

## ОБНАРУЖЕНИЕ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS В МОКРОТЕ У БОЛЬНЫХ КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.Б. Викторова<sup>1</sup>, С.Ю. Дегтярева<sup>2</sup>, Е.И. Кулабухова<sup>2,3</sup>, Е.Н. Белобородова<sup>2</sup>, В.Н. Зиминая<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской академии непрерывного профессионального образования, Новокузнецк, Россия

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>3</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

### Detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum in patients coinfecting with HIV / tuberculosis by various methods (literature review)

I.B. Viktorova<sup>1</sup>, S.Yu. Degtyareva<sup>2</sup>, E.I. Kulabukhova<sup>2,3</sup>, E.N. Beloborodova<sup>2</sup>, V.N. Zimina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

<sup>2</sup> Russian University of Friendship of Peoples, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Central Science Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

#### Резюме

В обзоре представлены данные об особенностях бактериовыделения при коинфекции ВИЧ/туберкулез и частоте обнаружения кислотоустойчивых микроорганизмов при микроскопии мазка в зависимости от уровня иммунного статуса пациента. Рассмотрены предикторы положительного роста микобактерии туберкулеза из мокроты при отрицательной микроскопии у данной категории пациентов. Приведен опыт разных стран мира относительно эффективности различных диагностических алгоритмов выявления туберкулеза при коинфекции ВИЧ/ТБ, обсуждается роль молекулярно-генетических методов в диагностике туберкулеза. Согласно данным, представленным в обзоре, информативность метода микроскопии мазка мокроты значительно варьирует и зависит от множества факторов, в том числе от иммунного статуса пациента с ВИЧ-инфекцией и уровня лаборатории, в которой проводится исследование. Различная информативность микроскопии мазка в совокупности с особенностями клинической и рентгенологической картины туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией приводит к задержке диагностики и отсроченному началу противотуберкулезной терапии. Культуральные и молекулярно-генетические методы исследования мокроты повышают частоту обнаружения возбудителя, однако диагностика туберкулеза с помощью посевов не может считаться быстрой у пациентов с иммунодефицитом. Поэтому в условиях продолжающегося увеличения количества пациентов с коинфекцией быстрые молекулярно-генетические методы выявления ДНК МБТ должны быть включены в алгоритм обследования на туберкулез при обращении в первичное звено медицинской помощи, оказываемой пациентам с ВИЧ-инфекцией.

**Ключевые слова:** коинфекция ВИЧ/туберкулез, диагностика туберкулеза, метод микроскопии мазка, молекулярно-генетические методы диагностики туберкулеза.

#### Abstract

The review presents the special aspects of bacillary excretion in tuberculosis patients co-infected with HIV and the yield of acid-fast smear depending on the CD4-cell count. Predictors of positive growth of Mycobacterium tuberculosis from sputum under negative microscopy in this category of patients are considered. The experience of different countries of the world on the effectiveness of various diagnostic algorithms for detecting tuberculosis in HIV/TB co-infection and the role of molecular-genetic methods in the diagnosis of tuberculosis are discussed.

According to the data presented in the review, the yield of acid-fast sputum smear microscopy varies significantly, and depends on a variety of factors, including the immune status of the patient with HIV infection, the level of the laboratory service. The different yield of the smear microscopy in combination with the subclinical course of tuberculosis and atypical radiologic presentation in patients with HIV infection leads to a delay in diagnosis and to late initiation of anti-tuberculosis therapy.

The culture and the molecular-genetic methods of sputum examination increase the frequency of detection of the pathogen, however, the diagnosis of tuberculosis by culture can not be considered rapid in patients with immunodeficiency. Therefore, in the context of the continuing increase in the number of patients with co-infection, rapid, molecular-genetic methods for the detection of MTB DNA should be included in the algorithm for screening for tuberculosis of HIV-infected patients during their first encounter with the healthcare system.

**Key words:** co-infection HIV/tuberculosis, diagnostics of tuberculosis, smear microscopy, molecular-genetic methods for the detection of MTB DNA.

Обнаружение возбудителя в мокроте является одним из важнейших достоверных критериев диагностики туберкулеза (ТБ) органов дыхания. У больных ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и) быстрая и достоверная диагностика особенно важна, так как длительная диагностика ТБ у этой категории пациентов значительно ухудшает прогноз заболевания [1].

Отсутствие бактериовыделения не позволяет отвергнуть болезнь, однако диагноз ТБ, установленный на основании косвенных критериев, в иностранной литературе принято обозначать как вероятный, хотя он также регистрируется как случай туберкулеза [2]. Тем не менее, очевидно, что при установлении так называемого «вероятного» туберкулеза существует серьезный риск гипердиагностики заболевания.

Несмотря на длительность изучения проблемы коинфекции (ВИЧ-и/ТБ), сведения о частоте обнаружения возбудителя туберкулеза в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией при различном уровне иммунодефицита носят противоречивый характер.

До эры начала глобальной эпидемии ВИЧ-инфекции считалось, например, что на каждый случай ТБ с положительным результатом микроскопии мазка мокроты (ММ) приходится 1,22 случая ТБ с отрицательной микроскопией (или внелегочного ТБ); больные с отрицательным результатом ММ считались менее заразными, среди них наблюдались меньшие показатели смертности.

Распространение ВИЧ-и/ТБ изменило это представление, так как с началом эпидемии уже в 1990-е гг. было отмечено изменение соотношения результатов ММ: в странах с высоким бременем коинфекции была отмечена диспропорция в сторону ТБ с отрицательной микроскопией мазка мокроты. [3]. Исследование из Малави (1995 г.), посвященное результатам лечения туберкулеза с отрицательной ММ ( $n=4240$ ), показало более высокую смертность среди случаев ТБ с отрицательной ММ (25%) в сравнении с больными ТБ и бактериовыделением по ММ (20%), что объяснили значительным числом лиц с ВИЧ-инфекцией среди случаев ТБ с отрицательной микроскопией [4].

Мнение о том, что ТБ с отрицательной ММ встречается, как правило, среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, существовало длительное время [5, 6]. Рядом исследователей было показано, что кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) удавалось реже обнаружить в мокроте пациентов с коинфекцией, чем при ТБ без ВИЧ-инфекции [7–10], поэтому рост случаев ВИЧ-и/ТБ приводил к увеличению случаев с отрицательной ММ [11–15]. Показательно, что, несмотря на длительность изучения проблемы коинфекции в мире, научные сведения об информативности различных методов выявле-

ния возбудителя в мокроте крайне разноречивы. Обращает на себя внимание, что данные о частоте выявления КУМ в ММ у больных с ВИЧ-и/ТБ значительно различаются в разных странах на протяжении ряда лет, что, возможно, зависит от качества исследований в лаборатории действующей противотуберкулезной программы.

По данным некоторых исследований, проведенных в разные годы, чувствительность ММ при ВИЧ-и/ТБ составляет 43–51% [16], а в отдельных странах с ограниченными ресурсами и высокой распространенностью ВИЧ-и/ТБ – и того ниже. Так, исследование из Замбии, выполненное 25 лет назад (1993 г.), на примере 72 больных с ВИЧ-и/ТБ выявило, что положительный ММ при легочном ТБ среди лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), встречался в 43% случаев. Кроме того, в этом исследовании у ЛЖВ имелась выраженная тенденция к низкой градации ММ или отрицательной ММ, а при бактериологическом исследовании мокроты в случаях коинфекции часто определялся медленный рост микобактерий туберкулеза (МБТ) с малым количеством колоний [17].

В дальнейшем сведения о частоте выявления КУМ в ММ оставались также довольно неоднородны: авторы из Танзании (2007 г.) сообщили об обнаружении КУМ в ММ в 66,7% случаев ВИЧ-и/ТБ с поражением органов дыхания [18], тогда как исследования из Эфиопии (2007 г.), Индии (2011 г.) и Вьетнама (2012 г.) показали весьма низкую частоту положительной микроскопии ММ при коинфекции: 26,8%, 25,6% и 29% соответственно [19–21]. В более позднем исследовании на примере крупного лечебного учреждения (750 коек, 29 000 госпитализаций в год) в Бразилии за почти двухлетний период было продемонстрировано, что только в 34,8% случаев коинфекции был зарегистрирован положительный результат микроскопии мазка мокроты, а отрицательная микроскопия мазка мокроты чаще встречалась при отсутствии кашля и типичных для туберкулеза рентгенологических изменений [22].

Существует точка зрения, что у пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов выше 200 клеток/мкл из-за типичного течения легочного ТБ бактериовыделение встречается чаще, в отличие от лиц с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, при котором высокая частота отрицательной микроскопии затрудняет не только диагностику ТБ, но и его дифференциальную диагностику с другими вторичными заболеваниями (в частности, с пневмоцистной пневмонией, саркомой Капоши и проч.), что требует применения альтернативных методов выявления возбудителя и в ряде случаев проведения тест-терапии вероятного ТБ [3]. При этом отрицательные результаты микроскопии встречаются тем чаще, чем глубже иммуносу-

прессия и, следовательно, отчетливо хуже результаты лечения с более высокими показателями смертности. Некоторые авторы даже расценивали положительный результат ММ при коинфекции как независимый фактор благоприятного исхода лечения ТБ [23].

Недавнее исследование на примере 50 больных ВИЧ-и/ТБ с изучением корреляции между уровнем CD4 и частотой обнаружения КУМ выявило, что ТБ с отрицательной ММ чаще встречается у лиц с выраженной иммуносупрессией [24]. Похожие результаты показало исследование из Республики Конго, где при обследовании на ТБ 775 больных положительный результат ММ при подозрении на ТБ у ЛЖВ был только у 29,3%, отрицательный — в 70,7% случаев, тогда как при ТБ без ВИЧ-и микроскопия была положительной у 57%, отрицательной — у 43% пациентов. Авторами этого исследования так же была показана прямая связь частоты обнаружения возбудителя в мазке мокроты со степенью иммунодефицита: лица с коинфекцией и бактериовыделением по ММ имели более высокие показатели CD4 ( $385,4 \pm 278,1$  кл/мкл) в сравнении с теми, у кого ММ была отрицательной ( $239,6 \pm 274,9$  кл/мкл) ( $p < 0,03$ ). Кроме того, отмечено, что пациенты с CD4  $< 350$  клеток/мкл достоверно чаще были среди тех, у кого микроскопия мазка была отрицательной ( $p < 0,007$ ) [25].

Противоположные данные опубликованы в исследовании R.L. Smith et al. (1994 г.), выполненном на примере больных коинфекцией в Нью-Йорке, где 60% больных с ВИЧ-и/ТБ ( $n = 100$ ) имели положительный результат микроскопии, при этом частота бактериовыделения по ММ не зависела от относительного уменьшения частоты деструктивных форм ТБ; было также показано, что частота выявления КУМ в ММ не зависела от выраженности иммуносупрессии: так, у пациентов с коинфекцией и уровнем CD4-лимфоцитов  $< 50$  кл/мкл,  $50 - 200$  кл/мкл и  $> 200$  кл/мкл положительный результат ММ был в 58%, 60% и 56% случаев соответственно. Примечательно, что у больных с ВИЧ-и/ТБ, вызванным лекарственно-устойчивыми МБТ, положительные результаты микроскопии регистрировались в 65% случаев, а при диссеминированных формах ТБ — в 96%. [26]. D. Affolabi et al. (2011 г.) сообщили, что в Бенине 98% всех случаев ТБ у лиц с ВИЧ-инфекцией и без нее сопровождаются бактериовыделением по ММ, что позволяет говорить о редкости олигобациллярного и небациллярного ТБ вообще, и при ВИЧ-инфекции в частности [27].

Отечественные данные по этой проблематике также весьма неоднородны: в начале изучения проблемы коинфекции в РФ бактериовыделение регистрировали только у 19% больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [28]. В последующем

было отмечено, что бактериовыделение (как методом микроскопии, так и посевом) у больных ВИЧ-инфекцией одинаково часто регистрируется вне зависимости от наличия и степени иммунодефицита [1, 29].

Учитывая неоднородные данные по частоте бактериовыделения при коинфекции, рядом исследователей были предприняты попытки выяснения факторов, ассоциированных с отрицательным результатом микроскопии мазка в случаях ВИЧ-и/ТБ. Так, исследование 2009 г., проведенное в Камбодже ( $n = 881$ ), показало, что чувствительность ММ при коинфекции составила 59%, а специфичность — 97%; предикторами отрицательной ММ в этом исследовании стали возраст (старше 50 лет), наличие клинических симптомов (кашель  $> 3$  недели или кровохарканье или лихорадка  $> 1$  месяца) и патологических изменений на рентгенограмме [30]. Результаты проспективного мультицентрового исследования с участием 175 ЛЖВ (медиана уровня CD4-лимфоцитов — 36 клеток/мкл) из Камбоджи, Сенегала и Центральноафриканской Республики, госпитализированных хотя бы с одним респираторным симптомом и рентгенологически определяемой патологией в легких и положительной ММ, в 63% случаев ( $n = 110$ ) показали связь между отрицательной микроскопией ММ и сопутствующей инфекцией респираторного тракта. Так, отрицательный результат ММ при ТБ достоверно чаще определялся у больных с дополнительно имеющейся другой (нетуберкулезной) инфекцией дыхательных путей (пневмоцистоз, бактериальные, грибковые и паразитарные пневмонии, МАС-инфекция), одышкой и локальными интерстициальными затемнениями в легких. Кроме того, в этом исследовании было убедительно продемонстрировано, что отрицательный результат ММ редко встречался при тяжелой иммуносупрессии (CD4-лимфоциты  $< 50$  кл/мкл.), наличии внутригрудной лимфаденопатии и деструктивных изменениях в легких [31].

Исследование, проведенное в Танзании с участием 318 больных с ВИЧ-инфекцией показало, что предикторами ТБ с отрицательной ММ, но положительной культурой стали наличие сухого кашля, одышки, низкие показатели количества эозинофилов крови, наличие анемии и деструкций при рентгенологическом исследовании. Авторы также сообщили о недостаточной информативности ММ в рамках первичного алгоритма обследования ЛЖВ на ТБ, когда мокрота во всех случаях отрицательной ММ отправлялась на культуральное исследование: чувствительность и специфичность алгоритма выявления ТБ с отрицательной микроскопией мазка была 28,1% и 74,5% соответственно [32]. Известно, что люминесцентная микроскопия, будучи наиболее информативным методом иссле-

дования мазка мокроты, не применяется широко в ряде регионов мира из-за своей высокой стоимости, в связи с чем были предприняты попытки повышения информативности исследования мазка мокроты с применением менее дорогой LED-микроскопии или использования альтернативных способов: методов концентрации мокроты, флотации или суточного сбора материала. Такие методики, по мнению некоторых авторов, способны повысить чувствительность еще на 13–33% в сравнении с обычной ММ, когда в качестве референтного стандарта используются культуральные методы исследования мокроты [33–35]. Вместе с тем, обзор 14 исследований, посвященный информативности ММ, показал, что преимущества метода флотации при исследовании ММ у больных коинфекцией сильно преувеличены, поэтому данная методика не должна применяться в рутинной диагностике ТБ у ЛЖВ [36].

Из имеющихся публикаций известно, что наиболее чувствительные технологии для выявления возбудителя (культуральное исследование и молекулярно-генетические методы) в некоторых странах с высоким бременем коинфекции применяются недостаточно широко из-за ограниченности ресурсов, и основой лабораторной диагностики туберкулеза в таких регионах остается микроскопия мазка мокроты. Тем не менее, большинство авторов подтверждают эффективность и диагностическое преимущество культуральных методов перед ММ у больных ВИЧ-и/ТБ [37–39]. В то же время имеются научные данные о некоторых особенностях результатов культурального исследования у больных коинфекцией: у них определяется более скудный и медленный рост МБТ в сравнении с больными ТБ без ВИЧ-и [17]. Для изучения информативности алгоритма диагностики ТБ у ЛЖВ в странах с ограниченными ресурсами рутинное обследование (совокупность клинических симптомов, рентгенологических данных и ММ на КУМ) сравнивали с диагностикой ТБ методом посева на жидкие питательные среды. Исследование из стран Африки к югу от Сахары и стран Южной Америки показало, что стандартный набор исследований оказался менее эффективным в сравнении с культуральным [38]. Изучение эффективности алгоритма диагностики ТБ у ЛЖВ (сделанного на основе рекомендации ВОЗ, 2007 г.) было проведено в Кении, где также было показано, что использование культурального метода отчетливо повышает диагностику ТБ у ЛЖВ [40]. При этом значимыми предикторами положительного роста МБТ из мокроты у лиц с ВИЧ-и/ТБ при отрицательной микроскопии стали положительный LF-LAM тест мочи (липоарабиноманнановый тест бокового сдвига) и наличие рентгенологических изменений, характерных для ТБ [2].

Принимая во внимание существующие алгоритмы микробиологического обследования на туберкулез среди ЛЖВ в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, нельзя не отметить сведения о различной информативности исследования ММ в зависимости от уровня лаборатории. Результаты недавнего исследования, выполненного в Руанде (2016 г.) на примере 96 больных с коинфекцией, показали, что чувствительность различных методик исследования мокроты среди случаев коинфекции была достоверно ниже, чем при ТБ без ВИЧ-инфекции, а их информативность при диагностике туберкулеза зависела от уровня лаборатории. Так, в периферийных лабораториях первичного звена чувствительность ММ с классической окраской по Цилю – Нильсену составила в среднем 55,1%, люминесцентной и LED-микроскопии – 37%, чувствительность Xpert составила 77,6%. В городских лабораториях показатели информативности были выше: чувствительность ММ с окраской по Цилю – Нильсену была 58,3%, люминесцентной и LED-микроскопии – 62,5% и Xpert – 90% [41]. Учитывая, что первичное обследование на ТБ среди ЛЖВ проводится в общелечебной сети (где не предусмотрены люминесцентная или LED-микроскопия), недостатки классической ММ с окраской по Цилю – Нильсену могут привести к тому, что у значительной части ЛЖВ туберкулез не будет диагностирован, а это, принимая во внимание сложности клинико-рентгенологической диагностики туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией, приведет к отсроченной противотуберкулезной терапии [42, 43]. Подобная ситуация с недостаточной информативностью первичного обследования ЛЖВ на ТБ, по мнению авторов, заставляет задуматься о пересмотре и совершенствовании национального алгоритма диагностики ТБ из-за риска гиподиагностики ТБ среди ЛЖВ [25].

По данным M. Matee et al. (2008 г.), активный скрининг ЛЖВ на ТБ с исследованием серии из трех анализов мазка мокроты способен выявить многим более половины больных (55%) с последующей положительной культурой. В этом исследовании чувствительность ММ варьировала от 22,6% (при последующем росте МБТ не более 20 КОЕ) до 94,2% (при дальнейшем росте > 100 КОЕ). Диагностическая ценность серии ММ оказалась следующей: 92,1%, 1,8% и 7,1% для первой, второй и третьей порций соответственно. Прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата для ММ при диагностике ТБ у ЛЖВ были 84,5% и 99,1% соответственно [4431 (0.3%)].

Есть также данные о том, что при ВИЧ-и/ТБ с отрицательной микроскопией подавляющее большинство случаев (93%) ТБ диагностируются при

последующем положительном росте культуры МБТ из второй серии мокроты [45]. Исследование мокроты у пациентов до и после выполнения фибробронхоскопии, а также посева бронхо-альвеолярной лаважной жидкости не повышают чувствительность культурального исследования в условиях высокой распространенности олигобациллярного ТБ среди ЛЖВ [46].

В последние годы в научной литературе достаточно активно обсуждается сравнительный анализ информативности выявления МБТ у больных коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ) в сравнении с ВИЧ-негативными пациентами молекулярно-генетическими методами. Однако и в этом направлении данные исследований разноречивы. Так, в исследовании из Бразилии было показано, что чувствительность выявления КУМ методом микроскопии мокроты с окраской по Цилю – Нильсену у ВИЧ-инфицированных была ниже в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции (43% против 68%), при этом чувствительность молекулярно-генетических методов детекции МБТ не имела значимых различий (72% и 75% соответственно) [47]. Схожие данные были получены и в других исследованиях – тест Gene Xpert MTB/RIF показал себя значительно более информативным методом, нежели ММ [48 – 51].

Однако, согласно другим исследованиям, молекулярно-генетические методы детекции МБТ у больных ВИЧ-инфекцией обладают меньшей информативностью в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции [3].

В Российской Федерации с 2014 г. приказом МЗ № 951 больным с подозрением на туберкулез органов дыхания рекомендовано для выявления МБТ исследовать как минимум два образца мокроты тремя дополняющими друг друга методами: люминесцентной микроскопией или с окраской по Цилю – Нильсену, посевом на жидкие среды с использованием автоматизированных систем и молекулярно-генетическими исследованиями [52]. В одном из наших исследований (Зими́на В.Н. и соавт., 2017 г.) было показано, что при условии проведения двукратного исследования мокроты тремя методами (люминесцентной микроскопией, выявлением ДНК МБТ с помощью ПЦР в реальном времени с использованием системы «АмплиТуб-РВ» и посевом с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 960 на жидкую питательную среду Миддлбрук), достоверно лучшую чувствительность полный алгоритм продемонстрировал среди больных коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ) в сравнении с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (87,1 и 71,2%). При этом при анализе каждого метода отдельно оказалось, что у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции чаще удавалось выявить КУМ методом люминесцентной микроскопии, чем у пациентов с коинфекцией (32,8 и

24,2% соответственно), а чувствительность остальных методов не различалась. У больных коинфекцией достоверно чаще регистрировали скудное и реже – обильное бактериовыделение методом посева на плотные среды, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции [53].

### Заключение

Таким образом, приведенные в обзоре данные свидетельствуют о сохраняющихся противоречиях в оценке информативности фенотипических методов выявления микобактерий в мокроте у больных коинфекцией с различным иммунным статусом. Диапазон информативности микроскопии и культурального исследования достаточно велик и составляет от 24,2% до 66,7%, достигая максимума (96%) в некоторых случаях диссеминированного ТБ. Различная информативность ММ может существенно затруднять быструю диагностику ТБ у больных с ВИЧ-инфекцией в общечелечной сети, так как результаты микроскопии во многом зависят от уровня и опыта лабораторной службы. Особенности бактериовыделения при коинфекции выявили проблему диагностики олигобациллярного ТБ у больных ВИЧ-и с необходимостью изучения факторов, связанных с отрицательной микроскопией мазка. Культуральные и молекулярно-генетические методы исследования мокроты обладают неоспоримым преимуществом перед микроскопией, повышая информативность поиска возбудителя в мокроте у больных коинфекцией. Однако диагностика ТБ с помощью посевов не может считаться быстрой у пациентов с иммунодефицитом, поэтому в алгоритм обследования на туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией должны быть включены быстрые, молекулярно-генетические методы выявления ДНК МБТ при первом подозрении на туберкулез, еще на этапе обследования у инфекциониста, терапевта, пульмонолога.

### Литература

1. Пантелеев, А.М. Туберкулез органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией / А.М. Пантелеев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2010. – Т.2, № 1. – С. 16 – 22.
2. Nakiyingi L, Nonyane BAS, Sengooba W, et al. Predictors for MTB Culture-Positivity among HIV-Infected Smear-Negative Presumptive Tuberculosis Patients in Uganda: Application of New Tuberculosis Diagnostic Technology. PLoS One. [Internet]. July 2015 [cited 2018 Feb 20] ;10(7):e0133756. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0133756>
3. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4: 97-107.
4. Harries AD, Nyirenda TE, Banerjee A, Boeree MJ, Salaniponi FM. Treatment outcome of patients with smear-negative and smear-positive pulmonary tuberculosis in the National Tuberculosis Control Programme, Malawi. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1999; 93: 443 – 446.

5. Hargreaves NJ, Kadzakumanja O, Whitty CJM, Salaniponi FML, Harries AD, Squire SB. "Smear-negative" pulmonary tuberculosis in a DOTS programme: Poor outcomes in an area of high HIV seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5:847–85.
6. Perkins MD, Cunningham J. Facing the Crisis: Improving the Diagnosis of Tuberculosis in the HIV Era. *J Infect Dis.* 2007; 196(Suppl 1):S15-S27.
7. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet.* 2007; 369: 2042–2049.
8. Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis — The perfect storm. *J Infect Dis.* 2007; 196(Suppl 1): S86-S107
9. Monkongdee P, McCarthy KD, Cain KP, et al. Yield of Acid-fast Smear and Mycobacterial Culture for Tuberculosis Diagnosis in People with Human Immunodeficiency Virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):903-908.
10. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, et al. An Algorithm for Tuberculosis Screening and Diagnosis in People with HIV. *N Engl J Med.* 2010;362(8):707-716.
11. Harries AD, Zachariah R, Lawn SD. Providing HIV care for co-infected tuberculosis patients: a perspective from sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(1):6-16.
12. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Risk Factors for Tuberculosis. *Pulm Med.* 2013;2013:1-11.
13. Dimairo M, MacPherson P, Bandason T, et al. The risk and timing of tuberculosis diagnosed in smear-negative TB suspects: a 12 month cohort study in Harare, Zimbabwe. *PLoS One* [Internet]. 2010 Jul [cited 2018 Feb 20];5(7):e11849. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0011849>
14. Brouwer M, Gudo PS, Simbe CM, Perdigão P, van Leth F. Are routine tuberculosis programme data suitable to report on antiretroviral therapy use of HIV-infected tuberculosis patients? *BMC Res Notes.* 2013;6(1):23.
15. Desikan P. Sputum smear microscopy in tuberculosis: is it still relevant? *Indian J Med Res.* 2013;137(3):442-444.
16. Cattamanchi A, Dowdy DW, Davis JL, et al. Sensitivity of direct versus concentrated sputum smear microscopy in HIV-infected patients suspected of having pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2009;9(1):53.
17. Elliott AM, Namaambo K, Allen BW, et al. Negative sputum smear results in HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis in Lusaka, Zambia. *Tuberc Lung Dis.* 1993;74(3):191-194.
18. Kibiki GS, Mulder B, van der Ven AJAM, et al. Laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis in TB and HIV endemic settings and the contribution of real time PCR for *M. tuberculosis* in bronchoalveolar lavage fluid. *Trop Med Int Health.* 2007;12(10):1210-1217.
19. Kassu A, Mengistu G, Ayele B, et al. Coinfection and clinical manifestations of tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected adults at a teaching hospital, northwest Ethiopia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007;40(2):116-122.
20. Patel AK, Thakrar SJ, Ghanchi FD. Clinical and laboratory profile of patients with TB/HIV coinfection: A case series of 50 patients. *Lung India.* 2011;28(2):93-96.
21. Nguyen DTM, Nguyen HQ, Beasley RP, Ford CE, Hwang L-Y, Graviss EA. Performance of Clinical Algorithms for Smear-Negative Tuberculosis in HIV-Infected Persons in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Tuberc Res Treat.* 2012;2012:6.
22. Campos LC, Rocha MVV, Willers DMC, Silva DR. Characteristics of Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis (TB) in a Region with High TB and HIV Prevalence. *PLoS One* [Internet]. Jan 2016 [cited 2018 Feb 20];11(1):e0147933. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0147933>
23. Teshome Kefale A, Anagaw Y. Outcome of tuberculosis treatment and its predictors among HIV infected patients in southwest Ethiopia. *Int J Gen Med.* 2017;Volume 10:161-169.
24. Swarooprani NB, Wadekar MD, Rajakumar S. Impact of CD4 Count on sputum smear for AFB in HIV-TB Co infection. *Indian J Microbiol Res.* 2016;3(2):126.
25. Linguissi LSG, Mayengue PI, Sidib A, et al. Prevalence of national treatment algorithm defined smear positive pulmonary tuberculosis in HIV positive patients in Brazzaville, Republic of Congo. *BMC Res Notes.* 2014;7(1):578.
26. Smith RL, Yew K, Berkowitz KA, Aranda CP. Factors affecting the yield of acid-fast sputum smears in patients with HIV and tuberculosis. *Chest.* 1994;106(3):684-686.
27. Affolabi D, Akpona R, Odoun M, et al. Smear-negative, culture-positive pulmonary tuberculosis among patients with chronic cough in Cotonou, Benin. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(1):67-70.
28. Фролова, О.П. Особенности течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и меры его профилактики: дис. ... д-ра мед наук / О.П. Фролова. — СПб.: 1998. — 301 с.
29. Загдын, З.М. Поздно выявленный туберкулез среди больных инфицированных и не инфицированных ВИЧ в Ленинградской области и причины их смерти / З.М. Загдын [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. — 2010. — Т. 2, № 1. — С. 70–77.
30. Tamhane A, Chheng P, Dobbs T, Mak S, Sar B, Kimerling ME. Predictors of smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients, Battambang, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(3):347-354.
31. Chartier L, Leng C, Sire J-M, et al. Factors associated with negative direct sputum examination in Asian and African HIV-infected patients with tuberculosis (ANRS 1260). *PLoS One* [Internet]. 2011 June [cited 2018 Feb 20];6(6):e21212. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0021212>
32. Swai HF, Mugusi FM, Mbwambo JK. Sputum smear negative pulmonary tuberculosis: sensitivity and specificity of diagnostic algorithm. *BMC Res Notes.* 2011;4(1):475.
33. Steingart KR, Ng V, Henry M, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(10):664-674.
34. Yassin MA, Cuevas LE. How many sputum smears are necessary for case finding in pulmonary tuberculosis? *Trop Med Int Health.* 2003;8(10):927-932.
35. Dorman SE. New diagnostic tests for tuberculosis: bench, bedside, and beyond. *Clin Infect Dis.* 2010;50 (Suppl 3):S173-S177.
36. Cattamanchi A, Davis JL, Pai M, Huang L, Hopewell PC, Steingart KR. Does Bleach Processing Increase the Accuracy of Sputum Smear Microscopy for Diagnosing Pulmonary Tuberculosis? *J Clin Microbiol.* 2010;48(7):2433-2439.
37. Davis JL, Worodria W, Kisembo H, et al. Clinical and radiographic factors do not accurately diagnose smear-negative tuberculosis in HIV-infected inpatients in Uganda: a cross-sectional study. *PLoS One* [Internet]. 2010 March [cited 2018 Feb 20];5(3):e9859. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009859>
38. Swindells S, Komarow L, Tripathy S, et al. Screening for pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5253. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(4):532-539.
39. Padmapriyadarsini C, Tripathy S, Sekar L, et al. Evaluation of a Diagnostic Algorithm for Sputum Smear—Negative

Pulmonary Tuberculosis in HIV-Infected Adults. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(3):331-338.

40. Huerga H, Varaine F, Okwaro E, et al. Performance of the 2007 WHO algorithm to diagnose smear-negative pulmonary tuberculosis in a HIV prevalent setting. *PLoS One* [Internet]. 2012 Dec [cited 2018 Feb 20];7(12):e51336. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0051336>

41. Ngabonziza JCS, Ssenooba W, Mutua F, et al. Diagnostic performance of smear microscopy and incremental yield of Xpert in detection of pulmonary tuberculosis in Rwanda. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):660.

42. Mtei L, Matee M, Herfort O, et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania. *Clin Infect Dis.* 2005;40(10):1500-1507.

43. Quincó P, Bühner-Sékula S, Brandão W, et al. Increased sensitivity in diagnosis of tuberculosis in HIV-positive patients through the small-membrane-filter method of microscopy. *J Clin Microbiol.* 2013;51(9):2921-2925.

44. Matee M, Mtei L, Lounasvaara T, et al. Sputum microscopy for the diagnosis of HIV-associated pulmonary tuberculosis in Tanzania. *BMC Public Health.* 2008;8(1):68.

45. Ssenooba W, Kiwanuka N, Kateete DP, Katamba A, Joloba ML. Incremental yield of serial sputum cultures for diagnosis of tuberculosis among HIV infected smear negative pulmonary TB suspects in Kampala, Uganda. *PLoS One* [Internet]. 2012 May [cited 2018 Feb 20];7(5):e37650. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0037650>

46. Aderaye G, G/Egziabher H, Aseffa A, Worku A, Lindquist L. Comparison of acid-fast stain and culture for *Mycobacterium tuberculosis* in pre- and post-bronchoscopy sputum and bronchoalveolar lavage in HIV-infected patients with atypical chest X-ray in Ethiopia. *Ann Thorac Med.* 2007;2(4):154-157.

47. Scherer LC, Sperhake RD, Rossetti MLR, Ruffino-Netto A, Kritski AL. Usefulness of the polymerase chain reaction dot-blot assay, used with Ziehl-Neelsen staining, for the rapid and convenient diagnosis of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative individuals. *Infect Dis Rep.* 2011;3(1):3.

48. O'Grady J, Bates M, Chilukutu L, et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay at a tertiary care referral hospital in a setting where tuberculosis and HIV infection are highly endemic. *Clin Infect Dis.* 2012;55(9):1171-1178.

49. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database of Syst Rev* [Internet]. 2014 Jan [cited 2018 Feb 20];1:CD009593. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009593.pub2/full>

50. Carriquiry G, Otero L, Gonz lez-Lagos E, et al. A Diagnostic Accuracy Study of Xpert®MTB/RIF in HIV-Positive Patients with High Clinical Suspicion of Pulmonary Tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS One* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Feb 21];7(9):e44626. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0044626>

51. Pantoja T, Opiyo N, Lewin S, et al. Implementation strategies for health systems in low-income countries: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Sep [cited 2018 Feb 21];9:CD011086. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011086.pub2/full>

52. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 "Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания". – Доступно по ссылке: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (дата обращения 21.02.2018).

53. Зими́на, В.Н. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и массивность бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом / В.Н. Зими́на [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 17–23.

## References

1. Panteleev A.M. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2010; 2(1):16-22 (In Russian).

2. Nakiyingi L, Nonyane BAS, Ssenooba W, et al. Predictors for MTB Culture-Positivity among HIV-Infected Smear-Negative Presumptive Tuberculosis Patients in Uganda: Application of New Tuberculosis Diagnostic Technology. *PLoS One.* [Internet]. July 2015 [cited 2018 Feb 20] ;10(7):e0133756. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0133756>

3. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4: 97-107.

4. Harries AD, Nyirenda TE, Banerjee A, Boeree MJ, Salaniponi FM. Treatment outcome of patients with smear-negative and smear-positive pulmonary tuberculosis in the National Tuberculosis Control Programme, Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999; 93: 443-446.

5. Hargreaves NJ, Kadzakuanja O, Whitty CJM, Salaniponi FML, Harries AD, Squire SB. "Smear-negative" pulmonary tuberculosis in a DOTS programme: Poor outcomes in an area of high HIV seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5:847-85.

6. Perkins MD, Cunningham J. Facing the Crisis: Improving the Diagnosis of Tuberculosis in the HIV Era. *J Infect Dis.* 2007; 196(Suppl 1):S15-S27.

7. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet.* 2007; 369: 2042–2049.

8. Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis – The perfect storm. *J Infect Dis.* 2007; 196(Suppl 1): S86-S107

9. Monkongdee P, McCarthy KD, Cain KP, et al. Yield of Acid-fast Smear and Mycobacterial Culture for Tuberculosis Diagnosis in People with Human Immunodeficiency Virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):903-908.

10. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, et al. An Algorithm for Tuberculosis Screening and Diagnosis in People with HIV. *N Engl J Med.* 2010;362(8):707-716.

11. Harries AD, Zachariah R, Lawn SD. Providing HIV care for co-infected tuberculosis patients: a perspective from sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(1):6-16.

12. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Risk Factors for Tuberculosis. *Pulm Med.* 2013;2013:1-11.

13. Dimairo M, MacPherson P, Bandason T, et al. The risk and timing of tuberculosis diagnosed in smear-negative TB suspects: a 12 month cohort study in Harare, Zimbabwe. *PLoS One* [Internet]. 2010 Jul [cited 2018 Feb 20];5(7):e11849. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0011849>

14. Brouwer M, Gudo PS, Simbe CM, Perdigão P, van Leth F. Are routine tuberculosis programme data suitable to report on antiretroviral therapy use of HIV-infected tuberculosis patients? *BMC Res Notes.* 2013;6(1):23.

15. Desikan P. Sputum smear microscopy in tuberculosis: is it still relevant? *Indian J Med Res.* 2013;137(3):442-444.

16. Cattamanchi A, Dowdy DW, Davis JL, et al. Sensitivity of direct versus concentrated sputum smear microscopy in HIV-infected patients suspected of having pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2009;9(1):53.

17. Elliott AM, Namaambo K, Allen BW, et al. Negative sputum smear results in HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis in Lusaka, Zambia. *Tuber Lung Dis.* 1993;74(3):191-194.
18. Kibiki GS, Mulder B, van der Ven AJAM, et al. Laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis in TB and HIV endemic settings and the contribution of real time PCR for *M. tuberculosis* in bronchoalveolar lavage fluid. *Trop Med Int Health.* 2007;12(10):1210-1217.
19. Kassu A, Mengistu G, Ayele B, et al. Coinfection and clinical manifestations of tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected adults at a teaching hospital, northwest Ethiopia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007;40(2):116-122.
20. Patel AK, Thakrar SJ, Ghanchi FD. Clinical and laboratory profile of patients with TB/HIV coinfection: A case series of 50 patients. *Lung India.* 2011;28(2):93-96.
21. Nguyen DTM, Nguyen HQ, Beasley RP, Ford CE, Hwang L-Y, Graviss EA. Performance of Clinical Algorithms for Smear-Negative Tuberculosis in HIV-Infected Persons in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Tuberc Res Treat.* 2012;2012:6.
22. Campos LC, Rocha MVV, Willers DMC, Silva DR. Characteristics of Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis (TB) in a Region with High TB and HIV Prevalence. *PLoS One* [Internet]. Jan 2016 [cited 2018 Feb 20];11(1):e0147933. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0147933>
23. Teshome Kefale A, Anagaw Y. Outcome of tuberculosis treatment and its predictors among HIV infected patients in southwest Ethiopia. *Int J Gen Med.* 2017;Volume 10:161-169.
24. Swaroopani NB, Wadekar MD, Rajakumar S. Impact of CD4 Count on sputum smear for AFB in HIV-TB Co infection. *Indian J Microbiol Res.* 2016;3(2):126.
25. Linguissi LSG, Mayengue PI, Sidibé A, et al. Prevalence of national treatment algorithm defined smear positive pulmonary tuberculosis in HIV positive patients in Brazzaville, Republic of Congo. *BMC Res Notes.* 2014;7(1):578.
26. Smith RL, Yew K, Berkowitz KA, Aranda CP. Factors affecting the yield of acid-fast sputum smears in patients with HIV and tuberculosis. *Chest.* 1994;106(3):684-686.
27. Affolabi D, Akpona R, Odoun M, et al. Smear-negative, culture-positive pulmonary tuberculosis among patients with chronic cough in Cotonou, Benin. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(1):67-70.
28. Frolova O.P. Osobennosti techenija tuberkuleza u VICH-inficirovannyh i mery ego profilaktiki [Special features of the course of tuberculosis in HIV co-infected patients and methods of its prevention] [dissertation]. St. Petersburg (Russia); 1998, 301p. (In Russian).
29. Zagdyn Z.M., Velenov A.Ju., Shabalin V.N. Hajmer R // VICH-infekcija i immunosupressija .2010; 2(1): 70-77 (In Russian).
30. Tamhane A, Chheng P, Dobbs T, Mak S, Sar B, Kimerling ME. Predictors of smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients, Battambang, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(3):347-354.
31. Chartier L, Leng C, Sire J-M, et al. Factors associated with negative direct sputum examination in Asian and African HIV-infected patients with tuberculosis (ANRS 1260). *PLoS One* [Internet]. 2011 June [cited 2018 Feb 20];6(6):e21212. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0021212>
32. Swai HF, Mugusi FM, Mbwambo JK. Sputum smear negative pulmonary tuberculosis: sensitivity and specificity of diagnostic algorithm. *BMC Res Notes.* 2011;4(1):475.
33. Steingart KR, Ng V, Henry M, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(10):664-674.
34. Yassin MA, Cuevas LE. How many sputum smears are necessary for case finding in pulmonary tuberculosis? *Trop Med Int Health.* 2003;8(10):927-932.
35. Dorman SE. New diagnostic tests for tuberculosis: bench, bedside, and beyond. *Clin Infect Dis.* 2010;50 (Suppl 3):S173-S177.
36. Cattamanchi A, Davis JL, Pai M, Huang L, Hopewell PC, Steingart KR. Does Bleach Processing Increase the Accuracy of Sputum Smear Microscopy for Diagnosing Pulmonary Tuberculosis? *J Clin Microbiol.* 2010;48(7):2433-2439.
37. Davis JL, Worodria W, Kitembo H, et al. Clinical and radiographic factors do not accurately diagnose smear-negative tuberculosis in HIV-infected inpatients in Uganda: a cross-sectional study. *PLoS One* [Internet]. 2010 March [cited 2018 Feb 20];5(3):e9859. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009859>
38. Swindells S, Komarow L, Tripathy S, et al. Screening for pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5253. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(4):532-539.
39. Padmapriyadarsini C, Tripathy S, Sekar L, et al. Evaluation of a Diagnostic Algorithm for Sputum Smear—Negative Pulmonary Tuberculosis in HIV-Infected Adults. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(3):331-338.
40. Hueriga H, Varaine F, Okwaro E, et al. Performance of the 2007 WHO algorithm to diagnose smear-negative pulmonary tuberculosis in a HIV prevalent setting. *PLoS One* [Internet]. 2012 Dec [cited 2018 Feb 20];7(12):e51336. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0051336>
41. Ngabonziza JCS, Ssenooba W, Mutua F, et al. Diagnostic performance of smear microscopy and incremental yield of Xpert in detection of pulmonary tuberculosis in Rwanda. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):660.
42. Mtei L, Matee M, Herfort O, et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania. *Clin Infect Dis.* 2005;40(10):1500-1507.
43. Quincó P, Bühner-Sékula S, Brandão W, et al. Increased sensitivity in diagnosis of tuberculosis in HIV-positive patients through the small-membrane-filter method of microscopy. *J Clin Microbiol.* 2013;51(9):2921-2925.
44. Matee M, Mtei L, Lounasvaara T, et al. Sputum microscopy for the diagnosis of HIV-associated pulmonary tuberculosis in Tanzania. *BMC Public Health.* 2008;8(1):68.
45. Ssenooba W, Kiwanuka N, Kateete DP, Katamba A, Joloba ML. Incremental yield of serial sputum cultures for diagnosis of tuberculosis among HIV infected smear negative pulmonary TB suspects in Kampala, Uganda. *PLoS One* [Internet]. 2012 May [cited 2018 Feb 20];7(5):e37650. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0037650>
46. Aderaye G, G/Egziabher H, Aseffa A, Worku A, Lindquist L. Comparison of acid-fast stain and culture for *Mycobacterium tuberculosis* in pre- and post-bronchoscopy sputum and bronchoalveolar lavage in HIV-infected patients with atypical chest X-ray in Ethiopia. *Ann Thorac Med.* 2007;2(4):154-157.
47. Scherer LC, Sperhake RD, Rossetti MLR, Ruffino-Netto A, Kritski AL. Usefulness of the polymerase chain reaction dot-blot assay, used with Ziehl-Neelsen staining, for the rapid and convenient diagnosis of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative individuals. *Infect Dis Rep.* 2011;3(1):3.
48. O'Grady J, Bates M, Chilukutu L, et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay at a tertiary care referral hospital in a setting where tuberculosis and HIV infection are highly endemic. *Clin Infect Dis.* 2012;55(9):1171-1178.

49. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database of Syst Rev* [Internet]. 2014 Jan [cited 2018 Feb 20];1:CD009593. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009593.pub2/full>
50. Carriquiry G, Otero L, Gonzalez-Lagos E, et al. A Diagnostic Accuracy Study of Xpert®MTB/RIF in HIV-Positive Patients with High Clinical Suspicion of Pulmonary Tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS One* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Feb 21];7(9):e44626. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0044626>
51. Pantoja T, Opiyo N, Lewin S, et al. Implementation strategies for health systems in low-income countries: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Sep [cited 2018 Feb 21];9:CD011086. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011086.pub2/full>
52. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014. Ob utverzhdenii metodicheskikh rekomendacij po sovershenstvovaniju diagnostiki i lechenija tuberkuleza organov dyhanija. [On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment]. Available from: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> [cited 2018 Feb 21]. (In Russian)
53. Zimina V.N., Mikova O.E., Vareckaja T.A., Degtjareva S.Ju., Sergevnin V.I. Tuberkuljoz i bolezni ljogkih. 2017;95(7): 17-23. (In Russian).

---

*Авторский коллектив:*

*Викторова Ирина Борисовна* — доцент кафедры фтизиопульмонологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н.; тел./факс: 8(3843)45-42-19; e-mail: [irinaviktoroff@mail.ru](mailto:irinaviktoroff@mail.ru)

*Дегтярева Светлана Юрьевна* — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов; тел./факс: 8(495)365-25-33; e-mail: [degtjareva\\_svet@mail.ru](mailto:degtjareva_svet@mail.ru)

*Кулабухова Екатерина Игоревна* — заведующая лабораторией кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов, аспирант Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; тел./факс: 8(495)788-00-02; e-mail: [ekulabukhova@mail.ru](mailto:ekulabukhova@mail.ru).

*Белобородова Елена Николаевна* — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов; тел./факс: 8(495)365-25-33; e-mail: [lenor.schmidt@gmail.com](mailto:lenor.schmidt@gmail.com)

*Зимина Вера Николаевна* — профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов, д.м.н.; тел./факс: 8(495)365-25-33; e-mail: [vera-zim@yandex.ru](mailto:vera-zim@yandex.ru)