

А.М. ПАНТЕЛЕЕВ^{1,2}, д.м.н., О.В. НИКУЛИНА¹, М.С. ДРАЧЕВА¹, О.В. ПАНТЕЛЕЕВА³¹ Городская туберкулезная больница №2, Санкт-Петербург² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им акад. И.П. Павлова³ Городской центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург

КРИТЕРИИ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Традиционно используемые во фтизиатрической практике подходы к выявлению туберкулеза не могут быть применены в популяции больных ВИЧ-инфекцией из-за особенностей течения и форм туберкулеза, развивающихся в условиях иммуносупрессии. Нами проведен анализ 1 057 случаев впервые выявленного туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией по характеру выявления заболевания, формам туберкулезного процесса в зависимости от исходного уровня иммунного статуса. В подавляющем большинстве случаев (81,7%) туберкулез был выявлен при обращении за медицинской помощью. Установлено, что 71,7% больных проходили флюорографическое обследование менее чем за один год до выявления туберкулеза, а половина из них – менее чем за 6 мес., что позволяет говорить о низкой информативности флюорографического обследования у пациентов с ВИЧ-инфекцией даже с интервалом два раза в год. Установлено, что наиболее частой формой раннего выявления туберкулеза является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, который нужно рассматривать как критерий своевременности выявления туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, раннее выявление туберкулеза.

А.М. PANTELEEV^{1,2}, MD, O.V. NIKULINA¹, M.S. DRACHEVA¹, O.V. PANTELEEVA³¹ Municipal Tuberculosis Hospital No.2, Saint-Petersburg² Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University³ Municipal Center on AIDS and Infectious Disease Prevention and Control, Saint-Petersburg

CRITERIA OF MODERN TUBERCULOSIS DIAGNOSTICS IN HIV-INFECTED PATIENTS

Approaches traditionally used in phthisiological practice to determine tuberculosis can't be used for population of HIV-infection patients due to peculiarities of the course and forms of tuberculosis developing in conditions of immunological suppression. We analyzed 1 057 cases of the first diagnosed tuberculosis in HIV-infection patients by the nature of the disease diagnostics, forms of the tuberculosis process depending on the initial level of the immune status. In the overwhelming majority of cases (81.7%) tuberculosis was diagnosed when the patient sought medical aid. It was established that 71.7% of patients underwent the chest X-ray in less than a year before tuberculosis diagnosis and a half of them – in less than 6 month, which allows speaking about the low informative value of the chest X-ray for HIV patients even with the interval two times per year. It was established that the most frequent form of early tuberculosis diagnostics is tuberculosis of intrathoracic lymphatic nodes that should be considered as a criteria of timeliness of tuberculosis identification in HIV persons.

Keywords: HIV-infection, tuberculosis, early tuberculosis diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

Общепринятое представление о своевременном, или раннем, выявлении туберкулеза основано на малых сроках выявления процесса от начала его развития, характеристиках изменений в пораженном органе, диагностике форм туберкулезного процесса ограниченной распространенности в легочной ткани, отсутствии деструктивных изменений. К таковым традиционно относят очаговый, ограниченный инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких, туберкулезный плеврит. С бактериологической точки зрения к своевременно выявленным формам туберкулеза причисляют случаи туберкулеза без бактериовыделения. Важным критерием своевременности выявления туберкулеза является диагностика этого заболевания на бессимптомном этапе при выполнении профилактических осмотров или при клиническом минимуме обследования.

В условиях разрастающейся эпидемии туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией важной диагностической

проблемой является вопрос не только о быстрой и точной диагностике, но и о возможности раннего выявления, опорных критериях своевременной диагностики этого заболевания, развивающегося в условиях иммуносупрессии.

В диагностике туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции существует несколько трудностей. С одной стороны, это нетипичность проявлений заболевания, часто затрудняющая быструю диагностику. С другой стороны, остро прогрессирующий характер туберкулеза, требующий быстрой постановки диагноза. При этом задержка в диагностике туберкулеза в начале лечения существенно повышает смертность больных с ВИЧ-инфекцией.

По данным большинства авторов, туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией выявляется при обращении [1]. Так, С.Ю. Красноборова (2008) указывает, что 86,8% случаев туберкулеза выявлено при обращении за медицинской помощью [2]. В работе В.Н. Зиминной (2010) продемон-

стрировано, что 24,4% больных туберкулезом, выявленным на фоне ВИЧ-инфекции, указывали на прохождение рентгенологического обследования органов грудной клетки в последние 6 мес. до выявления туберкулеза [3]. А.И. Щелканова с соавт. (2010) отмечает малую информативность флюорографии и обзорной рентгенографии органов грудной клетки у больных ВИЧ-инфекцией при обследовании на туберкулез [4]. В работе А.W. Asimos с соавт. (1996) подчеркивается, что рентгенологические критерии диагностики туберкулеза легких у лиц без ВИЧ-инфекции не подходят для постановки диагноза у лиц с ВИЧ-инфекцией [5].

В условиях разрастающейся эпидемии туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией важной диагностической проблемой является вопрос не только о быстрой и точной диагностике, но и о возможности раннего выявления, опорных критериях своевременной диагностики этого заболевания, развивающегося в условиях иммуносупрессии

Рентгенологические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией зависят от степени иммуносупрессии. Так, у больных на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, при уровне CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл, находят типичные изменения, характерные для туберкулеза без ВИЧ-инфекции [6–8]. Основные трудности диагностики туберкулеза отмечаются у больных с выраженной иммуносупрессией при снижении уровня CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл.

Необходимо отметить, что описание форм туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции в литературных источниках носит достаточно неопределенный характер. Большинство рекомендаций упоминают «атипичную» рентгенологическую картину, представленную выпотом в плевральную полость, вовлечением нижних отделов легких, вовлечением внутригрудных лимфатических узлов и «интерстициальными инфильтратами» [3, 9, 10]. Данная трактовка не позволяет клиницистам определить четкие критерии рентгенологической диагностики туберкулеза.

ЦЕЛЬ

Оценить критерии и возможность своевременной диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 1 057 больных с впервые выявленным туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции, проходивших лечение в специализированном отделении туберкулеза и ВИЧ-инфекции Городской туберкулезной больницы №2 Санкт-Петербурга в период 2007–2013 гг. Анализировались обстоятельства выявления туберкулеза, а также клинические формы специфиче-

ского процесса у больных. У 785 пациентов с впервые выявленным туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции проанализирована давность предыдущего флюорографического обследования. Для уточнения отличий в анализируемых параметрах в зависимости от степени иммуносупрессии из исследуемой группы выделено две подгруппы: подгруппа А, состоявшая из 643 больных с уровнем CD4-лимфоцитов на момент выявления туберкулеза менее 200 кл/мкл, и группа Б, состоявшая из 178 пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл.

В исследуемой группе преобладали лица мужского пола (74,7%). Средний возраст больных составил 32 года. Постоянное место работы имели только 18,3% больных. Основным путем заражения ВИЧ был парентеральный (81,9% больных). При этом активное употребление наркотических веществ продолжалось в период выявления туберкулеза у 44,0% пациентов исследуемой группы.

Статистический анализ проводился с помощью программы PASW Statistics 18.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обращении за медицинской помощью туберкулез был выявлен у 864 (81,7%) больных. Частота выявления туберкулеза при клиническом минимуме обследования составила 11,4% (121 больной). При профилактическом осмотре туберкулез был выявлен только у 6,8% (72 больных). По сравнению с больными на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (подгруппа Б) у пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл (подгруппа А) туберкулез достоверно чаще диагностировался при обращении за медицинской помощью (64,6 и 88,2% соответственно, $p < 0,05$). При этом у больных с выраженной иммуносупрессией (подгруппа А) туберкулез при профилактическом осмотре был выявлен лишь в 3,7% случаев (табл. 1).

Таблица 1. Обстоятельства выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Обстоятельства выявления туберкулеза	Подгруппа А, %	Подгруппа Б, %	Все случаи, %
При обращении	88,2	64,6	81,7
При клинич. минимуме	8,1	18,5	11,4
При проф. осмотре	3,7	16,9	6,8

Проанализированы данные о темпе начала заболевания у 864 больных туберкулезом, выявленным при обращении за медицинской помощью. Острое начало заболевания отмечали 305 (35,3%) больных, постепенное – 559 (64,7%). У больных подгруппы А острое начало заболевания регистрировали несколько чаще, чем у больных подгруппы Б (35,8 и 29,6% соответственно, различия достоверны). Средняя давность от появления симптомов заболевания до обращения за медицинской помощью

составила 2,4 и 2,3 мес. соответственно, не имея отличий в исследуемых подгруппах.

При анализе данных о сроках предыдущего рентгенологического обследования органов грудной клетки установлено, что 71,7% (563) больных прошли флюорографическое обследование менее чем за один год до выявления туберкулеза. Причем у 286 (50,8%) срок со времени предыдущего флюорографического обследования до выявления туберкулеза составил от 3 до 6 мес. Следует обратить внимание на тот факт, что у 136 больных (47,6% от числа больных с давностью ФЛГ менее 6 мес.) при выявлении туберкулеза он носил генерализованный характер. У 3,3% (26) давность составила до 2 лет, у 11,1% (87) – до 3 лет. И только 13,9% (109) больных указывали на срок рентгеновского обследования органов грудной клетки более 3 лет. В подгруппе А регистрировали предыдущее обследование менее одного года назад несколько чаще, чем в подгруппе Б (71,7 и 65,7% соответственно, различия недостоверны).

Контакт с больными туберкулезом был установлен в 51,4% случаев (543 из 1 057 больных). Наиболее частым видом являлся контакт в местах лишения свободы (78,3%). Средняя давность между освобождением из МЛС и выявлением туберкулеза составила три года. У больных исследуемых подгрупп достоверных различий в частоте и структуре контакта выявлено не было, однако у больных с низким иммунным статусом средний интервал между освобождением из учреждений пенитенциарной системы был меньше, чем у пациентов с высоким уровнем CD4-лимфоцитов ($3,2 \pm 0,2$ и $4,1 \pm 0,5$ года соответственно, различия недостоверны).

При выявлении туберкулеза первично-генерализованные формы были установлены у 524 (49,6%) больных. Частота таковых в подгруппах А и Б отличалась достоверно, чаще встречаясь у пациентов с низким иммунным статусом (379 – 58,9% и 34 – 19,1% соответственно, $p < 0,001$).

Важно отметить, что из 563 больных, проходивших флюорографическое обследование менее одного года назад, в 285 (50,6%) случаях при выявлении туберкулеза

была установлена более чем одна локализация туберкулезного процесса. Закономерно данная тенденция была более выраженной у пациентов подгруппы А по сравнению с больными подгруппы Б (61,6 и 16,7% соответственно, $p < 0,0005$).

В структуре туберкулеза органов дыхания наиболее часто регистрировали туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – 43,8%, тогда как диссеминированный туберкулез легких только в 25,2% случаев, инфильтративный туберкулез легких – 23,1% (табл. 2).

В структуре туберкулеза органов дыхания всей исследуемой группы наиболее часто регистрировали туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – 43,8%, тогда как диссеминированный туберкулез легких только в 25,2% случаев, инфильтративный туберкулез легких – 23,1%. Следует обратить внимание, что очаговый туберкулез легких как одна из наиболее ранних форм туберкулеза практически не встречался в исследуемой группе пациентов (0,7% всех форм). У больных подгруппы Б, с высоким уровнем CD4-лимфоцитов, ко времени выявления туберкулеза закономерно наиболее часто регистрируемой формой был инфильтративный туберкулез легких, тогда как у пациентов с выраженной иммуносупрессией более чем в половине случаев (51,0%) туберкулез органов грудной клетки реализовался со специфического поражения внутригрудных лимфатических узлов.

Основные трудности диагностики туберкулеза отмечаются у больных с выраженной иммуносупрессией при снижении уровня CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл

Из 1 057 больных с впервые выявленным туберкулезом только 343 (26,8%) подходили под общепринятые критерии раннего выявления туберкулеза (были исключены случаи казеозной пневмонии, фиброзно-кавернозного и кавернозного, милиарного туберкулеза легких, а также

Таблица 2. Клинические формы туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией

Клинические формы туберкулеза органов дыхания	Все случаи		Подгруппа А (CD4 менее 200 кл/мкл)		Подгруппа Б (CD4 более 350 кл/мкл)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Очаговый	7	0,7	4	0,6	1	0,6
Туберкулез ВГЛУ	463	43,8	328	51,0	52	29,2
Туберкулезный плеврит	2	0,2	0	-	2	1,1
Милиарный туберкулез легких	57	5,4	34	5,3	5	2,8
Диссеминированный туберкулез легких	266	25,2	159	24,7	33	18,5
Инфильтративный туберкулез легких	247	23,4	113	17,6	81	45,5
Казеозная пневмония	9	0,9	5	0,8	2	1,1
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	6	0,6	0	-	2	1,1

Таблица 3. Структура форм раннего выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Клинические формы туберкулеза	Случаи			
	без разрушений легочной ткани		в т. ч. без бактериовыделения и разрушений в легочной ткани	
	Абс.	%	Абс.	%
Очаговый туберкулез легких	4	1,1	4	2,3
Инфильтративный туберкулез легких	51	14,9	29	16,5
Туберкулезный плеврит	15	4,4	15	8,5
Туберкулез ВГЛУ	201	58,6	92	52,3
Ограниченный диссеминированный туберкулез легких	72	21,0	36	20,4
Все больные	343	100,0	176	100,0

случаи туберкулеза с генерализацией). В результате проведен анализ частоты оставшихся пяти форм туберкулеза (очаговый туберкулез легких, инфильтративный туберкулез легких, туберкулезный плеврит и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, ограниченный диссеминированный туберкулез легких). Наиболее часто регистрируемой формой туберкулеза органов грудной клетки, подходившей под критерии раннего выявления, был туберкулез ВГЛУ, встречавшийся в 58,6% случаев. Второй по частоте формой явился ограниченный диссеминированный туберкулез легких (ограниченная диссеминация в верхушках легких), встречавшийся только в 21,0% случаев.

Очаговый туберкулез легких в структуре форм раннего выявления встречался только в 1,1% случаев (табл. 3).

Поскольку в большинстве случаев туберкулез выявляется при проведении рентгенологического обследования органов грудной клетки, а бактериологическое исследование мокроты проводится после выявления рентгенологической патологии, проведен сравнительный анализ случаев, соответствующих «рентгенологическим» критериям раннего выявления туберкулеза и случаев, подходивших под «лабораторно-рентгенологические» критерии (отсутствие бактериовыделения в дополнение к вышеуказанным рентгенологическим критериям). В обеих подгруппах наиболее часто регистрировали туберкулез ВГЛУ, встречавшийся в 58,6 и 52,3% случаев соответственно и ограниченный диссеминированный туберкулез легких (21,0 и 20,6%), тогда как очаговый туберкулез легких составил только 1,1 и 2,3% случаев (табл. 3).

Для определения критериев раннего выявления туберкулеза у больных на разных стадиях ВИЧ-инфекции проведен анализ форм туберкулеза у больных с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл и 200 и более кл/мкл (табл. 4).

Как в группе больных с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, так и в группе больных с CD4-лимфоцитами более 200 кл/мкл наиболее часто регистрировали туберкулез ВГЛУ (61,1 и 58,5% соответственно). У больных с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл очаговый туберкулез легких, как «малая» форма туберкулеза не встречалась, при уровне CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл частота его регистрации составила только 2,1%. Второй по частоте формой туберкулеза у больных с уровнем CD4-лимфоцитов как менее 200 кл/мкл, так и более 200 кл/мкл составил ограниченный диссеминированный туберкулез легких (24,6 и 15,8% соответственно) (табл. 4).

Таблица 4. Структура форм раннего выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов

Формы туберкулеза	CD4-лимфоциты менее 200 кл/мкл				CD4-лимфоциты более 200 кл/мкл			
	Случаи без разрушений легочной ткани		Случаи без бактериовыделения и разрушений в легочной ткани		Случаи без разрушений легочной ткани		Случаи без бактериовыделения и разрушений в легочной ткани	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Очаговый туберкулез легких	0	-	0	-	2	1,3	2	2,1
Инфильтративный туберкулез легких	16	11,9	9	13,8	19	12,7	12	12,6
Туберкулезный плеврит	2	1,5	2	3,1	8	5,3	8	8,4
Туберкулез ВГЛУ	86	63,7	38	58,5	93	62,0	58	61,1
Ограниченный диссеминированный туберкулез	31	22,9	16	24,6	28	18,7	15	15,8
Всего больных	135	100,0	65	100,0	150	100,0	95	100,0

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Полученные в результате анализа группы пациентов с впервые выявленным туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции данные позволяют полагать, что развитие туберкулеза у больных с иммунодефицитом происходит чрезвычайно быстрыми темпами. В результате более 80% случаев туберкулеза выявляются при обращении за медицинской помощью (т. е. несвоевременно).

Эффективность плановых профилактических осмотров на туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией чрезвычайно низка (6,8%), что объясняется, с одной стороны, характеристиками самого туберкулеза, развивающегося в условиях иммуносупрессии. С другой стороны, асоциальный образ жизни большинства пациентов с ВИЧ-инфекцией приводит к позднему обращению за медицинской помощью и, соответственно, позднему выявлению туберкулеза.

Наиболее низкая эффективность профилактического обследования была установлена у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (3,9% выявленных при профилактическом осмотре). С учетом полученных данных ориентироваться на данный метод выявления туберкулеза у данной категории больных не представляется возможным.

Одним из опорных фтизиатрических критериев в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза является давность предыдущего рентгенологического обследования органов грудной клетки. В соответствии с российским федеральным законодательством кратность флюорографического обследования для лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, составляет 6 мес. [СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза»]. Проведенный нами ана-

лиз сроков предыдущего флюорографического обследования продемонстрировал низкую диагностическую значимость данного временного интервала: более чем у 1/3 пациентов туберкулез был выявлен в шестимесячный межфлюорографический период. При этом за столь короткий период туберкулез не только развился, но и произошла его генерализация.

Одним из опорных фтизиатрических критериев в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза является давность предыдущего рентгенологического обследования органов грудной клетки

Таким образом, ориентация на давность предыдущего обследования органов грудной клетки у больного с симптомами интоксикации не позволяет своевременно установить диагноз туберкулеза.

Так как для выявления увеличенных лимфатических узлов средостения необходима высокая детализация рентгеновского изображения, целесообразно для проведения скрининга на туберкулез использовать обзорную рентгенографию органов грудной клетки или цифровую флюорографию, позволяющие детально проанализировать состояние корней легких.

Критерием своевременного (раннего) выявления туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, особенно на стадии выраженного иммунодефицита, является выявление туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. У больных с относительно сохранными значениями иммунного статуса типичным является выявление ограниченно-диссеминированного туберкулеза легких.



ЛИТЕРАТУРА

1. Левагина Е.Ю. и др. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в Самаре. *Туберкулез и болезни легких*, 2011, 5: 23./Levagina E.Y. et al. Tuberculosis in HIV-infected patients in Samara. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, 5: 23.
2. Красноборова С.Ю. Особенности клиники и диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Приоритетные направления в обеспечении результативности системы противотуберкулезных мероприятий в современных эпидемиологических условиях: материалы науч.-практ. конференции, Екатеринбург, 2008: 143–146./Krasnoborova S.Y. Peculiarities of clinics and diagnostics of tuberculosis in HIV patients. Priority spheres to provide efficiency of anti-tuberculosis measures system in modern epidemiological conditions: materials of scientific and practical conference, Yekaterinburg, 2008: 143-146.
3. Зими́на В.Н. и др. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний. *Инфекционные болезни*, 2010, 8(3): 5–8./Zimina V.N. et al. Generalized tuberculosis in HIV patients at the secondary disease stage. *Infekcionnye Bolezni*, 2010, 8(3): 5-8.
4. Щелканова А.И. и др. Особенности течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. *Терапевтический архив*, 2004, 4: 20–24./Schelkanova A.I. et al. Peculiarities of HIV-combined tuberculosis. *Terapevtichesky Arkhiv*, 2004, 4: 20-24.
5. Asimos AW et al. Radiographic presentation of pulmonary tuberculosis in severely immunosuppressed HIV-seropositive patients. *Am. J. Emerg. Med.*, 1996, 14(4): 359–363.
6. Burman WJ et al. Clinical and radiographic features of HIV-related tuberculosis. *Semin. Respir. Infect.*, 2003, 18(4): 263–271.
7. Фоменкова Н.В. Клиническая и лабораторная характеристика ВИЧ-инфекции в сочетании с различными формами туберкулеза: Автореф... дис. канд. мед. наук. СПб., 2004. 26 с./Fomenkova N.V. Clinical and laboratory characteristics of HIV-infection combined with various tuberculosis forms: Abstract of thesis of the PhD in medicine, SPb, 2004, 26 p.
8. Picon PD et al. Differences in the clinical and radiological presentation of intrathoracic tuberculosis in the presence or absence of HIV infection. *J. Bras. Pneumol.*, 2007, 33(4): 429–436.
9. Фролова О.П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические и эпидемиологические аспекты. *Проблемы туберкулеза*, 2002, 6: 30–33./Frolova O.P. Tuberculosis in HIV patients: clinical morphological and epidemiological aspects. *Problemy Tuberkulyoza*, 2002, 6: 30-33.
10. Marchie TT et al. Comparing the level of CD4 T lymphocytes, to pulmonary features of tuberculosis in HIV patients in a local hospital. *Niger. J. Clin. Pract.*, 2010, 13(3): 254–259.