диагностического материала - автоматизированная система Bactec MGIT -960(US),
- для исследования крови, ликвора и других в норме стерильных жидкостей – автоматизированная система Bactec- 9050(US)

Изучение их роли в верификации диагноза и лечении ВИЧ-ассоциированного туберкулеза представляет большой научно-практический интерес.

Целью настоящего исследования является изучение эффективности систем ускоренной культуральной диагностики туберкулеза для гемокультуривирования (BD BACTEC™ 9050) и для исследования мокроты (BD BACTEC™ 960) у больных ВИЧ-инфекцией

#### Задачи исследования

1. Провести сравнительное изучение высеваемости МБТ у больных ВИЧ/ТБС из крови - с помощью системы BD BACTEC™ 9050(US) и из мокроты - с помощью системы BD BACTEC™ 960(US).

2. Изучить высеваемость МБТ у больных ВИЧ/ТВС из крови и мокроты на поздних и ранних стадиях ВИЧ инфекции

3. Изучить высеваемость МБТ у больных ВИЧ/ТВС из крови и мокроты при различных клинических формах туберкулеза

#### Материалы и методы

Под наблюдением находились 55 больных ВИЧ-ассоцированным туберкулезом ( 51 ВВБ и 4 -рецидивы), проходивших диагностику и лечение в Зеленохолмской туберкулезной больнице Ленинградской области и Тихвинской областной туберкулезной больнице с января 2012 по июнь 2013

гг. Из них поздние стадии ВИЧ-инфекции (4Б-5стадия) наблюдались у 85% больных (47 пациентов), ранние (4А стадия) - у 8 больных (15%).

В наблюдаемой группе преобладали мужчины – 69% (38 пациентов), женщины составили 31% (17 пациентов). Наиболее часто в исследуемой группе встречались пациенты в возрасте 30-39 лет – 62% (34 пациента), на втором месте - в возрасте 18-29 лет – 29 (16 человек). Пациенты в других возрастных группах встречались в единичных случаях (40-49лет - 5%, 3 пациента; старше 50 лет – 3,6%, 2 пациента), рис 4.

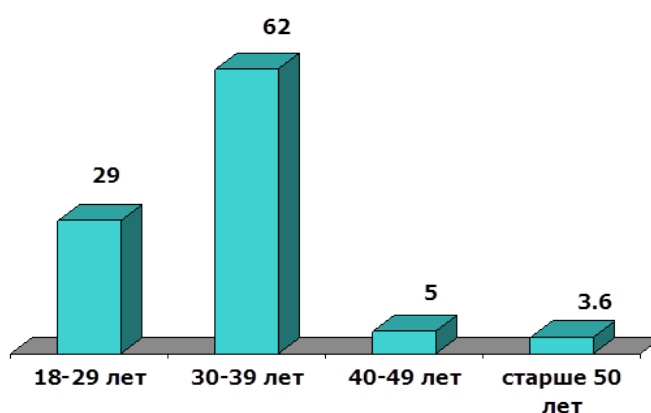


Рисунок 4. Возрастные группы наблюдаемых больных ВИЧ/ТВС, %

Наиболее часто в исследуемой группе встречались пациенты с генерализованным туберкулезом множественных локализаций, на втором месте - диссеминированный и инфильтративный туберкулез. Другие клинические формы туберкулеза (ТВГЛУ и очаговый) встречались в единичных случаях, рис 5

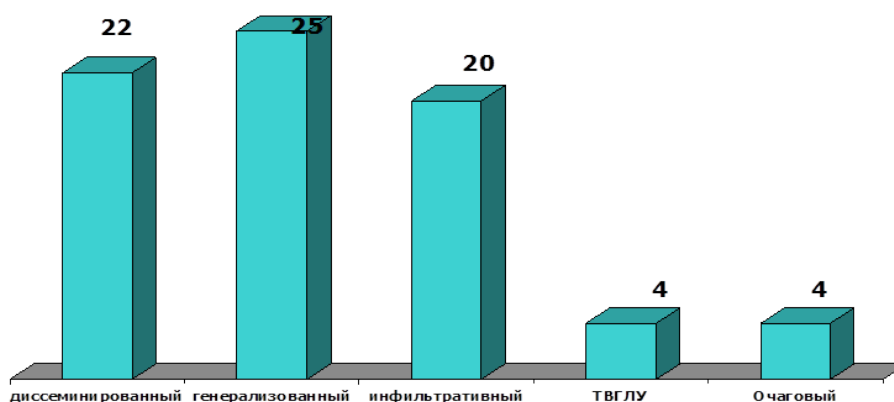
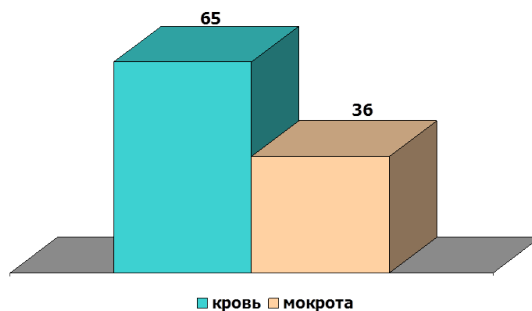


Рисунок 5. Клинические формы туберкулеза у наблюдаемых больных ВИЧ/ТВС, %

Всем пациентам при поступлении в стационар выполнялось комплексное микробиологическое обследование на туберкулез: микроскопия осадка мокроты и посев на МБТ, а также дополнительно проводилось культуральное исследование крови на МБТ. Культуральное исследование отделяемого

органов дыхания проводилось с помощью автоматизированной системы BD BACTEC™ MGIT 960. Посев крови проводился на специальную среду BD BACTEC™ Myco/F Lytic Medium для выявления туберкулеза и гемокультивирование с помощью системы BD BACTEC™ 9050.



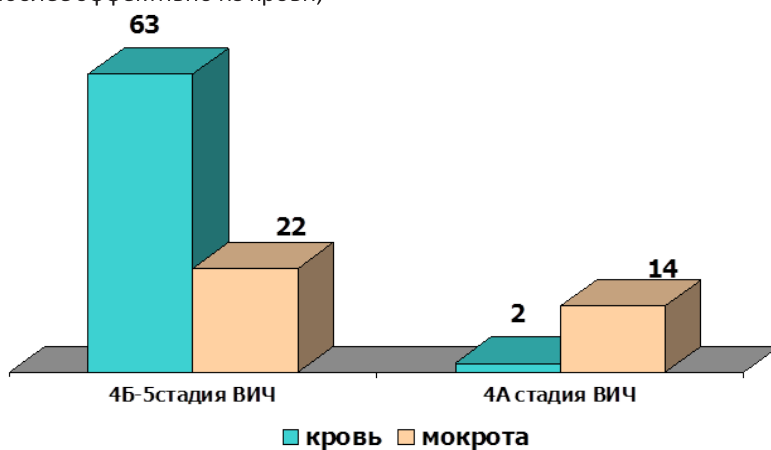
**Рисунок 6.** Результаты культурального выявления МБТ у больных ВИЧ/ТВС в крови и отделяемом органов дыхания, %

У больных ВИЧ/ТВС МБТ выявлялись в 1,8 раз чаще из крови (65%, 36 пациентов), чем из мокроты (36%, 20 пациентов), рис.6

Выявление МБТ у больных ВИЧ/ТВС на поздних стадиях ВИЧ-инфекции наиболее эффективно из крови,

чем из мокроты (63% против 22%, соответственно)

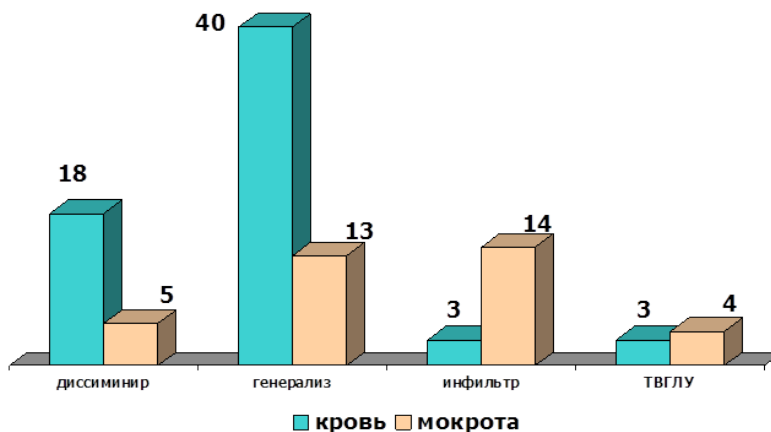
На ранних же стадиях ВИЧ-инфекции выявление МБТ из мокроты наблюдалось чаще, чем из крови (14% против 2%, соответственно), рис 7.



**Рисунок 7.** Результаты культурального выявления МБТ у больных ВИЧ/ТВС из крови и отделяемого органов дыхания при разных стадиях ВИЧ-инфекции, %

Наиболее эффективно исследование крови на МБТ при генерализованном туберкулезе множественных локализаций и диссеминированном туберкулезе (40% и 18% против 13% и 5%, соответственно). При

инфильтративном же туберкулезе наиболее часто МБТ высевались из мокроты, чем из крови (14% и 3% соответственно), рис. 8



**Рисунок 8.** Результаты культурального выявления МБТ у больных ВИЧ/ТВС в крови и отделяемом органов дыхания при различных клинических формах туберкулеза, %

Положительные результаты выявления МБТ были получены в среднем при исследовании крови - на 5-8 день, при исследовании мокроты - на 28-30 день.

В результате пациентам были своевременно верифицированы диагнозы, позволяет начать своевременное лечение.

#### **Результаты и обсуждение**

1. Сравнительный анализ показал значительное преимущество (в 1,8 раз) выявления МБТ из крови у больных ВИЧ-инфекцией (ВАСТЕС 9050) по сравнению с выделением МБТ из отделяемого органов дыхания (ВАСТЕС MGIT 960)

2. Исследование крови на МБТ у больных ВИЧ-инфекцией наиболее эффективно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции 63% (из мокроты 22%), на ранних стадиях ВИЧ-инфекции выявление МБТ из крови (2%) наблюдается реже, чем из мокроты (14%)

3. Из крови наиболее часто МБТ высевались при генерализованной и диссеминированной форме туберкулеза (40% и 18%). При инфильтративном туберкулезе МБТ наиболее часто высевались из мокроты, чем из крови (14% и 3%, соответственно)

4. Использование BD ВАСТЕС 9050 у больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции позволяет подтвердить туберкулезную природу диссеминации в легких, которую часто трудно дифференцировать с другими вторичными заболеваниями и когда традиционными методами МБТ в патологическом материале не определяется.

5. Сроки определения бактериемии ( 5-8 день) делают возможным назначить своевременное лечение. Метод является более чувствительным и специфичным для этой категории больных, даже по сравнению с исследованием патологического материала на МБТ на аппарате BD ВАСТЕС™ 960

Таким образом, культуральное исследование патологического материала у больных ВИЧ-инфекцией с помощью автоматизированной системы (гемокультивирование), особенно на поздних стадиях ВИЧ, необходимо использовать для своевременной верификации диагноза туберкулеза и старта терапии противотуберкулезными препаратами.

#### **Список литературы**

1. Фролова О.П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клиничко-морфологические и эпидемиологические аспекты /Проблемы туберкулеза.- 2002.№6, с.30-33
2. Пантелеев А.М. и др. К вопросу о критериях современной диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных Сборник тезисов 4 конференции по вопросам ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии.// Москва 2014 с.54-57
3. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией// Пособие для врачей, Москва 2006 с. 24-27
4. Покровский В.В.,Юргин О.Г. и др. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции.// М.ГОУ ВУНМЦ МЗРФ, 2001.- С.96