

Маркелов Ю. М., Пахомова Е. В.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ

Петрозаводский государственный университет, кафедра факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, 185910, Петрозаводск

♦ Изучены особенности клинико-рентгенологических форм туберкулеза (ТБ) и информативность различных методов этиологической диагностики ТБ среди 175 больных сочетанной инфекцией ВИЧ+ТБ за период 2001-2017 в Республике Карелия (РК). Своевременное выполнение ПЦР-диагностики достоверно снижает вероятность летального исхода больных сочетанной инфекцией, так как позволяло быстро выявить не только наличие МБТ, но и определить множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) и назначить в первый день выявления адекватную химиотерапию, что достоверно снижает риск летальных исходов. Установлено, что среди больных сочетанной инфекцией ВИЧ + легочный ТБ достоверно реже выявляются полости распада в легочной ткани (40,7%), однако, достоверно чаще выявляется бактериовыделение (68,3%), чем среди больных с легочным ТБ на территории РК (данные ф.8). Установлено, что улучшение организации сбора мокроты может существенно повысить (не менее чем на 20%) частоту выявления МБТ у больных с легочным ТБ и ВИЧ-инфекцией, что имеет важное значение в быстрой диагностике ТБ и назначении адекватной терапии, особенно учитывая, что среди больных сочетанной инфекцией ½ (50,5%) МБТ имели МЛУ.

Ключевые слова: туберкулез и ВИЧ; эпидемиология; особенности сочетанной инфекции ВИЧ+ТБ в Республике Карелия; повышение эффективности этиологической диагностики туберкулеза.

Для цитирования: Маркелов Ю. М., Пахомова Е. В. Особенности диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Республике Карелия. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(4): 226-229.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-4-226-229>

Для корреспонденции: Пахомова Екатерина Владимировна, клинический ординатор, Петрозаводский государственный университет, 185910, г. Петрозаводск, E-mail: katrina15vladimirovna@mail.ru

Markelov Yu. M., Pakhomova E. V.

PECULIARITIES OF DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED IN THE REPUBLIC OF KARELIA

Petrozavodsk State University, Department of Faculty Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology, 185910, Petrozavodsk, Russian Federation

♦ The features of clinical and radiological forms of tuberculosis (TB) and the informativeness of various methods of etiological diagnosis of TB among 175 patients with co-infected HIV + TB for the period 2001-2017 in the Republic of Karelia (RK) were studied. Timely execution of PCR diagnostics reliably reduces the likelihood of a lethal outcome in patients with a co-infection, as it made it possible to quickly detect not only the presence of MBT, but also determine multidrug resistance (MDR) and prescribe adequate chemotherapy on the first day of detection, which significantly reduces the risk of death. It was established that among patients with co-infection with HIV + pulmonary TB, decay cavities in the lung tissue were detected less frequently (40.7%), however, bacteria excretion was significantly more frequent (68.3%) than among patients with pulmonary TB in the Republic of Kazakhstan (data f.8). It has been established that improving the organization of sputum collection can significantly increase (by no less than 20%) the incidence of MBT in patients with pulmonary TB and HIV infection, which is important in the rapid diagnosis of TB and the appointment of adequate therapy, especially considering that among patients ½ (50.5%) co-infection of MBT had MDR.

Keywords: tuberculosis and HIV; epidemiology; features in the Republic of Karelia; improving the etiological diagnosis of tuberculosis.

For citation: Markelov Yu. M., Pakhomova E. V. Features of the diagnosis of tuberculosis in patients with HIV infection in the Republic of Karelia. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2019; 25(4): 226-229. (in Russ) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-3-226-229>

For correspondence: Ekaterina V. Pakhomova, clinical intern, Petrozavodsk State University, 185910, Petrozavodsk, Russian Federation, E-mail: katrina15vladimirovna@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 31.03.19
Accepted 25.06.19

Введение

Улучшение контроля сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез остается приоритетной задачей в Российской Федерации. Особенностью эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Республике Карелия является выявление большого числа лиц с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ). Распространение туберкулеза, особенно вызванное штаммами МБТ с МЛУ или ШЛУ и частое его присоединение на поздних стадиях ВИЧ, требует быстрой диагностики туберкулеза и назначение адекватной химиотерапии, что является важным условием предотвращения летального

исхода. Поздние стадии ВИЧ-инфекции как правило сопровождаются угнетением гранулематозной реакции и атипичными клинико-рентгенологическими проявлениями легочного туберкулеза, что приводит к его поздней диагностике [1, 2], а также быстрому прогрессированию туберкулеза с генерализацией процесса и высокой летальности. В данной ситуации этиологическая диагностика туберкулеза приобретает решающее значение. Начиная с 2014 г. в Республике Карелия используется тест система Gene Xpert MTB/RIF, основанная на молекулярно-генетическом исследовании, позволяющая быстро определить не только наличие штаммов МБТ, но и

лекарственную устойчивость к рифампицину, являющегося маркером штаммов МБТ с МЛУ.

Целью исследования явился анализ результатов этиологической диагностики у больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез.

Материал и методы

Материалом для исследования послужил анализ клинико-рентгенологической и этиологической диагностики туберкулеза в Республике Карелия за период с 2001 по 2017 гг. среди 175 больных сочетанной инфекцией ВИЧ+ТБ в ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» (РПТД) Республики Карелия. Полученные данные сравнили с аналогичными результатами этиологической диагностики в группе больных с легочным туберкулезом по результатам статистической отчетности в Республике Карелия за аналогичный период с 2001 по 2017 гг. (форма 8). Полученные данные обработаны с использованием критериев статистической обработки – определением достоверности различий (χ^2 критерий Пирсона). Среди больных ВИЧ-инфекцией и выявленным туберкулезом, преобладали поздние стадии ВИЧ-инфекции: из 175 – у 136 (77,7%) установлены 4-5 стадии ВИЧ, что оказывало негативное влияние на эффективность лечения и способствовало распространению как туберкулеза, так и ВИЧ-инфекции на территории Республики Карелия.

Результаты

Анализ распределения факторов риска больных сочетанной инфекцией ВИЧ+ТБ показал, что среди них 38,3% страдали алкогольной зависимостью и 34% наркозависимостью, 31,4% ранее пребывали в местах лишения свободы, что снижало их мотивацию и приверженность к лечению. При этом 117 (66,9%) пациентов составляли неработающие лица трудоспособного возраста. Среди форм туберкулеза у больных с сочетанной инфекцией ТБ+ВИЧ превалировал генерализованный туберкулез (26,9%), внелегочный туберкулез встречался в 9 раз чаще (17,1%), чем среди больных без сопутствующей ВИЧ-инфекции (1,9%). Среди больных с внелегочными локализациями туберкулеза у больных с ВИЧ почти в половине случаев превалировал экссудативный плеврит и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТБ ВГЛУ).

О позднем выявлении туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией свидетельствуют полученные данные: у 78,3% ВИЧ-инфицированных туберкулез выявлен при обращении в лечебные учреждения в связи с развернутой клинической симптоматикой туберкулеза, либо присоединением вторичных инфекций на доста-

точно поздних стадиях, из них у 54,7% в стационарах общей лечебной сети. Позднее выявление сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза являлось основной причиной высокой летальности – 34 пациента из 59 (57,6%) умерло в течение 1 года, из них 19 (55,9%) пациентов умерло в течение 1 месяца с момента выявления туберкулеза.

Характеризуя легочный туберкулез среди анализируемой группы больных с ВИЧ (145), у большинства преобладало поражение от 1 сегмента до 1 доли (50,3%), поражение от 1 доли и более (субтотальное и тотальное поражение) у 58 (40,1%) пациентов.

Несмотря на достоверно более редкую частоту полостей распада у больных легочным туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции (40,7%), чем среди больных легочным туберкулезом основной группы (60,8%) по статистическим данным формы № 8 на территории Республики Карелия, у больных с легочным туберкулезом на фоне ВИЧ достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлялось бактериовыделение (68,3%), чем среди больных легочным туберкулезом основной группы (58,2%) (табл. 1).

Показатель соотношения больных с бактериовыделением к числу больных с полостями распада среди больных ВИЧ+ТБ (1,7) был в 1,8 раз выше, чем среди больных с легочным туберкулезом (0,97). Анализ частоты бактериовыделения в зависимости от выраженности иммуносупрессии (уровня CD4 клеток) показал, что наиболее часто бактериовыделение регистрировалось в группе больных с уровнем CD4 клеток менее 100 – 79,2% ($n=38$) и достоверно отличалось от группы с CD4 более 100 в 1 мл 57,3% ($n=67$) (табл. 2). Наши данные согласуются с ранее опубликованными [3].

Сравнение чувствительности различных методов этиологической диагностики туберкулеза (выявления микобактерий туберкулеза в мокроте), при параллельном их использовании (табл. 3), показало, что чувствительность ПЦР (85,4%) значительно превышало чувствительность микроскопии мазка (63,4%).

Частота выявления МБТ у больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и легочным туберкулезом при использовании ПЦР-диагностики на установке Gene Xpert MTB/RIF не отличалась от чувствительности культурального метода (посева на плотные среды) и составляла 85,4% (см. табл. 3). Однако, если время получения результатов культурального исследования (рост МБТ на плотных средах) составляло от 1 до 2 мес, а с определением лекарственной устойчивости к наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам – изониазиду (H) и рифампицину (R) около 3 мес, использование жидких сред с последующей детекцией на системе MGIT-960 около 3 недель, использование ПЦР диагностики мно-

Таблица 1

Частота бактериовыделения у больных легочным туберкулезом у пациентов ВИЧ+ТБ ($n=145$) и ТБ ($n=189$) за 2015 г.

	С легочным ТБ+ВИЧ	С легочным туберкулезом	Достоверность различий
Число больных	145	189	-
Число больных с бактериовыделением	99	110	-
Уд. вес (%)	68,3	58,2	$p < 0,05$

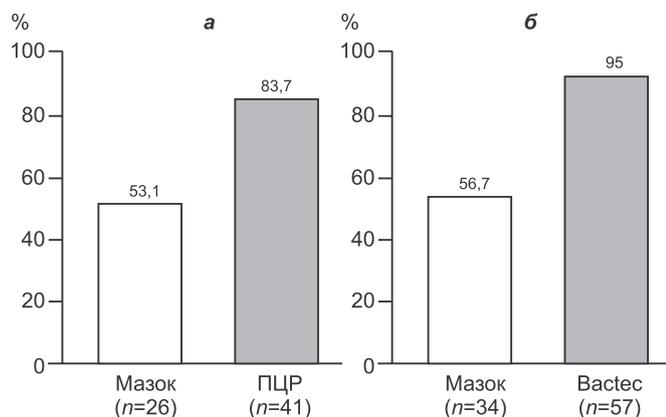
Таблица 2

Анализ частоты бактериовыделения в зависимости от уровня CD4

Наличие бактериовыделения	От 0 до 100 ($n=48$)	От 100 и > ($n=117$)	Достоверность различий
МБТ (+)	38 (79,2%)	67 (57,3%)	$p < 0,05$

Таблица 3
Сравнительный анализ информативности различных методов определения МБТ у больных с легочными проявлениями ТБ+ВИЧ

Методы определения МБТ	Легочный ТБ+ВИЧ (n=41)	
	абс.	%
ПЦР	35	85,4
Посев	35	85,4
Мазок	26	63,4



Повышение информативности этиологической диагностики при использовании ПЦР (а) и Вастек (б).

гократно сокращало время определения МБТ и МЛУ (маркера МЛУ – устойчивости к рифампицину (около 90 мин.), что позволяло быстро разделить потоки больных и назначить адекватную химиотерапию больным с МЛУ по IV режиму [4].

Нами проанализирована частота летальных исходов в группе больных ВИЧ и ТБ при использовании ПЦР-диагностики для выявления МБТ и определения МЛУ (по маркеру МЛУ-устойчивости к R) на установке Gene Xpert MTB/RIF и группе где без использования ПЦР-диагностики. В данной группе пациентов с ВИЧ и легочным туберкулезом наличие МБТ и чувствительно-

Таблица 4

Частота летальности в группах выявления МБТ и определения лекарственной устойчивости с использованием ПЦР диагностики и культуральных методов

Группы выявления	ПЦР выполнено (n=73)		ПЦР не выполнено (n=76)		Достоверность различий
	абс.	%	абс.	%	
Умершие	25	29,4	36	45	p<0,05

Таблица 5

Чувствительность различных методов при наличии распада (n=59)

Вид исследования	Результаты	
	абс	%
Мазок (n=55)	40	72,7
Посев (n=55)	52	94,5
ПЦР (n=32)	28	87,5
Бактек (n=36)	35	97,2

сти к противотуберкулезным препаратам определялась культуральными методами (на плотных и жидких средах Middlebrook 7H9 с последующей детекцией роста МБТ на системе MGIT-960) (табл. 4). Как видно из табл. 4, своевременное выполнение ПЦР-диагностики достоверно снижало вероятность летального исхода больных сочетанной инфекцией, так как позволяло быстро выявить не только наличие МБТ, но и определить МЛУ и назначить в первый день выявления адекватную химиотерапию, что достоверно снижало риск летальных исходов.

Параллельное назначение ПЦР диагностики и Вастек повышало вероятность выявления МБТ на 30,6% и 38,3% соответственно по сравнению с использованием метода микроскопии мазка мокроты (см. рисунок).

Анализ результатов этиологической диагностики туберкулеза в группе с сочетанной инфекцией и легочным ТБ с полостями распада, выявило возможность повышения эффективности этиологической диагностики, за счет улучшения организации сбора мокроты: из 55 больных с впервые выявленным легочным туберкулезом и полостями распада, обследованных мазком, положительный результат был отмечен в 72,7%, в том числе ПЦР – у 87,5%, что свидетельствует о серьезных дефектах в организации сбора и исследования мокроты (табл. 5).

Заключение

Особенности социального состава: абсолютное превалирование неработающих среди больных ВИЧ+ТБ и позднее выявление туберкулеза у больных с ВИЧ инфекцией являются основанием для проведения среди данных социальных групп широкой информационной и мотивационной поддержки и разработки программ для их тщательного мониторинга.

Частота бактериовыделения возрастала в группе больных с наиболее выраженной иммуносупрессией с количеством СД4 клеток менее 100 в 1 мл (79,2%).

Наиболее высокая чувствительность и скорость выявления МБТ отмечалась при использовании ПЦР диагностики на установке Gene Xpert MTB/RIF (85,4%).

Повышение информативности этиологической диагностики туберкулеза на 30,6% при отрицательных результатах микроскопии мазка мокроты и достоверное снижение летальности в группе больных при использовании Gene-X-pert является основанием для широкого использования данного метода при обследовании пациентов с ВИЧ для исключения ТБ при их обращении с клинической картиной «легочного заболевания» в учреждении общей лечебной сети.

Отсутствие положительных результатов этиологической диагностики у больных с ВИЧ и легочным туберкулезом с полостями распада: отрицательный результат микроскопии на КУБ у 27,3% из них, и у 12,5% – отрицательный результат ПЦР-исследования, свидетельствует о серьезных дефектах по организации контролируемого сбора мокроты, снижающих результативность этиологической диагностики туберкулеза и существующих резервах повышения эффективности микроскопии мокроты не менее чем на 20-30%, за счет контролируемого сбора мокроты.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Загдын З.М., Галкин В.Б., Баласанянц Г.С. Сочетанная патология: туберкулез и ВИЧ-инфекция на Северо-Западе России. *Журнал инфектологии*. 2013; 5(3): 19-27.
2. Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Викторова И.Б. Эпидемиология, течение и особенности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. *Медицина в Кузбассе*. 2011; 10(3): 9.
3. Маркелов Ю.М., Пахомова Е.В., Рожкова И.И. Особенности распространения и летальность больных с сочетанной инфекцией ВИЧ+ТБ в Карелии. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2016; 8(3): 65-73.
4. Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Баласанянц Г.С. и др. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя*. М., 2014.

REFERENCES

1. Zagdyn Z.M., Galkin V.B., Balasanyants G.S. Combined pathology: tuberculosis and HIV infection in North-West Russia. *Zhurnal nfectologii*. 2013; 5(3): 19-27. (in Russian)
2. Zimina V.N., Kravchenko A.V., Viktorova I.B. Epidemiology, course and features of treatment of tuberculosis in patients with HIV infection. *Meditsina v Kuzbasse*. 2011; 10(3): 9. (in Russian)
3. Markelov Yu.M., Pakhomova E.V., Rozhkova I.I. Features of the spread and mortality of patients with co-infection of HIV + TB in Karelia. *Vich-infektsiya i immunosuppressii*. 2016; 8(3): 65-73. (in Russian)
4. Vasilyeva I.A., Bagdasaryan T.R., Balasanyants G.S. et al. *Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance of the pathogen*. Moscow, 2014. (in Russian)

Поступила 31.03.19
Принята к печати 25.06.19