

УДК 616.98 : 578.828.6] – 06 : 616 – 002.5 – 07

## ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ РОЛИ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ, КАК ИСТОЧНИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

**В.И. Сергевнин<sup>1</sup>\*, Е.В. Сармометов<sup>2</sup>, В.Н. Зимина<sup>3</sup>, О.Е. Микова<sup>2</sup>, Т.А. Варецкая<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,

<sup>2</sup>Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями,

<sup>3</sup>Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

## ASSESSMENT OF POTENTIAL ROLE OF PATIENTS WITH ASSOCIATED HIV-INFECTION AND TUBERCULOSIS AS A SOURCE OF TUBERCULOUS INFECTION

**V.I. Sergevnin<sup>1</sup>\*, E.V. Sarmometov<sup>2</sup>, V.N. Zimina<sup>3</sup>, O.E. Mikova<sup>2</sup>, T.A. Varetskaya<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>2</sup>Perm Regional Centre for Prevention and Fight against AIDS and Infectious Diseases,

<sup>3</sup>Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russian Federation

---

**Цель.** Оценка потенциальной роли больных ВИЧ-инфекцией, сочетанным с туберкулезом, как источника туберкулезной инфекции в сравнении с больными монотуберкулезом.

**Материалы и методы.** Оценку эпидемиологической опасности пациентов определяли по степени массивности бактериовыделения и доле в структуре *M. tuberculosis* вирулентного генотипа Beijing. Массивность бактериовыделения изучали по результатам люминесцентной микроскопии и бактериологического анализа мокроты, генотипирование – с помощью тест-системы «Амплитуб-Beijing» и метода MIRU-VNTR.

**Результаты.** Установлено, что, несмотря на меньшее количество выделяемых *M. tuberculosis* больными ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, по сравнению с пациентами с монотуберкулезом, коинфицированные чаще выделяют высоковирулентный генотип Beijing и, следовательно, могут представлять более высокую эпидемиологическую опасность как источник туберкулезной инфекции.

**Выводы.** По результатам бактериологических исследований мокроты с использованием плотных питательных сред у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, выявлена меньшая массив-

---

© Сергевнин В.И., Сармометов Е.В., Зимина В.Н., Микова О.Е., Варецкая Т.А., 2017

тел.: +7 912 359 29 14

e-mail: viktor-sergevnin@mail.ru

[Сергевнин В.И. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного образования; Сармометов Е.В. – кандидат медицинских наук, главный врач; Зимина В.Н. – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института; Микова О.Е. – заместитель главного врача; Варецкая Т.А. – заведующая бактериологической лабораторией].

ность выделения *M. tuberculosis*, чем у пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции. В структуре *M. tuberculosis*, изолированных от больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, доля генотипа Beijing составила более 90 %, при туберкулезе без ВИЧ-инфекции – лишь 70 %.

**Ключевые слова.** ВИЧ-инфекция в сочетании с туберкулезом; массивность выделения и генотипы *M. tuberculosis*.

**Aim.** To estimate the potential role of patients with associated HIV infection and tuberculosis as a source of tuberculous infection as compared with monotuberculosis patients.

**Materials and methods.** Epidemiological danger of patients was assessed by the degree of bacterioexcretion massiveness and its share in the structure of *M. tuberculosis* of virulent genotype Beijing. Massiveness of bacterioexcretion was studied by the results of luminescent microscopy and bacteriological analysis of phlegm, genotyping – with test-system “Amplitub-Beijing” and method MIRU-VNTR.

**Results.** It was established that in spite of the lesser quantity of *M. tuberculosis*, excreted by patients with HIV-infection associated with tuberculosis, as compared to patients with monotuberculosis, coinfecting patients more often discharge high-virulent genotype Beijing, therefore, may be more epidemiologically dangerous as a source of tuberculous infection.

**Conclusions.** According to the results of bacteriological study of the phlegm by means of dense nutrient medium, in patients with associated HIV infection and tuberculosis lesser massiveness of *M. tuberculosis* excretion than in patients with tuberculosis without HIV infection was revealed. In the structure of *M. tuberculosis*, isolated from patients with associated HIV-infection and tuberculosis, the share of genotype Beijing was more than 90 %, from patients with tuberculosis without HIV-infection – only 70 %.

**Key words.** HIV infection associated with tuberculosis, massiveness of *M. tuberculosis* genotype excretion.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы увеличивается заболеваемость ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом (ВИЧ+ТБ). При этом все чаще обсуждается потенциальная роль больных ВИЧ+ТБ как источника *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) по сравнению с пациентами с монотуберкулезом. По мнению одних авторов, больные ВИЧ+ТБ менее заразны по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами. В подтверждение этого тезиса авторы приводят данные о том, что от больных ВИЧ+ТБ, по сравнению с ВИЧ-негативными больными, реже и в меньшем количестве выделяются МБТ из мокроты [8, 10]. Это обстоятельство объясняют относительно не-

большим количеством туберкулезных полостных поражений в результате быстрого прогрессирования болезни и более ранним обращением за медицинской помощью, а также слабым кашлевым рефлексом при более тяжелом течении заболевания. Вместе с тем немало авторов, которые считают, что частота и массивность бактериовыделения у больных ВИЧ+ТБ, напротив, выше, чем у ВИЧ-негативных. Так, А.А. Попова и соавт. [5] установили, что у больных сочетанной инфекцией уменьшение СБ<sub>4</sub>-лимфоцитов, играющих ключевую роль в противотуберкулезном иммунитете, сопровождается усиленным размножением в легких МБТ. Н.М. Корецкая и И.А. Большакова [1] показали, что у больных микст-инфекцией удель-

ный вес обильного роста МБТ на питательных средах был в два раза выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов с туберкулезом (74,4 против 38,3 %;  $p < 0,001$ ), что, по мнению авторов, свидетельствует об их более высокой эпидемиологической значимости.

Следует подчеркнуть, что, изучая частоту и массивность выделения МБТ от коинфицированных и больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, авторы не оценивают степень вирулентности возбудителей. Между тем, очевидно, что контагиозность той или иной инфекции зависит не только от количества выделяемых возбудителей, но и от их патогенного потенциала.

*Цель исследования* – оценка потенциальной роли больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, как источника туберкулезной инфекции в сравнении с пациентами с монотуберкулезом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценку эпидемиологической опасности больных ВИЧ+ТБ в сравнении с пациентами с монотуберкулезом определяли по степени массивности бактериовыделения и доле в структуре *M. tuberculosis* вирулентного генотипа Beijing.

Массивность бактериовыделения оценивали по результатам исследования мокроты с помощью люминесцентной микроскопии (43 больных ВИЧ+ТБ и 116 пациентов с монотуберкулезом) и бактериологического анализа с использованием плотной питательной среды Левенштейн–Йенсена (198 и 202 человека соответственно). Обследование проведено непосредственно после установления ди-

агноза туберкулеза центральной врачебной контрольной комиссией. Во фтизиатрической лабораторной диагностике принято, что при обнаружении кислотоустойчивых микроорганизмов методом микроскопии в ответе указывается точное число найденных бактерий при их обнаружении в 100 полях зрения, в остальных случаях в соответствии со следующей градацией: 1+ – единичные кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ) в поле зрения; 2+ – умеренное количество КУМ; 3+ – значительное количество КУМ. На плотных питательных средах интенсивность роста МБТ обозначают по трехбалльной системе: 1+ (1–20 КОЕ – колониеобразующие единицы) – скудное бактериовыделение; 2+ (21–100 КОЕ) – умеренное бактериовыделение; 3+ (более 100 КОЕ) – обильное бактериовыделение [3].

Генотипирование МБТ проведено в два этапа. На первом этапе с помощью тест-системы «Амплитуб-Beijing» (ООО «Синтол», г. Москва) определена принадлежность к группам Beijing и non-Beijing *M. tuberculosis*, выделенных от 16 пациентов с ВИЧ+ТБ и 116 больных монотуберкулезом. Исследование проведено на базе Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. В дальнейшем дополнительно осуществлено генотипирование 64 штаммов МБТ, выделенных от коинфицированных, методами MIRU-VNTR по 24 локусам и методом делеционного анализа по RD 105 и 207 с определением наиболее вирулентного субтипа B0/W148 генотипа Beijing по методике, предложенной И.В. Мокроусовым [2]. Типирование осуществляли на базе Иркутского научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Statistica 6 и WinPepi (PEPI-for-Windows). Рассчитывали 95%-ный доверительный интервал показателей (ДИ). Оценку достоверности различий показателей определяли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверных различий по нагруженности мазков мокроты КУМ у больных ВИЧ+ТБ по сравнению с пациентами с монотуберкулезом не выявлено (табл. 1). Доля мазков с массивным бактериовыделением (3+) в пер-

вом случае составила 20,93 % [11,38 – 33,68], во втором – 36,21 % [27,49 – 45,65] ( $\chi^2 = 2,69$ ;  $p = 0,10$ ). Однако на плотной питательной среде отмечено, что массивное бактериовыделение у больных ВИЧ+ТБ составило лишь 14,82 % [95%-ный ДИ = 8,71 – 22,94] против 33,16 % [26,72 – 40,12] у больных моноинфекцией ( $\chi^2 = 9,59$ ;  $p = 0,003$ ) (табл. 2).

При генотипировании МБТ с применением тест-системы «Амплитуб-Beijing» оказалось, что при ВИЧ+ТБ частота выделения генотипа Beijing составила 93,75 % [69,77 – 99,84], тогда как при монотуберкулезе – лишь 70,69 % [61,52 – 78,78] ( $\chi^2 = 6,91$ ;  $p = 0,009$ ) (табл. 3). К генотипам non-Beijing и микст-генотипам (Beijing + + non-Beijing) относилось небольшое количество культур.

Таблица 1

#### Массивность бактериовыделения при люминесцентной микроскопии мокроты у больных коинфекцией и монотуберкулезом

Массивность выделения МБТ	Коинфекция ( $n = 43$ )		Монотуберкулез ( $n = 116$ )		$\chi^2; p$
	абс.	% [95%-ный ДИ]	абс.	% [95%-ный ДИ]	
1+ (1–20 КОЕ – скудное бактериовыделение)	22	51,16 [37,72–64,48]	53	45,69 [36,41–55,19]	0,18; 0,66
2+ (21–100 КОЕ – умеренное бактериовыделение)	12	27,91 [16,96–41,26]	21	18,10 [11,57–26,33]	1,26; 0,26
3+ (более 100 КОЕ – обильное бактериовыделение)	9	20,93 [11,38–33,68]	42	36,21 [27,49–45,65]	2,69; 0,10

Таблица 2

#### Массивность бактериовыделения при посеве мокроты на плотные среды у больных коинфекцией и монотуберкулезом

Массивность выделения МБТ	Коинфекция ( $n = 108$ )		Монотуберкулез ( $n = 202$ )		$\chi^2; p$
	абс.	% [95%-ный ДИ]	абс.	% [95%-ный ДИ]	
1+ (1–20 КОЕ – скудное бактериовыделение)	78	72,22 [64,26–79,24]	77	38,12 [31,39–45,65]	31,39; 0,0005
2+ (21–100 КОЕ – умеренное бактериовыделение)	14	12,96 [8,01–19,52]	58	28,71 [22,58–35,48]	8,93; 0,004
3+ (более 100 КОЕ – обильное бактериовыделение)	16	14,82 [8,71–22,94]	67	33,16 [26,72–40,12]	9,59; 0,003

**Распределение *Mycobacterium tuberculosis*, изолированных от больных коинфекцией и монотуберкулезом, по основным генотипам (исследование с помощью тест-системы «Амплитуб-Beijing»)**

Генотип	Количество штаммов				$\chi^2; p$
	коинфекция (n = 16)		монотуберкулез (n = 116)		
	абс.	% [95%-ный ДИ]	абс.	% [95%-ный ДИ]	
Beijing	15	93,75 [69,77–99,84]	82	70,69 [61,52–78,78]	6,91; 0,009
Non-Beijing	1	6,25 [0,16–30,23]	29	17,68 [12,17–24,40]	4,06; 0,04
Beijing + non-Beijing	0	0	5	4,31 [1,41–9,77]	0,15%; 0,69

При дополнительном генотипировании 64 штаммов МБТ, выделенных от больных ВИЧ+ТБ, обнаружены генотипы Beijing, LAM, Ural и микст-генотипы (табл. 4). Доля генотипа Beijing составила 92,19 % [82,70 – 97,41], тогда как генотипов LAM и Ural – лишь 3,13 [0,38 – 10,83] и 4,69 % [0,98 – 13,09] соответственно. Доля микст-генотипов оказалась равной 14,06 % [6,64 – 25,02]. При этом в выборке генотипа Beijing в 37,29 % случаев был выявлен субтип B0/W148, считающийся наиболее вирулентным [2]. В структуре микст-генотипов доля B0/W148 составила 77,78 %.

Таблица 4

**Распределение *Mycobacterium tuberculosis*, изолированных от больных коинфекцией, по основным генотипам (исследование методами MIRU – VNTR)**

Генотип	Количество штаммов (n = 64)	
	абс.	% [95%-ный ДИ]
Beijing	59	92,19 [82,70–97,41]
– в том числе субтип B0/W148	22	37,29 [25,04–50,86]
LAM	2	3,13 [0,38–10,83]
Ural	3	4,69 [0,98–13,09]
Микст-генотипы	9	14,06 [6,64–25,02]
– в том числе с субтипом B0/W148	7	77,78 [39,97–97,19]

Полученные данные указывают, что массивность выделения МБТ от больных ВИЧ+ТБ может быть меньшей, чем от пациентов с монотуберкулезом. Однако для оценки эпидемиологической значимости больных как источника туберкулезной инфекции, видимо, следует учитывать и вирулентность МБТ. Известно, что генотип МБТ Beijing, преимущественно выделяющийся от коинфицированных, отличается повышенной вирулентностью [2, 11] и высокой трансмиссивностью [6, 9]. Эти свойства особенно характерны для субтипа B0/W148 генотипа Beijing, который, по оценке некоторых авторов, может в десятки раз более эффективно, чем другие варианты МБТ, передаваться от человека к человеку [2]. Преобладание генотипа Beijing, в том числе субтипа B0/W148, в структуре МБТ, изолированных от больных ВИЧ+ТБ, указывает, что больные ВИЧ-инфекцией, по-видимому, в силу своего иммунодефицита, с одной стороны, наиболее подвержены воздействию высоковирулентных эпидемических генотипов возбудителя туберкулеза, а с другой – обеспечивают селекцию эпидемического варианта МБТ. Косвенным доказательством того, что в организме больных ВИЧ+ТБ мо-

гут персистировать МБТ повышенной вирулентности, являются работы ряда авторов, свидетельствующих о высокой вирулентности других бактерий, выделяемых от ВИЧ-инфицированных. Так, Л.Ю. Отдушкина [4] изучила микробиоценоз фекалий у 68 ВИЧ-инфицированных и 45 ВИЧ-негативных детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет. У всех ВИЧ-инфицированных и у ВИЧ-негативных детей в 100 % случаев высевался *Enterococcus faecalis*. Изучение биологических свойств энтерококков позволило установить, что культуры, изолированные от ВИЧ-инфицированных детей, обладали более выраженными факторами агрессии. Количество штаммов энтерококков, обладающих липазной активностью, в основной группе было в 2,5 раза больше (22 %), чем в группе сравнения (9 %), а ДНКазная активность была присуща только энтерококкам, выделенным от ВИЧ-инфицированных детей (3 %). В 6 раз чаще в кишечном содержимом ВИЧ-позитивных детей определялись гемолизин-продуцирующие штаммы энтерококков. О.В. Шеховцова и Е.В. Шаталова [7] изучили структуру популяций *Pseudomonas aeruginosa* по признакам вирулентности в условиях иммуносупрессии организма. Эксперименты выполнены на мышах линии СВА. Для создания иммуносупрессии в организме животных выбрана модель термического ожога IIIВ степени. На фоне глубокой иммуносупрессии у животных наблюдалась высокая микробная обсемененность селезенки и отмечалась выраженная прямая корреляция между уровнем иммуносупрессии и непрерывным увеличением особей с признаками вирулентности ( $r = 0,981 \pm 0,090$ ) в популяциях псевдомонад.

Таким образом, несмотря на меньшее количество выделяемых *M. tuberculosis* больными ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, по сравнению с пациентами с монотуберкулезом, коинфицированные, по-видимому, могут представлять более высокую эпидемиологическую опасность как источник туберкулезной инфекции в связи с повышенной вирулентностью выделяемых микобактерий.

## Выводы

1. По результатам бактериологических исследований мокроты с использованием плотных питательных сред у пациентов с ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, выявлена меньшая массивность выделения *M. tuberculosis*, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

2. В структуре *M. tuberculosis*, изолированных от больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, доля генотипа Beijing составила более 90 %, у пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции – лишь 70 %. В выборке микобактерий генотипа Beijing, изолированных от коинфицированных, в 34,4 % случаев обнаружен субтип В0/W148.

## Библиографический список

1. *Корецкая Н.М., Большакова И.А.* Биологические свойства микобактерий у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных лиц с диссеминированным туберкулезом. Сибирское медицинское обозрение 2012; 4: 62–66.

2. *Мокроусов И.В.* Методические подходы к генотипированию *Mycobacterium tuberculosis* для эволюционных и эпидемиологических исследований. Инфекция и иммунитет 2012; 3: 603–614.

3. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: Приказ Минздрава РФ № 109 от 21 марта 2003 г. (ред. от 29.10.2009), available at: [http://urobcg.ru/documents/recommend/\\_1\\_prikaz\\_o\\_sovershenstvovanii\\_protivotuberkulez-nih\\_meroprijatij\\_v\\_rossijskoi\\_federacii.pdf](http://urobcg.ru/documents/recommend/_1_prikaz_o_sovershenstvovanii_protivotuberkulez-nih_meroprijatij_v_rossijskoi_federacii.pdf).

4. *Отдушкина Л.Ю.* Биологические свойства кокковой микрофлоры кишечника у ВИЧ-инфицированных детей. Медицина в Кузбассе 2015; 4: 14–18.

5. *Попова А.А., Синдыкова Ю.Р., Кравченко А.В., Серебровская Л.В.* Изменения системы иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Эпидемиология и инфекционные болезни 2008; 4: 54–55.

6. *Савилов Е.Д., Синьков В.В., Огарков О.Б.* Эпидемиология туберкулеза на Евразийском континенте. Оценка глобального движения штаммов генотипа «Пекин». Иркутск: ИГМАПО 2013; 121.

7. *Шеховцова О.В., Шаталова Е.В.* Механизм формирования госпитальных штаммов возбудителей внутрибольничных инфекций и способ их предупреждения. Клиническая лабораторная диагностика 2012; 7: 58–61.

8. *Cain K.P., McCarthy K.D., Heilig C.M.* An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. N Engl J Med 2010. 362 (8); 707–716.

9. *Camínero J.A., Pena M.J., Campos-Herrero M.I.* Epidemiological evidence of the spread of a Myco-bacterium tuberculosis strain of the Beijing genotype on Gran Canaria Island. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1165–1170.

10. *Linguissi L.S., Mayengue P.I., Sidibé A.* Prevalence of national treatment algorithm defined smear positive pulmonary tuberculosis in HIV positive patients in Brazzaville, Republic of Congo. BMC Res Notes 2014; 7: 578.

11. *Lopez B., Aguilar D., Orozco H., Burger M., Espi-tia C., Ritacco V., Barrera L., Kremer K., Hernandez-Pando R., Huygen K., Soolingen D. van.* A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different Mycobacterium tuberculosis genotypes. Clin Exp Immunol 2003; 133: 30–37.

Материал поступил в редакцию 01.06.2017