

## ИНФОРМАТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Манина В.В., Д.Н. Афонин, А.М. Пантелеев

Санкт-Петербургский имени В.Б.Бобкова филиал Российской таможенной академии, Санкт-Петербург, Россия

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** *Цель исследования.* Повышение эффективности диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией путем применения новых иммунологических тестов. *Материал и методы.* За период с 2013 по 2015 годы было проведено обследование и анализ данных 241 пациентов, которые были распределены на четыре группы: I группу (n=55) составили пациенты с туберкулезом органов дыхания (ТОД), II группу (n=69) – с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (ТБ и ВИЧ), III группу (n=50) - с ВИЧ-инфекцией и IV группу (n=60) – здоровые лица. Пациенты с микобактериозом были исключены из анализа (n=7). *Результаты и их обсуждение.* Всем пациентам проведен иммунологический комплекс обследования с включением пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, QFT, ELISPOT. У лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией без иммуносупрессии, могут быть применены все три теста, так как они все обладают сопоставимой диагностической специфичностью. У лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, с уровнем CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл, согласно результатам исследования, рекомендовано применение только IGRA-тестов (QFT и ELISPOT), так как их результаты не зависят от уровня иммуносупрессии и даже при уровне CD4-лимфоцитов менее 99 кл/мкл положительные результаты могут быть получены в 12,5% по QFT и в 18,7% по ELISPOT. Подобные результаты невозможно было получить при применении пробы с АТР или пробы Манту с 2 ТЕ. Включение в алгоритм диагностики туберкулеза иммунологических тестов нового поколения с учетом уровня иммуносупрессии позволяет повысить его эффективность у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, до 90,85%. *Заключение.* Проведенный дискриминантный анализ разработанного алгоритма диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с применением иммунологических тестов нового поколения (пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, QFT, ELISPOT) доказал его высокую эффективность (90,85%).

**Ключевые слова:** туберкулез, иммунологические тесты, дискриминантный анализ, ВИЧ-инфекция.

## INFORMATIC VALUE OF EARLY DIAGNOSTIC COMPLEX FOR TUBERCULOSIS WITH APPLICATION OF NEW IMMUNOLOGICAL METHODS IN PERSONS LIVING WITH HIV INFECTION

Afonin D.N., Afonin P.N., Gamidullaev S.N., Starshinova A.A.

Saint-Petersburg named after V.B.Bobkov branch of Russian customs Academy  
Saint-Petersburg research Institute of Phthisiopulmonology

**Abstract.** *Objective* To increase effectiveness of tuberculosis diagnosis in persons living with HIV infection by application of new immunological tests. *Materials and methods.* Within 2013-2015 assessment was performed of 241 subjects divided into 4 groups: I group (n=55) consisted of patients with respiratory tuberculosis, II group (n=69) – with tuberculosis and HIV-infection, III group (n=50) – with HIV infection, IV group (n=60) – healthy subjects. Patients with mycobacteriosis were excluded from analysis (n=7). *Results and discussion* All subjects were assessed by immunologic complex including conventional test - Mantoux 2 TE and by three new tests: Diaskintest, QFT, ELISPOT. In persons living with HIV infection without immunosuppression all three new tests can be applied as they have comparable informatics value for diagnosis. In persons living with HIV infection and CD4 level less than 350 cells/mcl only use of IGRA-tests (QFT и ELISPOT) is recommended, as results of these tests do not depend on grade of immunosuppression, and even at CD 4 level less than 99 cells/mcl positive results can be obtained in 12,5% by QFT and in 18,7% by ELISPOT. Similar results cannot be seen with the use of Diaskintest or Mantoux 2 TE. Inclusion to diagnostic algorithm of new immunologic tests considering level of immunosuppression allows to increase its informative value in persons living with HIV infection to 90,85%. *Conclusion.* Discriminated analysis of proposed diagnostic algorithm of tuberculosis in persons living with HIV infection with application of new immunologic tests (Diaskintest, QFT, ELISPOT) demonstrated its high informatics value (91,4%).

**Key words:** tuberculosis, immunologic tests, persons living with HIV-infection.

**Введение.** ВИЧ-инфекция продолжает оставаться важнейшей медицинской проблемой [1,2,3,4]. За последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости туберкулезом у пациентов с ВИЧ-инфекцией. По данным ВОЗ к началу 2013 года в мире насчитывалось примерно 35,5 млн. людей с ВИЧ-инфекцией. В течение последних 30 лет от ВИЧ-инфекции умерло более 36 млн. человек [1]. За последние годы в Российской Федерации наблюдается неуклонный рост заболеваемости туберкулезом у пациентов с ВИЧ-инфекцией. По данным Федерального центра мониторинга туберкулеза, число лиц с ВИЧ-инфекцией выросло в два раза, в 2009 году показатель заболеваемости туберкулезом у лиц с ВИЧ составил 10,2 на 100 000 тысяч населения, а уже в 2014 году показатель вырос до 17,5 на 100 000 тысяч населения. При этом 6685 лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, в 2014 году умерло от туберкулеза [5,6].

До настоящего времени диагностика туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией представляет существенные трудности в связи с нетипичным его течением, остро прогрессирующим характером с высокой склонностью к генерализации, достигающей до 70% [7,8,9,10]. Трудности лучевой диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией обусловлены широким спектром легочной патологии со схожими рентгенологическими проявлениями, а также сочетание его с рядом других заболеваний имеющих схожую рентгенологическую симптоматику [11,12]. Бактериовыделение у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией регистрируется только в 45-50% случаев [13, 14, 15]. В 50% случаев смертность пациентов с ВИЧ-инфекцией обусловлена наличием туберкулезной инфекции, при этом выявление данного контингента пациентов в 61,8% случаев происходит по жалобам при обращении за медицинской помощью [9,11]. Снижение смертности больных, имеющих туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией, возможно при совершенствовании ранней диагностики, т.е. с применением иммунологических методов на этапе наблюдения в Центрах СПИД.

До настоящего времени стандартный комплекс обследования пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией проводится с использованием пробы Манту с 2 ТЕ. До 2001 года туберкулиновая проба была единственным доступным иммунологическим тестом, однако к настоящему времени многими исследователями доказана низкая её информативность [16, 17, 18]. Признание того, что гамма-интерферон (IFN- $\gamma$ ) играет важную роль в регуляции клеточного иммунного ответа на туберкулезную инфекцию, привело к созданию IGRA-тестов (PJ Converse, 1997; JA Streeton, 1998). В последние годы в Российской Федерации (2012) были зарегистрированы IGRA-тесты (QuantiFERON-TB Gold test и ELISPOT) – диагностические тесты, основанные на стимуляции Т-клеток специфическими АГ (CFP10 и ESAT6). В отечественных исследованиях с 2009 года активно применяется проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (проба с АТР). В доступной для анализа литературе в основном исследуются возможности данного теста в сравнении с пробой Манту с 2 ТЕ [17, 19, 20, 21].

По данным международных исследований, диагностическая информативность IGRA-тестов (QuantiFERON®-TB Gold и ELISPOT) составляет от 72 до 98% процентов [22,23,24]. Чаще всего проводится сравнение диагностической значимости пробы Манту с 2 ТЕ (1880), пробы с АТР (3), QuantiFERON-TB Gold (410), T-stop (593), IP-10 (399). Применению IGRA-тестов уделяют большое внимание, в особенности у пациентов с ВИЧ-инфекцией [25, 26]. Однако, несмотря на большое число публикаций сравнительных исследований по изучению диагностической информативности всех применяемых в настоящее время в Российской Федерации тестов (пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), QuantiFERON®-TB Gold и ELISPOT) в диагностике туберкулеза, в том числе на фоне ВИЧ-инфекции не проводилось.

**Цель исследования:** повышение эффективности диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией путем применения иммунологических тестов и оценки их клинической значимости.

**Материал и методы.** За период с 2013 по 2015 годы было проведено сравнительное одномоментное исследование с набором клинического материала в отделении терапии туберкулеза легких ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России, в отделении туберкулеза и ВИЧ-инфекции ГБУЗ «Городская туберкулезная больница №2», в Санкт-Петербургском ГБУЗ «Городской Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». Критериями включения были возраст от 18 до 75 лет, наличие впервые выявленного туберкулеза с бактериологическим и/или молекулярно-генетическим подтверждением туберкулеза. Исключались из анализа пациенты с выявленными нетуберкулезными микобактериями (n=7), а также пациенты, получающие лечение туберкулеза более одного месяца, и пациенты с тяжелыми декомпенсированными сопутствующими заболеваниями.

Пациенты были распределены на четыре группы: I группу (n=55) составили пациенты с туберкулезом органов дыхания (ТОД), II группу (n=69) – с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (ТБ и ВИЧ), III группу (n=50) - с ВИЧ-инфекцией и IV группу (n=60) – здоровые лица. Достоверно часто пациенты с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией выявлялись при предъявлении жалоб (15,9% против 74,5%, где,  $\chi^2 = 11,37$ ,  $p < 0,001$ ). Во II группе достоверно чаще был диагностирован генерализованный туберкулез (40,7% против 1,8%, где  $\chi^2 = 11,37$ ,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о дефектах раннего выявления туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции. Известно, что тяжесть специфического процесса при туберкулезе на фоне ВИЧ-инфекции (II группа (ТБ и ВИЧ)) зависит от уровня иммуносупрессии.

Пациенты II группы в 21,1% случаев (12) имели 4Б и в 78,9% (45) случаев 4В стадию ВИЧ-инфекции. Средний уровень CD4-лимфоцитов во II группе составил  $246,6 \pm 21,1$  кл/мкл, в III группе –  $166,1 \pm 34,1$  кл/мкл. Вирусная нагрузка ВИЧ в крови у больных с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией составила 4,9 lg. В 87,7 % случаев (50 больных) и в III группе в 82,0% случаев (41 человек) пациенты получали высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ). Все пациенты, включенные в исследование, были обследованы с применением клинических, рентгенологических, этиологических и иммунологических методов с включением пробы Манту с 2ТЕ, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), QuantiFERON® Gold (QFT) и ELISPOTa.

С целью выявления особенностей иммунологических показателей проводилась оценка субпопуляционного состава лимфоцитов в венозной крови с применением панели моноклональных антител (ИКО, НПЦ «Медбиоспектр» (г. Москва). Всем участникам после комплексного обследования проводился забор крови для проведения тестов *in vitro*, далее всем проводилась постановка кожных тестов.

Обработка материала осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США). Средние значения количественных признаков приведены в тексте в виде  $M \pm m$ , где M – среднее

арифметическое,  $m$  – ошибка среднего. Для оценки взаимосвязей между признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ). Различия или показатели связи считались значимыми при уровне  $p < 0,05$  и более. Применялся критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса. Для оценки взаимозависимостей между показателями использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Также оценивались показатели диагностической значимости методов: чувствительности (ДЧ); специфичности (ДС); эффективности (ДЭ); прогностической значимости положительного результата (ПЗПР) и прогностической значимости отрицательного результата (ПЗОР). Для оценки эффективности диагностического алгоритма с помощью дискриминантного анализа построена диагностическая модель диагностики туберкулезной инфекции без ВИЧ-инфекции и на фоне ВИЧ-инфекции, без применения иммунологических тестов (Wilks' Lambda: ,03866 approx. F (58,266)=18,740  $p < 0,00011$  при иммунологии) и с включением (Wilks' Lambda: ,04025 approx. F (52,272)=20,841  $p < 0,0009$ ).

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ (выписка №10.3, исх №16 от 04.04.14)

**Результаты и обсуждение.** В результате исследования определены показатели иммунологических тестов нового поколения (проба с АТР, QFT, ELISPOT) и пробы Манту с 2 ТЕ в диагностике туберкулезной инфекции без ВИЧ-инфекции и на фоне ВИЧ-инфекции, а также проведен анализ изменения результатов данных тестов на фоне различного уровня иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции (таблица 1). Как представлено в таблице 1, положительные результаты тестов (пробы с АТР, QFT, ELISPOT) у здоровых доноров определялись с одинаковой частотой и только в 10-13% случаев.

В группе здоровых лиц частота положительных реакций в ELISPOT и QFT коррелировали между собой ( $r=0,708$ ,  $p < 0,01$ ), тогда как результаты пробы Манту с 2 ТЕ и АТР между достоверно отличались между собой (68,9 и 12,1% соответственно,  $t=7,02$ ,  $p < 0,001$ ). Далее проведен дискриминантный анализ стандартного комплекса ранней диагностики туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, с применением пробы Манту с 2 ТЕ, а также разработанного комплекса диагностики с включением пробы с АТР, QFT и ELISPOT. В настоящее время в стандартном комплексе ранней диагностики туберкулезной инфекции у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, проводится постановка пробы Манту с 2 ТЕ совместно с рентгенологическим обследованием (рисунок 1).

На основании данного комплекса решение о проведении фтизиатрического обследования принимается на основании появления рентгенологических изменений, что свидетельствует уже о наличии заболевания туберкулезом. Положительный результат пробы Манту с 2 ТЕ при отсутствии рентгенологических изменений требует назначения превентивного курса терапии всем пациентам только при уровне CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл. Данные, полученные в результате проведенного исследования, позволяют говорить о сопоставимой чувствительности всех иммунологических тестов (проба с АТР, QFT, ELISPOT и пробы Манту с 2 ТЕ) в диагностике туберкулезной инфекции, но

низкой специфичности именно пробы Манту с 2 ТЕ. Диагностическая эффективность пробы с АТР, QFT, ELISPOT была сопоставима между собой (87,9%; 86,2%; 89,7% соответственно), в отличие от пробы Манту с 2 ТЕ (58,8%). Более низкие показатели диагностической значимости продемонстрировали проба с АТР (49,9%) и еще ниже - проба Манту с 2 ТЕ (23,2%), в отличие от ELISPOT (73,8%) и QFT (73,3%). С целью формализации всем данным были присвоены индексы и проведен дискриминантный анализ всех показателей, которые применялись в исследовании, и выявлены наиболее значимые из них при постановке диагноза туберкулеза во всех группах (таблица 2). Как представлено в таблице 2, высокие показатели величины толерантности (Т) выявлены при учете различного уровня CD4-лимфоцитов, результатов пробы с АТР, QFT и ELISPOT. Также высокий показатель зафиксирован при одностороннем поражении и деструкции по МСКТ грудной клетки, по результатам анализов мокроты по микроскопии, Gene/Xpert и анализу на жидких средах. Из клинических данных одышка и слабость имеют высокий показатель толерантности. Данные коррелируют с лямбдой Уилкса.

Далее на рисунке 2. представлен результат дискриминантного анализа с применением данных критериев в графическом изображении. Как видно из рисунка 2, на плоскости первых двух дискриминантных функций наглядно видно, что все наблюдения довольно компактно создали четыре отдельных облака – здоровые (IV группа), ВИЧ без туберкулеза (III группа), ВИЧ с туберкулезом (II группа), также туберкулез (I группа). Пациенты с другой патологией не создали своего облака и равномерно распределились по всему полю. Точность данного алгоритма диагностики с применением пробы Манту с 2 ТЕ составила 94,82758%, без Манту с 2 ТЕ, с другими иммунологическими тестами (пробы с АТР, QFT и ELISPOT) - 94,25288%.

На следующем этапе проведен дискриминантный анализ последовательно всех групп между собой как с применением иммунологических методов в комплексе обследования, так и без них. На рисунке 3. представлен результат дискриминантного анализа диагностики туберкулеза легких без иммунологических тестов в сравнении I и IV групп. Как представлено на рисунке 3, два облака четко распределились на графическом поле, так как пациенты с туберкулезом были все с бактериологической верификацией диагноза. Диагностическая информативность алгоритма с примененными критериями составил 96,68%. Результат дискриминантного анализа в группе I и IV с применением иммунологических методов представлен на рисунке 4. Как видно на рисунке 4, пациенты с туберкулезом (I) и здоровые лица (IV) распределились так же равномерно как на рисунке 3. Равномерное распределение обусловлено высокой диагностической чувствительностью всех иммунологических тестов. Диагностическая информативность алгоритма с примененными критериями и иммунологическими тестами составил 97,67%.

Таким образом, можно сделать вывод об отсутствии необходимости применения иммунологических тестов при наличии активного туберкулеза легких. Диагностическая значимость алгоритмов идентична, но учитывая

высокую диагностическую чувствительность тестов, они могут использоваться при отсутствии бактериовыделения. Результаты дискриминантного анализа при постановке диагноза туберкулез в I группе и во II группе (туберкулез и ВИЧ-инфекция) без применения иммунологических методов представлены на рисунке 5. Из результатов, представленных на рисунке 5, видно, что так же как на рисунке 3, пациенты распределились равномерно. Информативность алгоритма без применения иммунологических методов составила 94,23%, что обусловлено применением бактериологических методов для верификации диагноза туберкулеза.

Далее проведен дискриминантный анализ в данных группах (I и во II) с применением иммунологических методов нового поколения (QFT и ELISPOT), так как проба Манту с 2 ТЕ и проба с АТР показала низкую информативность в диагностике туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции. Данные представлены на рисунке 6. Из представленных на рисунке 6 данных видно, что пациенты в группах распределены так же равномерно как на рисунке 5. Информативность алгоритма составляет 94,23%, она не отличается от алгоритма диагностической информативности алгоритма без применения иммунологических методов (QFT и ELISPOT).

Графическое изображение дискриминантного анализа у здоровых (IV группа), ВИЧ без туберкулеза (III группа) и ВИЧ с туберкулезом (II группа) с учетом пробы Манту с 2 ТЕ и результатов бактериологического, рентгенологического и клинического обследования представлено на рисунке 7. Как представлено на рисунке 7, группы равномерно распределены на плоскости и не пересекаются между собой, что говорит о высокой диагностической значимости алгоритма. Диагностическая информативность данного алгоритма несколько ниже (90, 24%), чем при сравнении групп I и II (97,67%).

Далее на рисунке 8. представлено изображение дискриминантного анализа аналогичного алгоритма, но с включением результатов пробы Манту с 2 ТЕ, а также иммунологических тестов нового поколения (пробы с АТР, QFT и ELISPOT). Так же как и на рисунке 8, группы распределяются равномерно и не пересекаются в плоскости, что подтверждает высокую чувствительность тестов при постановке диагноза туберкулеза. Диагностическая информативность алгоритма с применением иммунологических методов (пробы с АТР, QFT и ELISPOT) составила 90,85%, она практически не отличается от алгоритма с применением пробы Манту с 2 ТЕ (90,24%). Полученные результаты говорят о бесполезности применения иммунологических тестов при наличии у пациентов с ВИЧ-инфекцией рентгенологических изменений в легких, клинической симптоматики и бактериологического подтверждения диагноза, но возможности их включения в алгоритм при отсутствии бактериовыделения. Однако высокая информативность иммунологических тестов не снижают точность алгоритма, а показывают аналогичную значимость, что доказывает их высокую прогностическую значимость в развитии туберкулеза. Полученные результаты особенно важны в ранней диагностике туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, а именно - латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), что послужило

основанием для разработки нового алгоритма диагностики туберкулеза в данной группе риска с включением в него иммунологических тестов нового поколения.

Алгоритм диагностики ЛТИ с применением различных иммунологических тестов нового поколения (пробы с АТР, QFT и ELISPOT) представлен на рисунке 9. Как представлено на рисунке 9, предложено применять пробу с АТР, QFT и ELISPOT дифференцированно у лиц, живущих с ВИЧ, с учетом информативности тестов. В алгоритм не включена проба Манту с 2 ТЕ, так как доказано, что данный тест имеет самую низкую специфичность в диагностике туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции.

У лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией без иммуносупрессии, нет могут быть применены все три теста, так как они все обладают сопоставимой диагностической специфичностью. Поскольку чувствительность тестов также высока, то положительный результат тестов требует назначения рентгенологического и бактериологического обследования. Отсутствие изменений в легочной ткани при наличии положительного теста свидетельствует о наличии латентной туберкулезной инфекции, что требует обязательного назначения превентивного курса терапии и дальнейшего наблюдения у фтизиатра. Отрицательные результаты тестов не требуют проведения специализированного обследования при отсутствии клинической и рентгенологической симптоматики. Лица, живущие с ВИЧ-инфекцией, должны проходить наблюдение в Центре СПИД в штатном режиме.

У лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, с уровнем CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл, согласно результатам исследования, рекомендовано применение только IGRA-тестов (QFT и ELISPOT), так как их результаты не зависят от уровня иммуносупрессии и даже при уровне CD4-лимфоцитов менее 99 кл/мкл положительные результаты могут быть получены в 12,5% по QFT и в 18,7% по ELISPOT. Подобные результаты невозможно было получить при применении пробы с АТР или пробы Манту с 2 ТЕ. Так же как и у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, при отсутствии иммуносупрессии менее 350 кл/мкл, положительный результат иммунологического теста требует незамедлительного назначения специализированного фтизиатрического обследования. Отсутствие каких-либо результатов по данным обследования требует обоснованного назначения превентивного лечения.

### **Клинический пример №1.**

Пациент В.П.А. (37 лет), и/б №1205. Наблюдается в Городском центре СПИД с В-23 (ВИЧ-инфекция) IV стадия, прогрессирование без проведения антиретровирусной терапии (ВААРТ). При обследовании симптомы интоксикации отсутствуют, рентгенологически без изменений, посевы мокроты на жидкие и плотные среды отрицательные, ДНК МБТ по данным ПЦР отрицательные. Выраженная иммуносупрессия - CD4+ - 14 кл/мкл, вирусная нагрузка 3152004. По данным иммунологического обследования: ELISPOT (+), QFT (-), ДСТ (-), пр. Манту 2 ТЕ- отрицательная, что свидетельствовало о наличии активности туберкулезной инфекции на основании ELISPOT. Констатировано наличие латентной туберкулезной инфекции. Пациент оставлен



под наблюдением фтизиатра, назначено 2 противотуберкулёзных препарата (изониазид и рифампицин) на 3 месяца. Пациент оставлен под наблюдением фтизиатра, назначен изониазид на 6 месяцев.

### **Клинический пример №2.**

Пациент А.Р.С (45л.) и\б №273. Поступил в ГТБ №2 с ДЗ: В-23, прогрессирование без ВААРТ. Инфильтративный туберкулез левого легкого, МБТ(+). Орофаренгиальный кандидоз. Латентная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), ЭБВ-инфекция. Генитальный герпес. Двухсторонняя сенсоневральная тугоухость. Хронический вирусный гепатит В+С. Наблюдался у инфекциониста по месту жительства с В-23, прогрессирование без ВААРТ. Психические и поведенческие расстройства в результате употребления опиатов. Синдром зависимости II степени. Активная зависимость. Туберкулезом ранее не болел, контакта с больным туберкулезом нет. Выраженная иммуносупрессия - CD4+ - 46 кл/мкл, вирусная нагрузка 2979340. По данным иммунологического обследования: ELISPOT (+), QFT (+), проба с АТР (-), пр. Манту 2 ТЕ – отрицательный, что свидетельствовало о наличии активности туберкулезной инфекции. Профилактическое лечение не получал. В конце марта 2013 года ухудшение самочувствия в виде лихорадки до 38 градусов, выраженная слабость, снижение массы тела; обследовался в инфекционной больнице №30, где в мокроте выявлены КУМ (10/01/14), был переведен в ГПТД, где получал лечение по I режиму с диагнозом: инфильтративный туберкулез левого легкого, МБТ(+). По данным посева мокроты выявлена полирезистентность (S, H, E). В ГТБ №2 переведен ввиду высоких цифр креатинина, лечения нефропатии. При обследовании РСРСМВ 3 Iгот марта 2014 (манифестация ЦМВ-инфекции с клиникой колита, полинейропатии нижних конечностей). Регресс ЦМВ на фоне специфической терапии ганцикловиром. По обзорной рентгенограмме справа – деформирован легочно-сосудистый рисунок. Синусы свободны. Слева за II ребром в S6 +S1-2 фокус инфильтрации очаговой структуры, средней интенсивности на фоне деформированного легочно-сосудистого рисунка. Синусы свободные. Корни структурные. По КТ - справа поля чистые. Слева в нижней доле рассеянные полиморфные очаги, в S9, 10 инфильтрация очагового характера с перибронхиальными изменениями с включениями кальция в лимфоузлах бронхопульмональной группы. Полостных образований не определяется. Синусы свободные.

### **Клинический пример №3.**

Пациентка Ч.Н.А. (34 г.) и\б № 120. Наблюдалась у инфекциониста по поводу В-23, IV стадия, начало приема ВААРТ. Туберкулезом ранее не болела, контакта с больным туберкулезом нет. Выраженная иммуносупрессия - CD4+ - 73 кл/мкл, вирусная нагрузка 150230. По данным иммунологического обследования: ELISPOT (+), QFT (-), проба с АТР (-), пр. Манту 2 ТЕ – отрицательная, что свидетельствовало о наличии активности туберкулезной инфекции. Профилактическое лечение не получала. Ухудшение состояния в начале ноября

2014 г. в виде повышения температуры тела, что связывала с переохлаждением. 08.11.14 обратилась к терапевту в поликлинику, рекомендована терапия по ОРВИ. 12.11.14 на фоне усиления лихорадки, появление увеличенных периферических лимфатических узлов надключичной области с формированием аденофлегмоны. Госпитализирована в инфекционную больницу. При рентгенологическом обследовании отмечалось нарастание изменений в правом легком, реакции рисунка и мелких очагов на этом фоне. Нарастание реакции паратрахеальных л/у и л/у справа в корне. Слева л/у также увеличены, имеются очаговые фокусы. По СКТ – мягкотканое образование в переднем средостении (конгломерат л/у), связанное с паратрахеальными группами. Контуры четкие неровные, структура неоднородная, с неравномерным накоплением контрастирующего препарата и визуализацией зон некроза при контрастировании. Прилегающие отделы легочной ткани деформированы с интерстициальными изменениями. Дополнительно визуализируются увеличенные л/у бронхопульмональной группы справа до 18 мм, бифуркационной группы до 16 мм, без признаков некроза. Очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани не выявлено. КТ картина внутригрудной лимфоаденопатии с признаками некроза. Переведена в ГТБ№2 с подозрением на туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и периферических узлов. Методом GeneXpert ДНК МБТ не выделена. Мокрота методом микроскопии на наличие КУМ отрицательный, методом посева МБТ (-). Посев крови на жидких средах на МБТ отрицательный, гной из ПЛУ на МБТ отрицательный. ФБС – инфильтративный туберкулез трахеи и правого главного бронха. Признаки реакции л/у, реактивация свищевого туберкулеза бифуркации. Проведена чрезбронхиальная биопсия лимфатического узла. Гистологическое исследование № 384-4 (биопсия л/у) – фрагменты эпителиоидноклеточной грануляционной ткани со свежими некротическими зонами. При окраске по Цилю-Нильсену – КУМ (+). Из гистологического материала выделена ДНК МБТ методом ПЦР, устойчивая к рифампицину. Таким образом, диагноз в клинике: генерализованный туберкулез. Туберкулез ВГЛУ в фазе инфильтрации и обсеменения. МБТ (+). Инфильтративный туберкулез трахеи и правого главного бронха свищевая форма. Туберкулез периферических лимфатических узлов, осложненный аденофлегмоной в надключичной области справа. Назначен адекватный курс специфической химиотерапии с учетом чувствительности МБТ.

Таким образом, в настоящее время применяется стандартный комплекс обследования у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, учитывающий только результаты с применением пробы Манту с 2ТЕ и рентгенологического обследования, что приводит к позднему обращению пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией к фтизиатру. Доказанная низкая информативность пробы Манту с 2 ТЕ в диагностике туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, а также пробы с АТР при низком уровне иммуносупрессии не дает возможности применять эти тесты у данной категории пациентов. Проведенный дискриминантный анализ всех с применением и без применения иммунологических тестов показал, что нет необходимости использовать иммунологические тесты при наличии характерной

клинической и рентгенологической симптоматики в сочетании с бактериологическим подтверждением диагноза туберкулеза, т.е. при наличии активного туберкулеза. Включение в алгоритм диагностики туберкулеза иммунологических тестов нового поколения с учетом уровня иммуносупрессии позволяет повысить его эффективность у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, до 90,85%.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова О.П., Илькович М.М., Сперанская А.А. Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания. *Практ. Медицина* 2011; 3 (51): 58–62.
2. Визель И.Ю. Анализ выступлений и тезисов по саркоидозу, представленных на XXIII национальном конгрессе по болезням органов дыхания. *Пульмонология* 2013; 5: 115–118.
3. Илькович М.М. Диссеминированные заболевания легких. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2011; 480 с.
4. Очерки клинической пульмонологии: (к 25-летию отдела гранулематозных заболеваний легких Центрального НИИ туберкулеза РАМН) избранные труды / под ред. проф. Е.И. Шмелева. – М.: Атмосфера, 2012. – 186 с.
5. Babu, K. Sarcoidosis in tuberculosis-endemic regions: India. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* 2013; 3 (1): 53.
6. Борисов С.Е. Саркоидоз как биологическая и медицинская проблема. *Проблемы туберкулеза и болезней легких* 2006; 4: 4-8.
7. Лепеха Л. Н, Березовский Ю. С., Бурцева С. А., Ерохина М. В., Карпина Н. Л., Демьяненко Н. Г. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких и некротизирующего саркоидного гранулематоза по данным морфологического исследования. *Туберкулез и болезни легких* 2013; 2: 36–41.
8. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю., Кирюхина Л.Д., Павлова М.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Цинзерлинг В.А., Яблонский П.К. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания. *Журнал инфектологии.* 2015;2 (7):98-104.
9. Старшинова А.А., Белокуров М.А., Журавлев В.Ю., Яблонский П.К., Павлова М.В., Кирюхин Л.Д., Сапожникова Н.В., Беляева Е.Н., Володич О.С., Козак А.Р. Сравнение показателей диагностической значимости иммунологических тестов в диагностике туберкулеза органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких* 2015; 7: 132-133.
10. Двораковская И.В., Майская М.Ю., Насыров Р.А., Баранова О.П., Ариэль Б.М. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза. *Архив патологии.* 2014;76(1):27-31.
11. Цинзерлинг В.А., Свистунов В.В., Карев В.Е., Семенова Н.Ю. Проблемы морфологической диагностики туберкулеза. *Арх. Патологии* 2015; 3: 3–9.
12. Визель И.Ю., Визель А.А. Саркоидоз: взгляд на реалии сегодняшнего дня. *Consilium medicum.* 2012; 14 (3): 86-88.

13. Визель И.Ю., Визель А.А. Саркоидоз: современное понимание полиорганного гранулематоза. *Практ. медицина* 2011; 3( 51): 35-38.
14. Tuna T. Ozkaya S, Dirican A, Erkan L. An intracerebral mass: tuberculosis or sarcoidosis . *BMJ Case Rep* 2013; 5.
15. Двораковская И.В, Рыбакова М.Г., Ариэль Б.М., Маркусевич Е.В. Гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса как проблема клинической морфологии. *Вопр. онкологии* 2014; 60 (1): 109-117.
16. Фролова Т.И., Дорошенкова А.Е., Шаповалова Т.В., Ставицкая Н.В. Значение иммунопатогенетических исследований для ранней диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания. *Перм. мед. журн.* 2012; 29 (4): 78–84.
17. Кичигина О.Н. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности различных вариантов саркоидоза легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Кичигина Оксана Николаевна. М. 2012; 24 с.
18. Цинзерлинг В.А., Старшинова А.А., Карев В.Е. и соавт. Гранулематозное воспаление при микоплазменной и хламидийной инфекциях. *Журнал инфектологии* 2015; 7 (4): 5-9.
19. Белокуров М.А., Чернохаева И.В., Цинзерлинг В.А., Двораковская И.В., Новицкая Т.А., Мазитова Ф.М., Карев В.Е., Павлова М.В., Арчакова Л.И., Козак А.Р. Случай дифференциальной диагностики заболеваний легких с другими заболеваниями легких. *Медицинский альянс* 2015; 4: 99–109.
20. Чугаев Ю.П., Тюлькова Т.Е., Голубев Д.Н. и соавт. Инновационные подходы к выявлению и диагностике туберкулеза у детей. *Туберкулез и болезни легких* 2015; 10: 4-9.
21. Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Корнева Н.В., Якунова О. Новый подход в диагностике туберкулеза органов дыхания у детей / // *Медицинский альянс.* 2013; 2: 43-48.
22. Корнева Н.В., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Довгалюк И.Ф. Сравнение результатов пробы Манту и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких* 2013; 6: 49.
23. Литвинов В.И., Слогоцкая Л.В. Диаскинтест – новый иммунологический «инструмент» для диагностики туберкулеза. *Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика* 2011; 15: 11–21.
24. Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М. Диагностическая значимость иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Медицинская иммунология* 2015; 17: 137.
25. Слогоцкая Л. В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность. *Туберкулез и болезни легких* 2013; 5:39-46.
26. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть I. Классификация, этиология, клиника. *Вестник современной клин. Медицины* 2014; 7 (4): 62–70.
27. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть II.

- Классификация, этиология, клиника. Вестник современной клин. Медицины 2014; 7 (5): 73-81.
28. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. и соавт. Иммунологические методы в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания. Медицинская иммунология 2015; 17: 192.
  29. Пантелеев А.М., Манина В.В., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. Применение T-spot у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких 2014; 9: 52-53.
  30. Истомина Е.В., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. и соавт. Применение QuantiFERON®-TB Gold, TB.SPOT теста и ДИАСКИНТЕСТА в выявлении латентной туберкулезной инфекции среди контактных лиц. Медицинская иммунология 2015; 17: 135.
  31. Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Васильева Е.В., Манина В.В., Павлова М.В., Сапожникова Н.В. Применение современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Журнал инфектологии 2015; 7 (3): 126-131.
  32. Старшинова, А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика): дис. ...д-ра мед. наук / Старшинова Анна Андреевна. СПб. 2013; 200 с.
  33. Козлова О.Ф., Тюлькова Т.Е., Козлова А.В. и соавт. Анализ реакции на Диаскинтест у детей и подростков с различными проявлениями туберкулезной инфекции. Фтизиатрия и пульмонология 2013; 1 (6): 33-34.
  34. Старшинова А.А., Ананьев С.М., Корнева Н.В. и соавт. Современные иммунологические тесты в диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей. Медицинская иммунология 2015;17 (S): 210.
  35. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Корнева Н.В., Ананьев С.М., Гаврилов П.В., Якунова О.А. Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей. Туберкулез и болезни легких 2014;11: С. 23-29.
  36. Довгалюк И.Ф., Корнева Н.В., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Ананьев С.М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей на территориях Северо-Западного региона России при внедрении в диагностику туберкулеза кожной пробы с Диаскинтестом и компьютерной томографии. Туберкулез и болезни легких 2015; 1: 4-9.
  37. Masoumi A., Alborzi A., Pourabbas B., Kalani M. QuantiFERON-TB Gold and Tuberculin Skin Test for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Children. Iran J. Med. Sci. 2015; 40 (5): 411-417.
  38. Лаушкина, Ж.А. Возможности применения Quantiferon-TB Gold –теста при проведении дифференциальной диагностики туберкулеза легких и саркоидоза . Туберкулез и болезни легких 2015; 5: 106-107.

Таблица 1.

**Показатели информативности иммунологических тестов в диагностике туберкулеза и ВИЧ-инфекции**

Методы диагностики	ДЧ	ДС	ДЭ	ППЗП	ППЗО
Проба Манту с 2 ТЕ	15,3	31,1	23,2	18,4	26,5
Проба с АТР	<b>11,9</b>	87,9	<b>49,9</b>	50,0	49,5
QFT	<b>61,3</b>	86,2	<b>73,8</b>	82,6	67,6
ELISPOT	<b>69,1</b>	89,7	<b>79,4</b>	87,2	73,2

Таблица 2

**Наиболее значимые показатели при постановке диагноза туберкулеза в группах**

	<b>Wilks'</b>	<b>Partial</b>	<b>F-remov e</b>	<b>p- value</b>	<b>Toler.</b>	<b>1- Toler.</b>
CD	0,0225 42	0,8128 43	10,994 40	0,0000 00	0,8959 50	0,1040 50
ELISPOTt	0,0285 73	0,7865 71	10,649 97	0,0000 66	0,8920 51	0,1479 49
QFT	0,0284 74	0,8918 23	10,393 69	0,0000 14	0,8941 94	0,1558 06
Проба с АТР	0,0284 71	0,8920 13	10,384 44	0,0000 07	0,7830 02	0,2469 98
проба Манту 2ТЕ	0,0220 52	0,8309 31	9,7156 7	0,0000 00	0,7872 49	0,2127 51
обзорн. р-ма (одностор. поражения)	0,0192 23	0,9531 76	2,3456 9	0,0561 24	0,4130 89	0,5869 11
обзорн. р-ма (наличие инфильтр.)	0,0184 99	0,9904 91	0,4584 0	0,7661 90	0,5095 58	0,4904 43
обзорн. р-ма (наличие очагов)	0,0187 12	0,9792 41	1,0122 6	0,4022 84	0,4704 48	0,5295 53
МСКТ (одностор. поражения)	0,0204 72	0,8950 59	5,5984 5	0,0002 78	0,1943 51	0,8056 49
МСКТ (наличие инфильтр.)	0,0183 72	0,9973 45	0,1271 0	0,9724 85	0,3444 83	0,6555 17
МСКТ (наличие очагов)	0,0195 59	0,9368 24	3,2200 9	0,0138 20	0,2072 52	0,7927 48
МСКТ (наличие деструкции)	0,0189 24	0,9682 73	1,5646 3	0,1853 85	0,8590 41	0,1409 59
м/с мокроты	0,0201 10	0,9111 45	4,6565 6	0,0013 11	0,5899 09	0,4100 91
Gene\Xpert	0,0194 03	0,9443 51	2,8138 1	0,0266 43	0,8232 52	0,1767 48
посев мокроты на Bactec	0,0195 94	0,9351 38	3,3120 0	0,0119 02	0,4073 11	0,5926 89
посев мокроты пл.среды	0,0186 05	0,9848 80	0,7330 8	0,5704 17	0,5021 28	0,4978 72
температура	0,0187 46	0,9774 54	1,1014 1	0,3572 23	0,6225 60	0,3774 40
кашель	0,0192 03	0,9542 11	2,2913 7	0,0611 27	0,6232 39	0,3767 61

кровохарканье	0,0185 96	0,9853 20	0,7114 0	0,5850 61	0,7765 79	0,2234 21
потливость	0,0189 08	0,9690 70	1,5240 6	0,1967 53	0,6004 41	0,3995 59
снижение массы тела	0,0189 19	0,9685 34	1,5513 4	0,1890 43	0,6492 13	0,3507 87
боли в груд.кл.	0,0187 12	0,9792 31	1,0127 8	0,4020 07	0,8112 10	0,1887 90
одышка	0,0192 87	0,9500 42	2,5109 5	0,0432 19	0,7923 45	0,2076 55
слабость	0,0194 64	0,9414 17	2,9713 9	0,0206 73	0,5487 14	0,4512 86
снижение аппетита	0,0184 60	0,9925 95	0,3562 3	0,8394 81	0,5683 46	0,4316 55



### Стандартный комплекс диагностики туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ

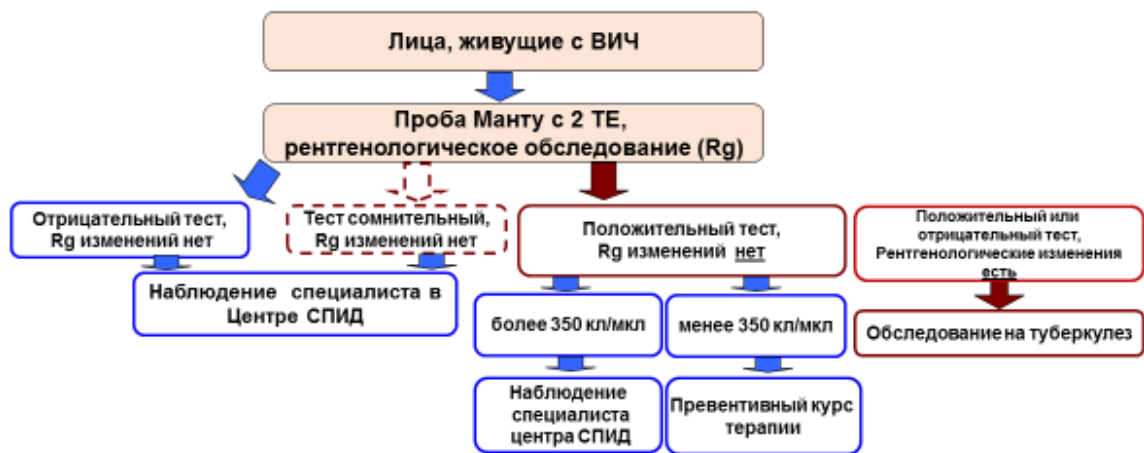


Рисунок 1

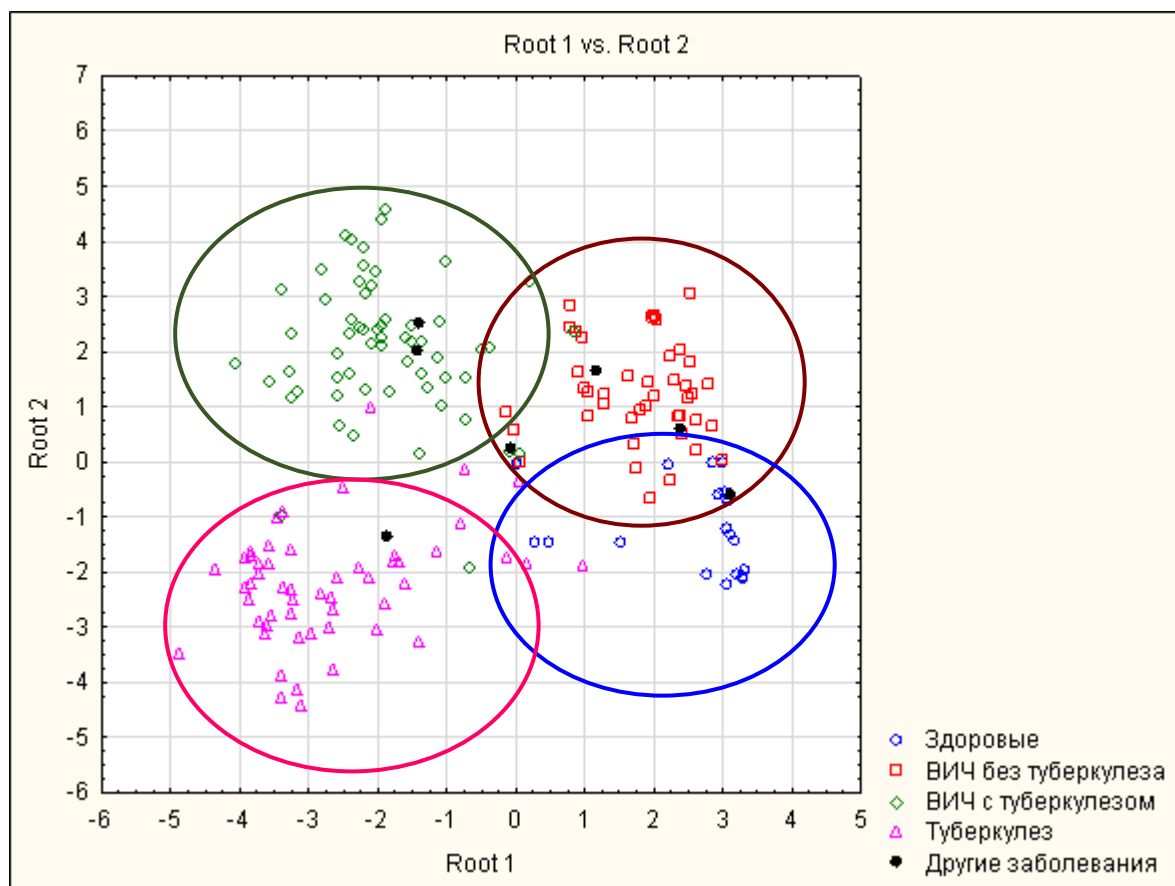


Рисунок 2

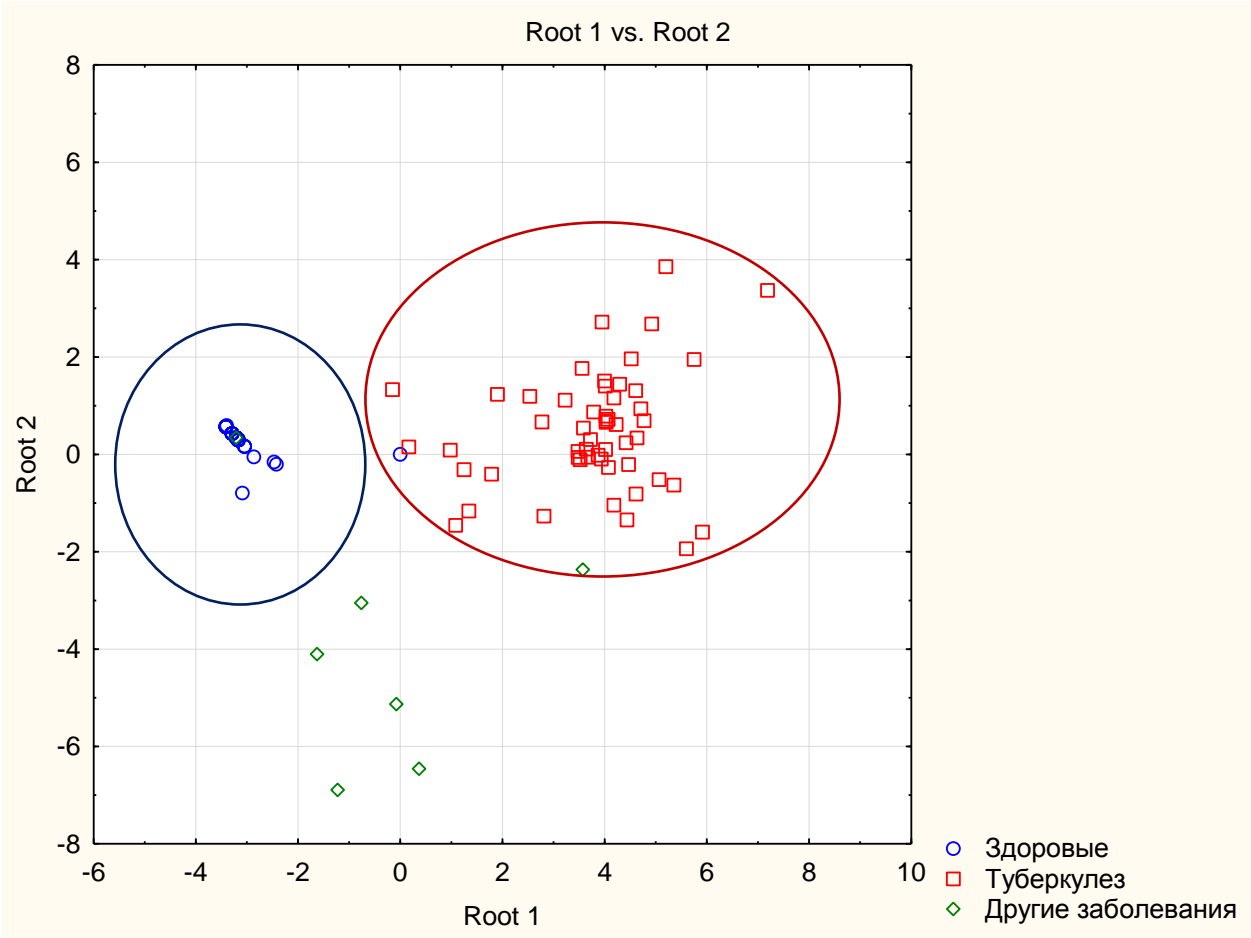


Рисунок 3

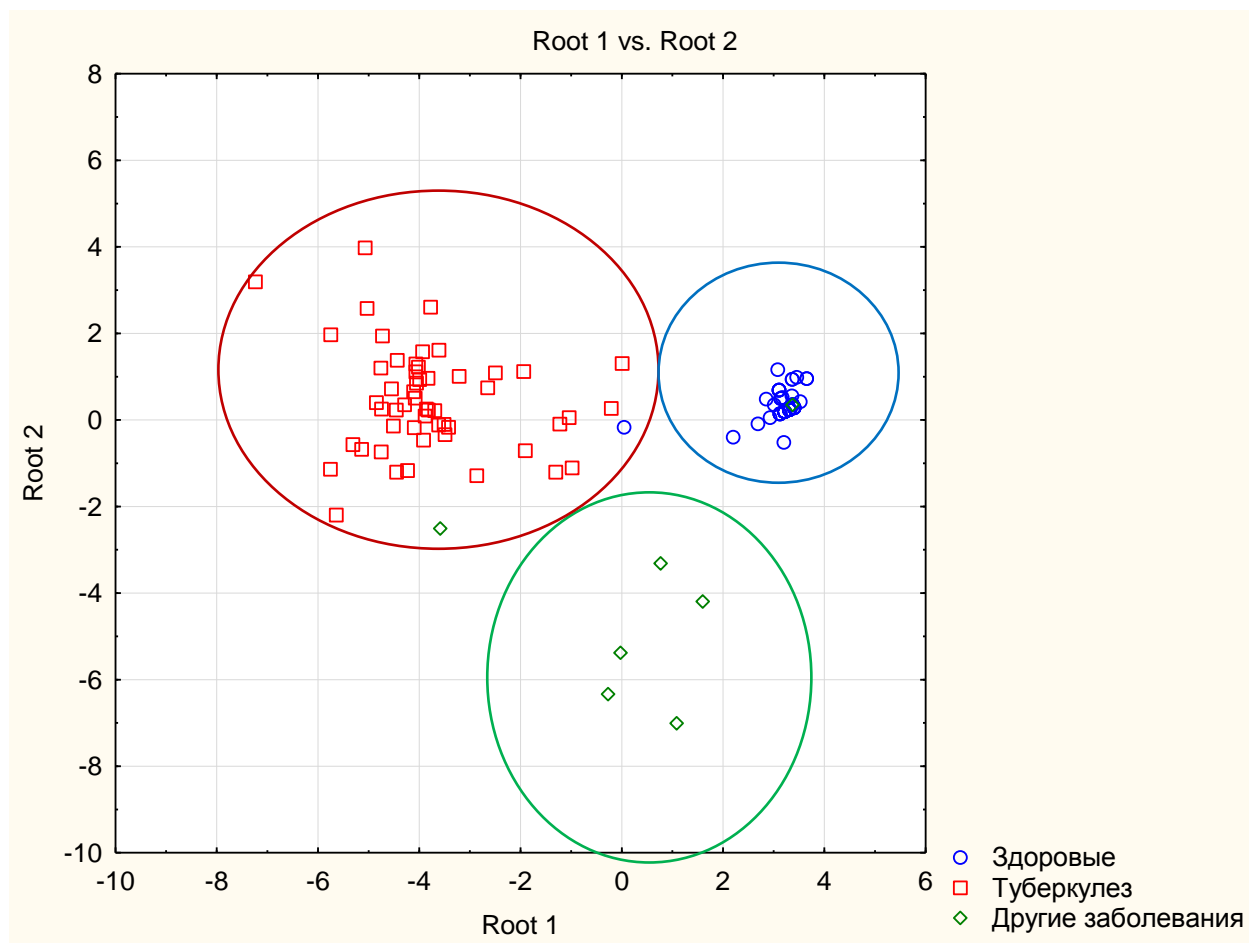


Рисунок 4

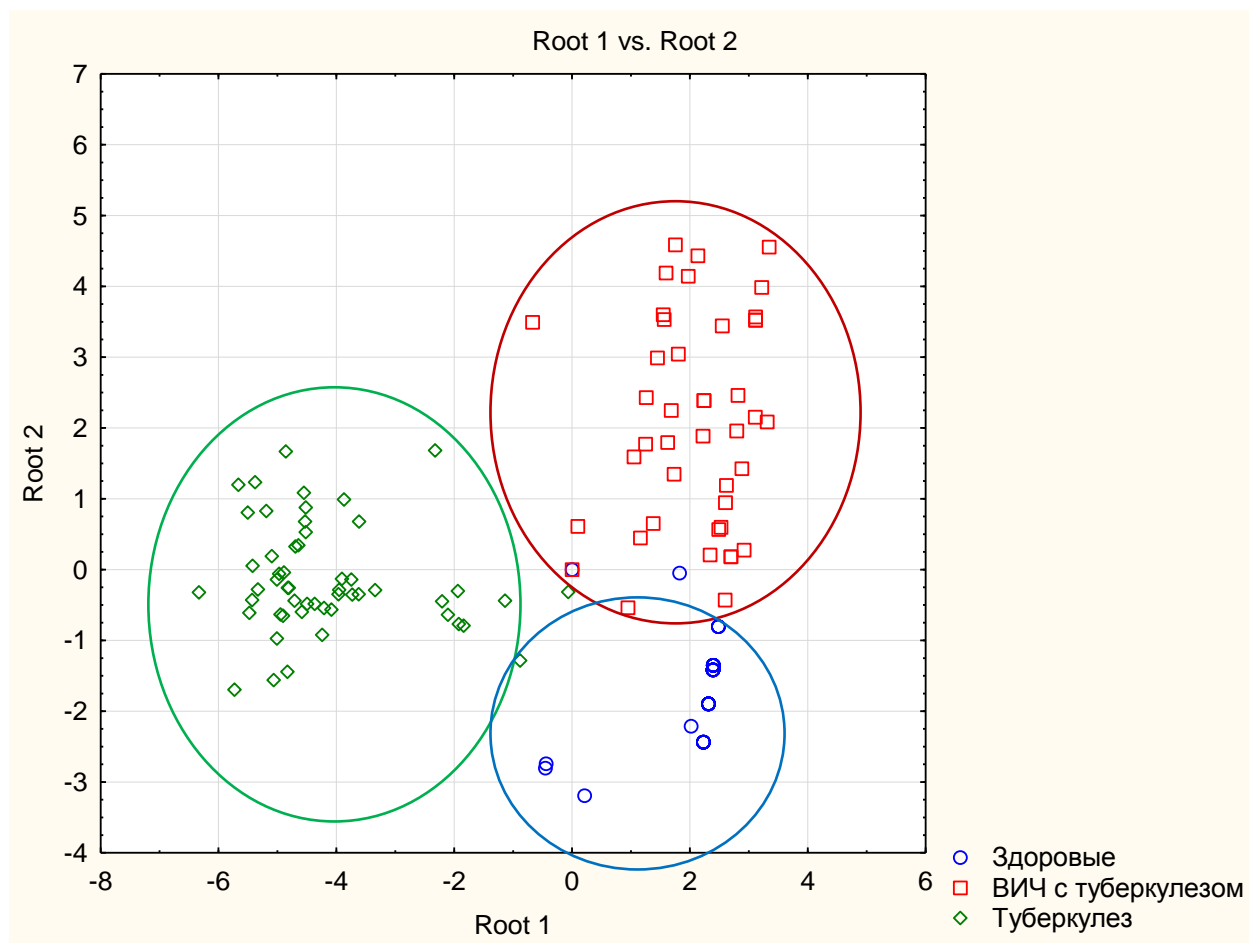


Рисунок 5

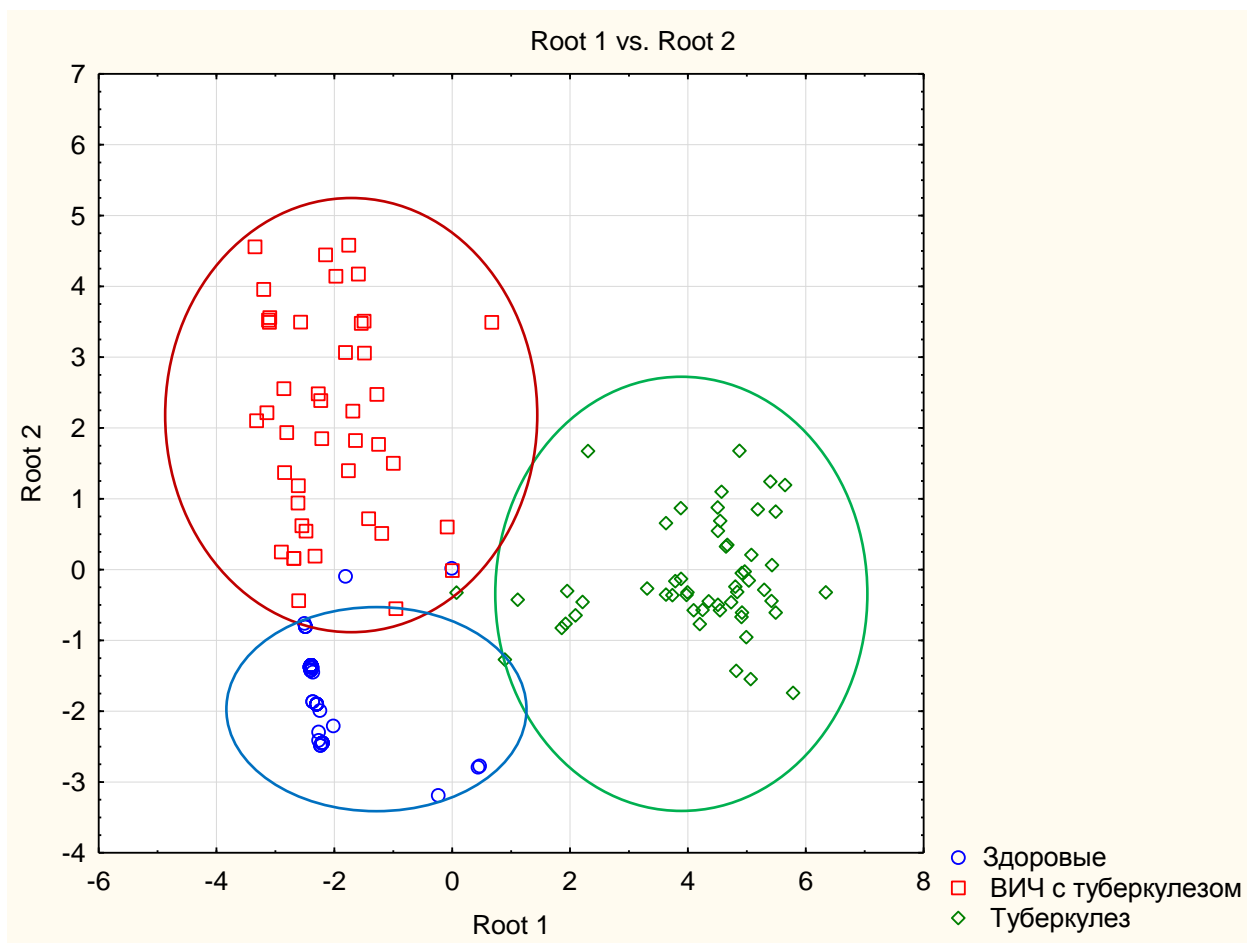


Рисунок 6.

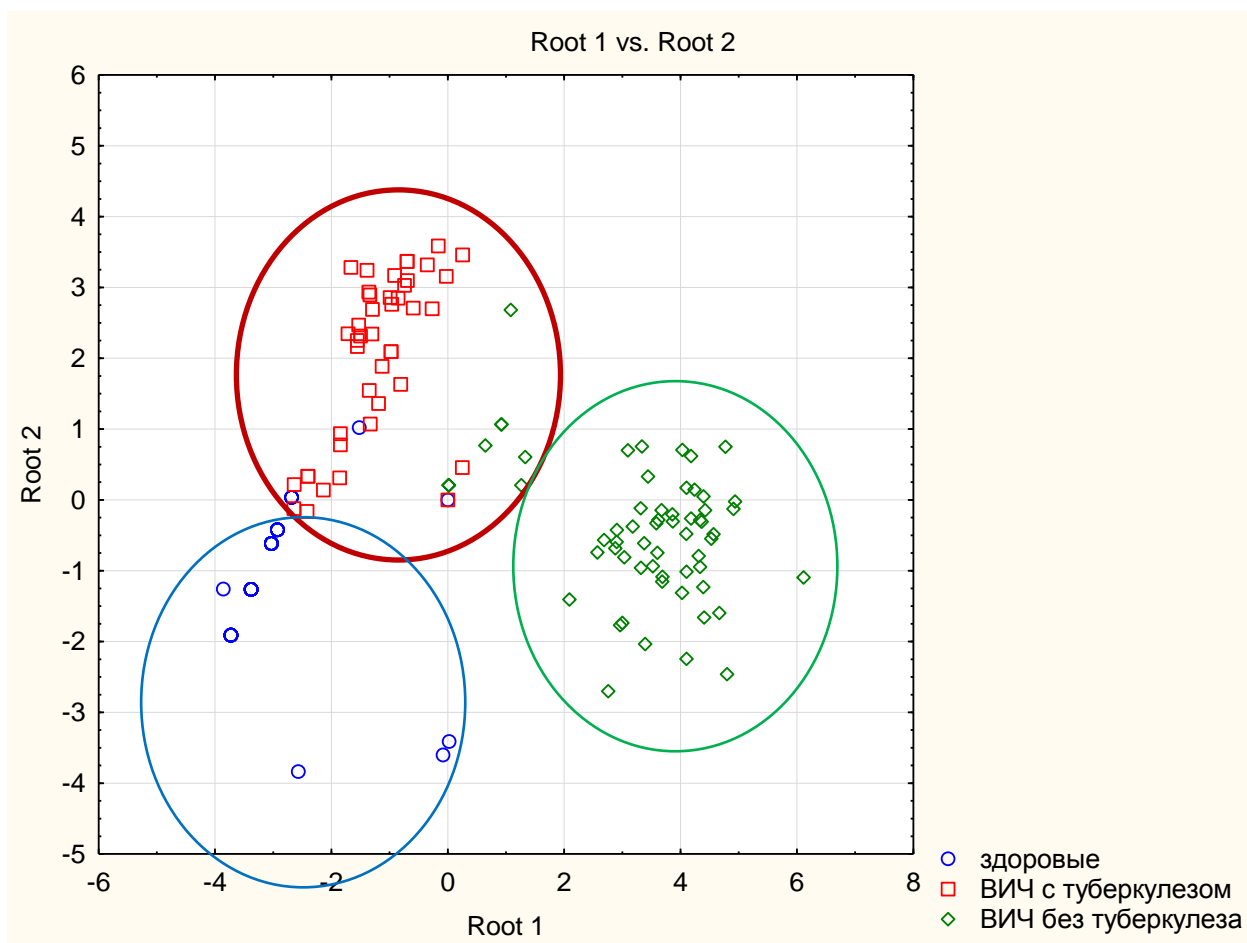


Рисунок 7

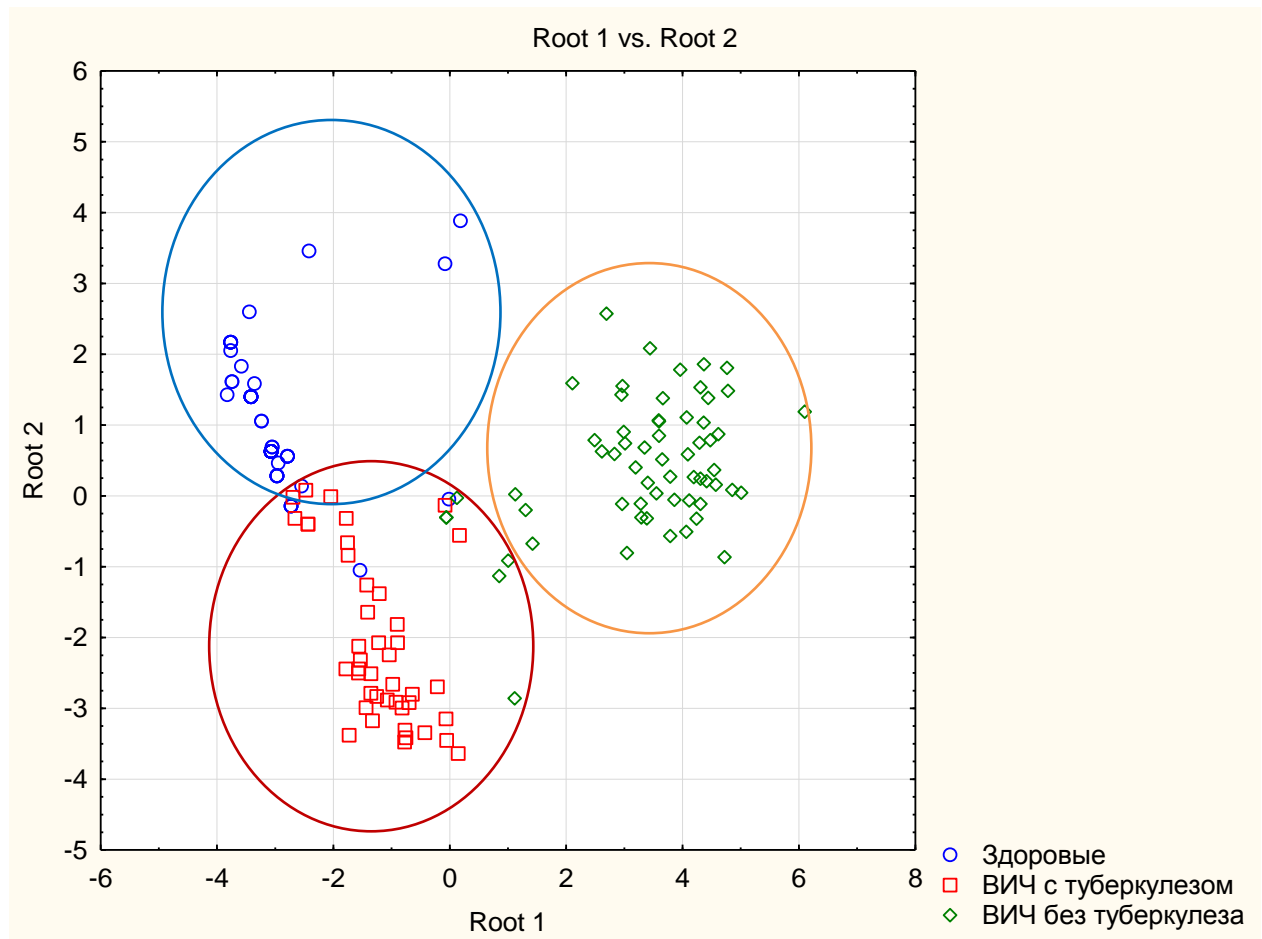


Рисунок 8



Рисунок 9

**Подписи к рисункам:**

Рис. 1 Стандартный комплекс ранней диагностики туберкулеза с применением пробы Манту с 2 ТЕ у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией.

Рис. 2 Результат дискриминантного анализа во всех группах в графическом изображении при применении иммунологических тестов

Рис. 3 Результат дискриминантного анализа сравнения I и IV групп в графическом изображении без иммунологических методов.

Рис. 4 Результат дискриминантного анализа сравнения I и IV групп в графическом изображении с применением иммунологических методов.

Рис. 5 Результат дискриминантного анализа сравнения I и II групп в графическом изображении без применения иммунологических методов.

Рис. 6 Результат дискриминантного анализа сравнения I и II групп в графическом изображении с применением иммунологических методов (QFT и ELISPOT).

Рис. 7 Графическое изображение дискриминантного анализа у здоровых лиц (IV группа), лиц, живущих с ВИЧ инфекцией (III группа) и ВИЧ с туберкулезом (II группа) с учетом пробы Манту с 2 ТЕ.

Рис. 8 Графическое изображение дискриминантного анализа у здоровых лиц (IV группа), лиц, живущих с ВИЧ инфекцией (III группа) и ВИЧ с туберкулезом (II группа) с учетом данных иммунологических тестов нового поколения (пробы с АТР, QFT и ELISPOT).

Рис. 9 Алгоритм диагностики туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, с применением иммунологических тестов нового поколения (пробы с АТР, QFT и ELISPOT)

Ответственный за переписку:

СТАРШИНОВА АННА АНДРЕЕВНА, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, +79052043861, e-mail: starshinova\_777@mail.ru