

В.С.Боровицкий

Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий и ВИЧ-инфекция

Федеральное казенное учреждение "Лечебное исправительное учреждение № 12" Управления федеральной службы исполнения наказаний РФ по Кировской области: 613040, Кировская обл., г. Кирово-Чепецк

V.S.Borovitsky

Multi-drug resistant tuberculosis and HIV-infection

Key words: tuberculosis, multi-drug resistance, HIV-infection

Ключевые слова: туберкулез, широкая лекарственная устойчивость, ВИЧ-инфекция.

По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), лекарственно устойчивый (ЛУ) туберкулез легких характеризуется выделением микобактерий туберкулеза (МБТ), устойчивых к 1 или более противотуберкулезным препаратам (ПТП) [1].

В настоящее время ВОЗ рекомендуется выделять следующие виды ЛУ МБТ:

- полирезистентность — устойчивость более чем к 1 препарату, кроме сочетания изониазида и рифампицина;
- множественная ЛУ (МЛУ) — устойчивость к сочетанию изониазида и рифампицина, независимо от наличия резистентности к другим препаратам;
- обширная, или широкая ЛУ (ШЛУ) включает в себя устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и 1 из 3 инъекционных ПТП (канамицину, амикацину или капреомицину) [2].

Появлению туберкулеза с МЛУ (МЛУ-туберкулез) в начале 1990-х гг. предшествовало использование рифампицина во всем мире в течение 2 десятилетий. Распространенность МЛУ-туберкулеза постепенно составила приблизительно 5 % всех случаев заболевания в мире (\approx 500 тыс. в 2007 г.). Затем появился туберкулез с ШЛУ МБТ (ШЛУ-туберкулез) [3–7], который до 2007 г. составлял около 10 % всех случаев туберкулеза с МЛУ МБТ [8]. ШЛУ-туберкулез с МБТ распространен более чем в 45 странах, точные данные получить затруднительно, т. к. не во всех странах существуют специализированные бактериологические лаборатории [9].

В связи с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом и распространением вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) ШЛУ-туберкулез представляет собой очень большую проблему в африканских государствах, расположенных в районе Сахары [10].

Правительствами некоторых стран пересмотрена программа борьбы с туберкулезом. Программы DOTS и DOTS+ оказались малоэффективны перед нарастающей угрозой совместных эпидемий ВИЧ и туберкулеза с МЛУ и / или ШЛУ МБТ [11–13].

Ученые предлагают конкретные ключевые меры для контроля над инфекцией, которые необходимы для оптимизации наблюдения пациентов и уменьшения риска передачи туберкулеза, в т. ч. с ШЛУ, в пределах больницы [14].

Варьирование новых случаев туберкулеза на европейском континенте зависит от региона: от очень низких показателей по скандинавским странам (6–8 случаев на 100 тыс. населения) до высоких — в Таджикистане (231 случай на 100 тыс. населения). Российская Федерация занимает 11-е место среди 22 стран с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом. Низкая эффективность лечения обусловлена ЛУ МБТ в странах Восточной Европы и широкой распространенностью МЛУ МБТ: к концу сентября 2009 г. появилось по крайней мере по 1 сообщению о наличии ШЛУ-туберкулеза в каждой из 25 стран европейского региона, чему способствует присутствие в этих странах большого числа лиц из групп риска — иммигрантов, заключенных, наркоманов и ВИЧ-инфицированных [15, 16].

Текущие данные показывают географически ограниченную эпидемию ВИЧ-инфекции и ШЛУ-туберкулеза, однако такие данные вследствие недостатка адекватных исследований должны интерпретироваться осторожно. Фактически имеются признаки развития эпидемиологического процесса, характеризующиеся увеличенным риском вспышки в областях с высоким распространением ВИЧ-инфекции вследствие высокой распространенности туберкулеза с МЛУ МБТ, однако пока данных о результатах лечения среди ВИЧ-инфицированных пациентов с ШЛУ-туберкулезом недостаточно. Доступные источники сообщают о чрезвычайно высоком уровне смертности и очень коротком времени выживания таких больных [17, 18].

Первый случай ШЛУ-туберкулеза официально зарегистрирован в Западной Капской провинции (ЮАР) в 1992 г., примерно через 5–7 лет после начала лечения МЛУ-туберкулеза в регионе. В 1990–2002 гг.

были пролечены 48 таких пациентов, причем в большинстве случаев — это ВИЧ-инфицированные со средним временем выживания 10,8 мес. [19].

Сообщение об одном из первых наблюдений ШЛУ у пациентов с ВИЧ появилось в ЮАР: с ноября 2003 г. по январь 2005 г. у 77 из 128 пациентов выявлен МЛУ-туберкулез, у 26 — пред-ШЛУ, у 5 — ШЛУ-туберкулез. С помощью филогенетического анализа МБТ было продемонстрировано пошаговое развитие ЛУ, несмотря на лечение, и показано, что существующие меры контроля над туберкулезом с ЛУ неадекватны [20].

Также в Западной Капской провинции (ЮАР), в регионе, где отмечались случаи МЛУ-туберкулеза, с октября 2006 г. по январь 2008 г. ретроспективно изучалась когорта из первых пациентов с ШЛУ-туберкулезом. Пациенты ($n = 206$) были госпитализированы для лечения, пока не были получены отрицательные результаты посева мокроты, 65 пациентов со ШЛУ-туберкулезом умерли до начала лечения. Среди 195 пациентов, до лечения прошедших обследование на ВИЧ, 108 (55,4 %) были ВИЧ-инфицированными, 86 (44,1 %) умерли в течение 1-го года от начала химиотерапии. Выживаемость ВИЧ-положительных пациентов и больных, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) примерно соответствовала таковой у ВИЧ-отрицательных. Как ни странно, пациенты без ВИЧ-инфекции имели более серьезные побочные эффекты от лечения, требующие его прекращения, чем с ВИЧ, независимо от использования ВААРТ [21].

По сообщению из госпиталя *Kwazulu Natal* (ЮАР), ретроспективно (август 2002 г. — февраль 2008 г.) в 4 провинциях Южной Африки были проанализированы данные когорты пациентов ($n = 227$) старше 16 лет с ШЛУ-туберкулезом, подтвержденным методом посева мокроты: из 195 пациентов 21 умер прежде чем было начато лечение, 174 (из них 82 — с ВИЧ-инфекцией) прошли курс лечения, 62 (36 %) умерли в течение срока наблюдения. Число летальных исходов достоверно не различалось у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без таковой: 34 (41 %) из 82 и 28 (30 %) из 92 ($p = 0,13$) соответственно. Лечение моксифлоксацином, МЛУ МБТ, прежде доказанная культурально (посевом мокроты), и количество ПТП, используемых в режиме химиотерапии, не влияли на показатели смертности. Меньшее число смертельных случаев было среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих противовирусную терапию. У 33 (19 %) из 174 больных произошло усиление ЛУ МБТ в виде формирования ШЛУ, из них у 23 (70 %) это произошло в течение 6 мес. после начала лечения [22].

В том же госпитале с января 2005 г. по сентябрь 2008 г. изучались контакты пациентов с МЛУ и ШЛУ МБТ. Известно, что из общего числа пациентов ($n = 1\ 766$) в 221 случае определялась МЛУ, а в 287 — ШЛУ МБТ. Из 793 контактов с больными с МЛУ-туберкулезом у 14 (1,8 %) здоровых пациентов была диагностирована МЛУ; из 973 контактов с больными ШЛУ-туберкулезом — у 19 (2,0 %) подтверждена

ШЛУ. Среднее время заражения при домашних контактах — 70 дней (диапазон — 57–89 дней) [23].

Существует еще одно наблюдение в ЮАР. Сделана выборка из 3 групп пациентов с туберкулезом: лекарственно чувствительным, МЛУ и ШЛУ ($n = 116, 123$ и 139 соответственно). Более 85 % пациентов во всех 3 группах были ВИЧ-инфицированы. В результате многофакторного анализа выяснилось, что туберкулез с МЛУ и ШЛУ связан с ранее неэффективным лечением и госпитализацией > 14 дней. ВИЧ-инфекция была фактором риска ШЛУ, но не МЛУ МБТ. При сравнении пациентов с ШЛУ и МЛУ оказалось, что единственным существенным фактором риска ШЛУ-туберкулеза является ВИЧ-инфекция [24].

В Тугела Ферри (ЮАР) с 1 сентября 2006 г. по 31 декабря 2008 г. были пролечены 130 пациентов с подозрением на устойчивый к лекарственным средствам туберкулез: у 49 (20 %) человек был ШЛУ-туберкулез, у 20 (8 %) — туберкулез с МЛУ МБТ, при этом 114 (88 %) больных были ВИЧ-инфицированы [25]. Там же был изучен уровень смертности в период 2005–2007 гг. Были диагностированы 272 случая туберкулеза с МЛУ и 382 — с ШЛУ, частота ВИЧ-коинфекции составила 90 % и 98 % соответственно. Смертность в течение 1-го года среди пациентов с МЛУ МБТ была 71 %, с ШЛУ — 83 %, причем 40 % умерших с МЛУ и 51 % с ШЛУ МБТ погибли в течение 30 дней после получения результатов анализа мокроты. В период 2005–2007 гг. смертность среди больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ в 1-й год уменьшилась, однако большинство смертных случаев происходило в течение первых 30 дней госпитализации [26].

В городке *Khayelitsha* (ЮАР) широко распространены и ВИЧ, и туберкулез. В период с мая по ноябрь 2008 г. в 2 клиниках обследовались пациенты с подозрением на туберкулез. Диагностирован 271 новый случай туберкулеза, 264 пациента ранее лечились. Среди них 55 % и 71 % имели ВИЧ-инфекцию, МЛУ-туберкулез был диагностирован у 3,3 % и 7,7 % соответственно (частота МЛУ МБТ — 51 случай на 100 тыс. населения в год) [27]. Это гораздо выше, чем заболеваемость обычным туберкулезом в некоторых странах Европы!

Но есть и обнадеживающие сообщения. *T.A. Thomas et al.* пролечили в *Tugela Ferry* (один из сельских районов ЮАР) 4 ВИЧ-инфицированных детей от 6 до 8 лет с ШЛУ-туберкулезом. Противовирусную терапию получали 3 из них. Выживаемость у всех составила > 24 мес., причем все были госпитализированы на срок в среднем 8 мес. (диапазон — 5–17 мес.) [28]. Благодаря исследованию в том же районе Южной Африки теперь известно о распространенности ШЛУ МБТ из аспириатов лимфоузлов и плевральной жидкости: у 7 (33 %) из 21 пациента были обнаружены МБТ с ШЛУ [29].

В торакальной больнице Кейптауна (ЮАР) 27–30 октября 2008 г. при одномоментном обследовании всех госпитализированных с туберкулезом у > 2/3 пациентов выявлена ВИЧ-инфекция, причем 98 % имели существенные сопутствующие заболевания [30].

В госпитале *KwaZulu-Natal* (ЮАР) с января 2006 г. по июнь 2007 г. анализировалось распространение ШЛУ-туберкулеза в относительно плотной популяции среди 20 858 пациентов с туберкулезом: 4 170 (20 %) имели МЛУ, 443 (11 %) – ШЛУ МБТ. Учитывая высокий уровень распространенности в этом районе ВИЧ-инфекции, ситуация постепенно становится катастрофической [31].

В португальском госпитале *Pulido Valente* (Лиссабон) *T.Lopes et al.* с апреля 1999 г. по сентябрь 2009 г. ретроспективно изучили все случаи заболевания туберкулезом ($n = 1\,917$). Большинство пациентов (1 450 – 76 %) были мужского пола (средний возраст – $43,0 \pm 15,2$ года); 76,6 % – принадлежали к одной из кавказских национальностей, 19,8 % – иммигранты; 26 % госпитализированных пациентов ранее лечились. Сопутствующая патология была обнаружена у 85,7 % пациентов, ВИЧ-инфекция – у 34,7 %. Туберкулез с МЛУ и ШЛУ МБТ был обнаружен у 6,6 % и 6,8 % больных соответственно. Средняя длительность лечения составляла $28,5 \pm 54,8$ суток, летальность – 8,6 %. Риск летального исхода был более существенен среди пациентов с ВИЧ-инфекцией и среди тех, кто имел туберкулез с МЛУ и ШЛУ МБТ [32].

В Индии, судя по сообщению, ситуация также тревожная. В *Chennai* в период 2004–2007 гг. были отобраны 2 927 больных туберкулезом. У 2 156 (73,7 %) пациентов в мокроте методом микроскопии обнаруживались МБТ, у 1 651 (56,4 %) – ЛУ к более чем 1 ПТП, у 993 (33,9 %) пациентов выявлена МЛУ, у 48 (1,6 %) – ШЛУ, у 1 651 (17,9 %) – ЛУ к фторхинолонам (офлоксацин). ВИЧ-инфекция была обнаружена у 141 (14,2 %) пациента из 993 больных с МЛУ и 3 – с ШЛУ МБТ [33].

Другие индийские ученые сравнили ЛУ МБТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией ($n = 200$) и без таковой ($n = 50$) из различных городов восточной Индии. Выяснилось, что у 16 (17,7 %) из 90 больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и у 2 (6,6 %) из 30 без таковой имеет место МЛУ МБТ. У 4 (22,2 %) из 18 пациентов в результате посева мокроты МЛУ могла быть классифицирована как ШЛУ МБТ. У 16 (88,8 %) из 18 больных все культуры с МЛУ и ШЛУ выделялись от пациентов с ВИЧ-инфекцией; 5 (27,7 %) из 18 пациентов с МЛУ-туберкулезом имели ЛУ ко всем ПТП 1-го ряда. Летальность среди пациентов с ШЛУ-туберкулезом составляла 3 (75 %) из 4 человек [34].

Для оценки риска возникновения ШЛУ-туберкулеза в 2002–2007 гг. в госпитале *Tamil Nadu* (Индия) с помощью многофакторного анализа проводилось сравнение больных туберкулезом с ШЛУ ($n = 47$), МЛУ ($n = 30$) и лекарственно чувствительным ($n = 117$). По результатам сравнения оказалось, что наличие каверн и ВИЧ-инфекции достоверно не связано с появлением ШЛУ-туберкулеза [35].

Имеется еще одно сравнение результатов лечения у пациентов без ВИЧ-инфекции. В иранском госпитале *Masih Daneshvari* в 2002–2006 гг. у 7 пациентов в возрасте от 22 до 79 лет был выявлен ШЛУ-туберкулез. Все пациенты лечились по стандартному ре-

жиму препаратами 2-го ряда (циклосерин, протинамид, амикацин и офлоксацин), препараты 1-го ряда (этамбутол и пипразинамид) добавлялись, если к ним была чувствительность. Из 7 пациентов: 2 (28,6 %) были вылечены, рецидив – у 1, неудача в лечении – у 1, летальный исход – у 2, результат у 1 пациента неизвестен [36]. Там же в 2004–2007 гг. изучалась эффективность лечения туберкулеза с МЛУ ($n = 51$), пред-ШЛУ ($n = 39$) и ШЛУ ($n = 12$) без ВИЧ-инфекции. В результате сравнительного исследования у 39 (76,5 %), 34 (87,2 %) и 5 (41,7 %) пациентов отмечена устойчивость к офлоксацину, ципрофлоксацину и амикацину соответственно, связанная с неудачным результатом лечения [37].

В период с июля 2007 г. по июнь 2009 г. в специализированной туберкулезной больнице Шанхая проанализированы 1 156 случаев туберкулеза: 494 (42,7 %) случая классифицировались как МЛУ, 126 (10,9 %) – как ШЛУ. По крайней мере 3 доли легкого были поражены специфическим процессом у 90,5 % пациентов с ШЛУ и у 80,7 % пациентов с МЛУ МБТ ($p = 0,008$). Неудача в лечении была характерна для пациентов с ШЛУ, в отличие от МЛУ ($p < 0,001$), при этом следует принять во внимание, что показатели летальности и эффективности лечения значительно не различались [38].

Известно, что ШЛУ-туберкулезом с болеют и работники здравоохранения. В 1996–2008 гг. в ЮАР в 10 из 334 отчетов о случаях ШЛУ-туберкулеза фигурировали медицинские работники; 8 из 10 имели ВИЧ-отрицательный статус. Все прошли в среднем 2,4 курса противотуберкулезной терапии, прежде чем была установлена ШЛУ МБТ. ШЛУ-туберкулез у медицинского персонала имеет госпитальный характер, диагностируется довольно поздно, не связан с ВИЧ-статусом и характеризуется высокой летальностью [39].

В госпитале *KwaZulu-Natal* (ЮАР) в 2003–2008 гг. также изучалась внутрибольничная передача туберкулеза. Были обследованы медицинские работники ($n = 231$) и обычные пациенты ($n = 4\,151$), получавшие лечение от туберкулеза, с МЛУ или ШЛУ МБТ. Заболеваемость составила 64,8 случая на 100 тыс. vs 11,9 случая на 100 тыс. соответственно. У медицинского персонала заболеваемость была в 5,46 раза выше, а соотношение туберкулеза с ШЛУ выше в 6,69 раза (7,2 vs 1,1 случая на 100 тыс. соответственно). Соотношение ВИЧ-инфицированных практически не отличалось (55 % vs 57 %). Однако среди ВИЧ-инфицированного медицинского персонала противовирусную терапию получали 63 % vs 47 % пациентов (различие достоверно, $p < 0,001$).

Таким образом, медицинский персонал больниц подвержен более высокому риску заражения ШЛУ-туберкулезом, что обусловлено характером профессиональной деятельности [40].

Заключение

ШЛУ-туберкулез трудно поддается лечению, обычно требуется 18–24 мес. и 4–6 ПТП 2-го ряда. Успех

лечения составляет 30–50 % в обычных случаях и очень низок – у ВИЧ-инфицированных пациентов без противовирусной терапии [41, 42].

L.Amaral et al. констатируют, что примерно 20 % пациентов с ШЛУ-туберкулезом умирают в течение 2-го года после выявления заболевания, а смертность ВИЧ-инфицированных с ШЛУ МБТ достигает 80 %. Для лечения ШЛУ-туберкулеза указанные авторы предлагают использовать тиоридазин – нейрорептиг, применяемый в медицине в течение 40 лет. В эксперименте у мышей с легочным туберкулезом данный препарат усиливает фагоцитоз МБТ независимо от имеющейся ЛУ. Сообщается также о 10 вылеченных из 12 пациентов с ШЛУ-туберкулезом [43].

Кроме того, имеются сообщения о новых перспективных химических соединениях ПТП, которые, вполне возможно, помогут человечеству в борьбе с ШЛУ-туберкулезом [44–48].

На сайте Канадского общества фармацевтических наук в свободном доступе имеется ссылка, где содержится информация о современных средствах для химиотерапии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ (<http://ejournals.library.ualberta.ca/index.php/JPPS/article/view/9780/8063>) [49].

Ситуация в мире по сочетанию ШЛУ-туберкулеза и ВИЧ-инфекции становится очень тревожной. Существуют т. н. "горячие точки", например юг Африки. Не во всех странах существуют специализированные бактериологические лаборатории для диагностики ШЛУ МБТ. Поэтому точное распространение ШЛУ-туберкулеза неизвестно. Доказательства того, что ВИЧ-инфекция является фактором риска развития ШЛУ-туберкулеза, противоречивы и требуют дальнейших исследований.

Литература

1. Рекомендации по лечению резистентных форм туберкулеза. Пер. с англ. Женева: ВОЗ; 1998.
2. *Migliori G.B., Besozzi G., Girardi E. et al.* Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (4): 623–626.
3. *Dheda K., Warren R. M., Zumla A. et al.* Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management challenges. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2010; 24 (3): 705–725.
4. *Zwolska Z., Augustynowicz-Kopec E.* Drug resistant tuberculosis. *Pol. Merkur. Lekarski* 2011; 30 (179): 362–366.
5. *Martinson N.A., Chaisson R.E.* Survival in XDR TB: shifting the curve and shifting the paradigm. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011; 57 (2): 89–91.
6. *Gandhi N.R., Nunn P., Dheda K. et al.* Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet* 2010; 375 (9728): 1830–1843.
7. *Badoum G., Saleri N., Dembele M.S. et al.* Failing a re-treatment regimen does not predict MDR / XDR tuberculosis: is "blind" treatment dangerous? *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (5): 1283–1285.
8. *Chakraborty A.* Drug-resistant tuberculosis: an insurmountable epidemic? *Inflammopharmacology* 2011; 19 (3): 131–137.
9. *Loddenkemper R., Hauer B.* Drug-resistant tuberculosis: a worldwide epidemic poses a new challenge. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2010; 107 (1–2): 10–19.
10. *Migliori G.B., Dheda K., Centis R. et al.* Review of multidrug-resistant and extensively drug-resistant TB: global perspectives with a focus on sub-Saharan Africa. *Trop. Med. Int. Hlth* 2010; 15 (9): 1052–1066.
11. *Prasad R.* Revised National Tuberculosis Control Programme: current scenario. *J. Indian Med. Assoc.* 2009; 107 (10): 725–727.
12. *Small P.M.* Tuberculosis: a new vision for the 21st century. *Kekkaku* 2009; 84 (11): 721–726.
13. *Mukherjee A., Lodha R., Kabra S. K.* Changing trends in childhood tuberculosis. *Indian J. Pediatr.* 2011; 78 (3): 328–333.
14. *Karim K.* Tuberculosis and infection control. *Br. J. Nurs.* 2011; 20 (17): 1128, 1130–1133.
15. *Carvalho A.C., Migliori G.B., Cirillo D.M.* Tuberculosis in Europe: a problem of drug resistance or much more? *Exp. Rev. Respir. Med.* 2010; 4 (2): 189–200.
16. *Fears R., Kaufmann S., Ter Meulen V. et al.* Drug-resistant tuberculosis in the European Union: opportunities and challenges for control. *Tuberculosis (Edinb.)* 2010; 90 (3): 182–187.
17. *Matteelli A., Richardson M. D., Sotgiu G. et al.* Multidrug- and extensively drug-resistant TB in persons living with HIV. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2009; 3 (3): 245–254.
18. *Monedero I., Caminero J.A.* MDR-/XDR-TB management: what it was, current standards and what is ahead. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2009; 3 (2): 133–145.
19. *Symons G., Shean K., Pietersen E. et al.* A historical review of XDR tuberculosis in the Western Cape province of South Africa. *S. Afr. Med. J.* 2011; 101 (9): 636–638.
20. *Calver A. D., Falmer A. A., Murray M. et al.* Emergence of increased resistance and extensively drug-resistant tuberculosis despite treatment adherence/ South Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16 (2): 264–271.
21. *Kvasnovsky C. L., Cegielski J. P., Erasmus R. et al.* Extensively drug-resistant TB in Eastern Cape, South Africa: high mortality in HIV-negative and HIV-positive patients. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011; 57 (2): 146–152.
22. *Dheda K., Shean K., Zumla A. et al.* Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375 (9728): 1798–1807.
23. *Vella V., Racalbutto V., Guerra R. et al.* Household contact investigation of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2011; 15 (9): 1170–1175.
24. *Andrews J.R., Shah N.S., Weissman D. et al.* Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community. *PLoS One* 2010; 5 (12): 15735.
25. *Heysell S.K., Thomas T.A., Gandhi N.R. et al.* Blood cultures for the diagnosis of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis among HIV-infected patients from rural South Africa: a cross-sectional study. *BMC Infect. Dis.* 2010; 10: 344.
26. *Gandhi N.R., Shah N.S., Andrews J.R. et al.* HIV coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (1): 80–86.
27. *Cox H.S., McDermid C., Azevedo V. et al.* Epidemic levels of drug resistant tuberculosis (MDR and XDR-TB) in a high HIV prevalence setting in Khayelitsha, South Africa. *PLoS One* 2010; 5 (11): 13901.

28. Thomas T.A., Shenoi S.V., Heysell S.K. et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in children with human immunodeficiency virus in rural South Africa. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14 (10): 1244–1251.
29. Heysell S.K., Moll A.P., Gandhi N.R. et al. Extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis from aspirates, Rural South Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16 (3): 557–560.
30. Van der Plas H., Mendelson M. High prevalence of comorbidity and need for up-referral among inpatients at a district-level hospital with specialist tuberculosis services in South Africa: the need for specialist support. *S. Afr. Med. J.* 2011; 101 (8): 529–532.
31. Moodley P., Shah N. S., Tayob N. et al. Spread of extensively drug-resistant tuberculosis in KwaZulu-Natal province, South Africa. *PLoS One* 2011; 6 (5): 17513.
32. Lopes T., Gomes C., Diogo N. Tuberculosis unit: case study of 10 years of activity (1999–2009). *Rev. Port. Pneumol.* 2011; 17 (6): 266–271.
33. Rajasekaran S., Chandrasekar C., Mahilmaran A. et al. HIV coinfection among multidrug resistant and extensively drug resistant tuberculosis patients – a trend. *J. Indian Med. Assoc.* 2009; 107 (5): 281–282, 284–286.
34. Chakraborty N., De C., Bhattacharyya S. et al. Drug susceptibility profile of Mycobacterium tuberculosis isolated from HIV infected and uninfected pulmonary tuberculosis patients in eastern India. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2010; 104 (3): 195–201.
35. Balaji V., Daley P., Anand A.A. et al. Risk factors for MDR and XDR-TB in a tertiary referral hospital in India. *PLoS One* 2010; 5 (3): 9527.
36. Masjedi M.R., Tabarsi P., Baghaei P. et al. Extensively drug-resistant tuberculosis treatment outcome in Iran: a case series of seven patients. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14 (5): 399–402.
37. Tabarsi P., Chitsaz E., Baghaei P. et al. Impact of extensively drug-resistant tuberculosis on treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis patients with standardized regimen: report from Iran. *Microb. Drug Resist.* 2010; 16 (1): 81–86.
38. Tang S., Zhang Q., Yu J. et al. Extensively drug-resistant tuberculosis at a tuberculosis specialist hospital in Shanghai, China: clinical characteristics and treatment outcomes. *Scand. J. Infect. Dis.* 2011; 43 (4): 280–285.
39. Jarand J., Shean K., O'Donnell M. et al. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) among health care workers in South Africa. *Trop. Med. Int. Hlth.* 2010; 15 (10): 1179–1184.
40. O'Donnell M.R., Jarand J., Loveday M. et al. High incidence of hospital admissions with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis among South African health care workers. *Ann. Intern. Med.* 2010; 153 (8): 516–522.
41. LoBue P. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2009; 22 (2): 167–173.
42. Lawn S.D., Wood R. Antiretroviral therapy for control of the HIV-associated MDR and XDR tuberculosis epidemic in South Africa. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (12): 1567; author reply 1568–1569.
43. Amaral L., Molnar J. Therapy Of XDR TB with thioridazine a drug beyond patent protection but eligible for patent "as new use". *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.* 2010; 5 (2): 109–114.
44. Huang Q., He R., Kozikowski A. P. Stereochemistry at the forefront in the design and discovery of novel anti-tuberculosis agents. *Curr. Top. Med. Chem.* 2011; 11 (7): 810–818.
45. Pieroni M., Tipparaju S.K., Lun S. et al. Pyrido[1,2-a]benzimidazole-Based Agents Active Against Tuberculosis (TB), Multidrug-Resistant (MDR) TB and Extensively Drug-Resistant (XDR) TB. *ChemMedChem.* 2011; 6 (2): 334–342.
46. Bakal R.L., Gattani S.G. Identification and development of 2,5-disubstituted oxadiazole as potential candidate for treatment of XDR and MDR tuberculosis. *Eur. J. Med. Chem.* 2012; 47 (1): 278–282.
47. Cole S.T., Riccardi G. New tuberculosis drugs on the horizon. *Curr. Opin. Microbiol.* 2011; 14 (5): 570–576.
48. Igarashi M., Takahashi Y. Developmental status of new antituberculous drugs. *Nihon Rinsho* 2011; 69 (8): 1482–1488.
49. Sarkar S., Suresh M.R. An overview of tuberculosis chemotherapy – a literature review. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2011; 14 (2): 148–161.

Информация об авторе

Боровицкий Владислав Семенович – врач-фтизиатр учреждения ФКУ ЛМУ-12 УФСИН РФ по Кировской области; тел.: (83361) 4-60-39, доп. 2-29; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Поступила 02.05.12

© Боровицкий В.С., 2012

УДК 616.24-002.5-06:[616.98:578.828.6]