

ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ ЛЁГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Елена Александровна Бородулина^{1}, Наталья Олеговна Лебедева², Людмила Викторовна Поваляева¹, Игорь Леонтьевич Цыганков^{1,3}, Борис Евгеньевич Бородулин¹*

¹Самарский государственный медицинский университет,

²Самарский областной противотуберкулёзный диспансер,

³Городской противотуберкулёзный диспансер, г. Тольятти

Реферат

Цель. Оценка чувствительности к туберкулину у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких в сочетании с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), с помощью различных проб.

Методы. Обследованы больные инфильтративным туберкулёзом лёгких с ВИЧ-инфекцией (134 пациента, основная группа) и без ВИЧ-инфекции (100 пациентов, группа сравнения). Туберкулинодиагностика включала внутрикожную пробу Манту с 2 туберкулиновыми единицами, накожный прик-тест со 100% раствором PPD-L и внутрикожную пробу «Диаскинтест».

Результаты. В основной группе положительную реакцию на пробу Манту с 2 туберкулиновыми единицами отмечали значительно реже (56,0%), чем в группе сравнения (89,0%), диагностическая ценность уменьшалась с понижением количества лимфоцитов CD4⁺. Прик-тест характеризовался полной корреляционной связью с результатами пробы Манту, обладая рядом преимуществ. Чувствительность пробы «Диаскинтест» в основной группе составила 48,3%, в группе сравнения — 84,6%, при этом чувствительность «Диаскинтеста» при выраженном иммунодефиците снижалась до 17%.

Вывод. Прик-тест можно использовать как скрининговый метод раннего выявления туберкулёза у ВИЧ-инфицированных при количестве лимфоцитов CD4⁺ 300 клеток в 1 мкл и более для формирования групп риска с последующим обследованием на туберкулёз.

Ключевые слова: туберкулёз, ВИЧ-инфекция, туберкулинодиагностика, проба Манту, прик-тест, «Диаскинтест».

TUBERCULIN DIAGNOSTICS IN PULMONARY TUBERCULOSIS COMBINED WITH HIV-INFECTION

E.A. Borodulina¹, N.O. Lebedeva², L.V. Povalyayeva¹, I.L. Tsygancov^{1,3}, B.E. Borodulin¹. ¹Samara State Medical University, Samara, Russia, ²Samara Regional Tuberculosis Dispensary, Samara, Russia, City Tuberculosis Dispensary, Tol'yatti, Russia. **Aim.** To evaluate the sensitivity to tuberculin in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis in combination with an infection, caused by the human immunodeficiency virus (HIV), using various different tests. **Methods.** Examined were patients with infiltrative pulmonary tuberculosis with HIV infection (134 patients, the main group) and without HIV infection (100 patients, control group). Tuberculin diagnostics included an intradermal Mantoux test with 2 tuberculin units, the skin prick test with a 100% solution of PPD-L and the intradermal test «Diaskintest». **Results.** In the main group, a positive reaction to the Mantoux test with 2 tuberculin units was reported significantly less frequently (56.0%) than in the comparison group (89.0%), the diagnostic value of the test decreased with a decrease in the number of CD4⁺ lymphocytes. The prick test was characterized by a complete correlation with the results of the Mantoux test, although having a number of advantages. The sensitivity of the «Diaskintest» in the main group was 48.3%, and in the control group — 84.6%, at the same time the sensitivity of the «Diaskintest» decreased to 17% in cases of pronounced immunodeficiency. **Conclusion.** The skin prick test can be used as a screening method for early detection of tuberculosis in HIV-infected individuals with CD4⁺ lymphocyte count of 300 cells in 1 µl or more with the aim of forming risk groups, followed by screening for tuberculosis. **Keywords:** tuberculosis, HIV infection, tuberculin diagnostics, Mantoux test, prick test, «Diaskintest».

Самарская область относится к числу неблагоприятных регионов по количеству инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) лиц (42 933 человека на начало 2011 г.). Доля ВИЧ-инфицированных среди больных с впервые выявленным туберкулёзом неуклонно возрастает: в 2005 г. — 5%, в 2008 г. — 11,7%, в 2010 г. — 16,3%.

Большинство авторов отмечают сложность диагностики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных, особенно на стадии вторичных заболеваний [3, 4]. Симптомы туберкулёза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, неспецифичны [5, 6]. Интерпретация туберкулиновых проб при

ВИЧ-инфекции неоднозначна, остаётся актуальным вопрос о выборе пробы и дозе туберкулина.

Цель настоящего исследования — оценка чувствительности к туберкулину у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких в сочетании с ВИЧ-инфекцией с помощью пробы Манту, накожной туберкулиновой пробы (прик-тест) и внутрикожной пробы «Диаскинтест».

В Самарской области основная форма туберкулёза органов дыхания как среди контингента без ВИЧ-инфекции, так и среди ВИЧ-инфицированных, — инфильтративный туберкулёз (76 и 71% соответственно). В исследование включены 274 человека, из которых 234 больных инфильтративным туберкулёзом лёгких были раз-

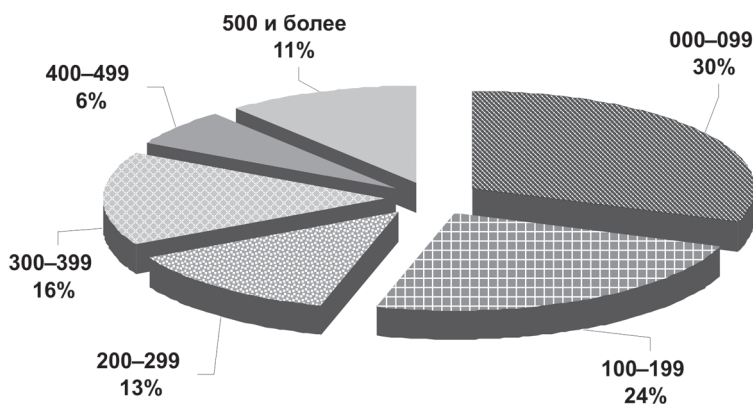


Рис. 1. Количество лимфоцитов CD4⁺ (кл/мкл) в основной группе.

делены на две группы: 134 пациента с ВИЧ-инфекцией – основная группа (ТБ/ВИЧ), 100 пациентов без ВИЧ-инфекции – группа сравнения (ТБ). Возраст обследованных был от 18 до 45 лет (средний возраст 28±7,6 лет). В обеих группах преобладали мужчины: в основной – 71,6% (96), в группе сравнения – 76% (76) пациентов. Достоверных различий по полу и возрасту между группами не выявлено (p >0,1). Для определения стадии ВИЧ-инфекции проводили определение вирусной нагрузки и количества лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ (рис. 1).

Туберкулинодиагностика включала внутрикожную пробу Манту с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ), проведённую на правом предплечье; накожную скарификационную пробу Пирке, кожную пробу прик-тест со 100% раствором РРД-Л и внутрикожную пробу «Диаскинтест» на левом предплечье.

Проба прик-тест и устройство для постановки кожных проб с туберкулином разработаны на кафедре фтизиатрии и пульмонологии Самарского медицинского университета (патент №83186, 2009 г.). При постановке пробы прик-тест на кожу внут-

ренней поверхности предплечья правой руки, обработанную 70% раствором спирта, наносили каплю 100% раствора сухого очищенного туберкулина, через неё проводили укол кожи индивидуальным прик-ланцетом по методике Е.А. Бородулиной (2008) [1, 2].

В группе ТБ/ВИЧ положительную реакцию на пробу Манту с 2 ТЕ отмечали значительно реже (56,0%), чем в группе ТБ (89,0%), отношение шансов (ОШ) составило 6,4 (p <0,001). При этом положительные реакции в группе ТБ/ВИЧ в основном представлены нормергическими (62,7%) и выраженными (25,3%) реакциями, гиперергические реакции наблюдали реже, чаще выявляли отрицательные результаты – 43,3%, а в группе ТБ – 2% (p <0,001). У больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией без учёта количества лимфоцитов CD4⁺ отмечали более низкую чувствительность к туберкулину по сравнению с группой ТБ (p <0,001). В группе ТБ/ВИЧ выявлена сильная зависимость числа положительных проб Манту с 2 ТЕ от количества лимфоцитов CD4⁺. При уровне лимфоцитов CD4⁺ 300 кл/мкл и более применение пробы Манту с 2 ТЕ в группе

Таблица 1

Количество положительных результатов пробы Манту с 2 туберкулиновыми единицами в основной группе (ТБ/ВИЧ) в зависимости от количества лимфоцитов CD4⁺ по сравнению с группой сравнения (ТБ)

Количество лимфоцитов CD4 ⁺ , кл/мкл	ТБ/ВИЧ, абс./%	ТБ (n=100), абс./%	ОШ	95%	ДИ	p
>0	76/56,7 (n=134)	93/93,0	10,1	4,4	23,5	<0,001
>100	66/71,0 (n=93)		5,4	2,2	13,2	<0,01
>200	50/82,0 (n=61)		2,9	1,1	8	<0,03
>300	38/86,4 (n=44)		2,1	0,7	6,7	>0,05
>400	20/87,0 (n=23)		2	0,5	8,4	>0,05
>500	14/93,3 (n=15)		1	0,1	8,3	>0,1

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Результаты оценки пробы Манту и прик-теста

Результат	Проба Манту		Прик-тест	
	Размер папулы, мм	абс./%	Размер папулы, мм	абс./%
Отрицательная	0	60/25,6	0	60/25,6
Сомнительная	1–4	5/2,1	1–2	5/2,1
Положительная	5–16	164/70,1	3–9	164/70,1
Гиперергическая	17 и более	5/2,1	10 и более	5/2,1
Всего		234/100		234/100

ТБ/ВИЧ было столь же эффективным, как и в группе ТБ без ВИЧ-инфекции: доля положительных проб в группе ТБ/ВИЧ составила 86,1%, в группе ТБ – 93,0% ($p > 0,05$). Это свидетельствует о диагностической значимости применения пробы Манту с 2 ТЕ для пациентов с коинфекцией при количестве лимфоцитов CD4⁺ 300 кл/мкл и более. Коэффициент корреляции результатов пробы Манту с 2 ТЕ и уровня лимфоцитов CD4⁺ в группе ТБ/ВИЧ составил $r=0,73$, диагностическая ценность пробы Манту с 2 ТЕ в группе ТБ/ВИЧ увеличивается с повышением количества лимфоцитов CD4⁺ (табл. 1).

При отрицательной пробе Манту с 2 ТЕ результат прик-теста также был отрицательным. При сомнительных пробах Манту (папула 3–5 мм) размер папулы после прик-теста составлял 1–2 мм; при положительных пробах Манту (папула 5–17 мм) после прик-теста папула была 3–9 мм; при гиперергических пробах Манту (папула более 17 мм) после прик-теста размер папулы составлял

вали у пациентов обеих групп с положительными результатами проб (169 человек), папула имела четкую округлую форму чаще при прик-тесте – в 97,6% (165), ОШ > 100 , $p < 0,001$.

Анализировали нарушения техники постановки проб. При пробе Манту с 2 ТЕ отмечено подкожное введение туберкулина в 6,4% (15), введение неполной дозы – в 9,4% (22), «соскок» иглы – в 2,6% (6) случаев, что расценивали как дефект, а пробу выполняли повторно. При пробе Пирке дефектом бывают насечки разной глубины и протяженности. Технические дефекты постановки пробы встречались реже при прик-тесте – в 0,8% (2) случаев, по сравнению с пробой Пирке (ОШ=27, $p < 0,01$) и пробой Манту с 2 ТЕ (ОШ=26, $p < 0,01$). Обследуемые субъективно лучше оценивали прик-тест, характеризуя его как психологически комфортный. Преимущество прик-теста со 100% раствором PPD-L – простота технического выполнения по сравнению со стандартной

Таблица 3

Положительные результаты «Диаскинтеста» в основной группе (ТБ/ВИЧ) в зависимости от количества лимфоцитов CD4⁺ в сопоставлении с группой сравнения (ТБ)

Количество лимфоцитов CD4 ⁺ , кл/мкл	ТБ/ВИЧ, абс./%	ТБ (n=39), абс./%	ОШ	95%	ДИ	p
>0	29/48,3 (n=60)	33/84,6	5,9	2,1	16,1	<0,01
>100	28/68,3 (n=41)		2,6	0,9	7,6	<0,05
>200	24/80,0 (n=30)		1,4	0,4	4,8	>0,05
>300	14/70,0 (n=20)		2,4	0,6	8,6	>0,05

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

от 10 до 13 мм (табл. 2). Таким образом, количественная оценка результатов пробы Манту и прик-теста совпадает, прик-тест информативен в той же степени, что и проба Манту.

Прик-тест по ряду факторов имеет преимущества перед пробами Пирке и Манту. Одним из факторов объективной оценки туберкулиновых проб служит форма папулы, которую в настоящем исследовании оцени-

пробой Манту с 2 ТЕ PPD-L, что позволяет использовать его для выявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных при содержании лимфоцитов CD4⁺ в крови на уровне 300 кл/мкл и более.

Оценка экономической составляющей показала, что прик-тест дешевле пробы Манту (цена одного шприца в среднем составляет 1,80 рублей, прик-ланцета – от 0,23 до 0,86 рублей, туберкулина расходуется зна-

чительно меньше). Медицинские сёстры, осуществлявшие пробы, отзывались о методе не только как «о самом технически простом в исполнении и требующем меньших усилий для постановки», но и как о «самом быстром». Чистое время, затраченное на постановку одной пробы: Манту с 2 ТЕ — 48 ± 6 с, прик-тест — 11 ± 4 с (прик-тест в среднем делают быстрее пробы Манту в 4 раза).

При оценке пробы «Диаскинтест» выявлено, что положительный результат чаще регистрировали в группе ТБ — 84,6% (33), а в группе ТБ/ВИЧ — 48,3% (29) (ОШ=5,9; $p < 0,05$). Среди положительных проб умеренно выраженные чаще встречались в группе ТБ/ВИЧ, а гиперергические — в группе ТБ ($p < 0,05$). Отрицательные результаты чаще регистрировали в группе ТБ/ВИЧ, ОШ=9,4, $p < 0,05$. Чувствительность пробы в группе ТБ/ВИЧ составила 48,3%, в группе ТБ — 84,6%. Таким образом, без учёта количества лимфоцитов CD4⁺ проба «Диаскинтест» в группе ТБ/ВИЧ менее чувствительна по сравнению с группой ТБ.

Выявлена зависимость результатов «Диаскинтеста» от количества лимфоцитов CD4⁺: при количестве менее 100 кл/мкл доля отрицательных проб составило 94,7%, при 100–199 кл/мкл — 63,6%, при 200–500 кл/мкл — 0%. Чувствительность «Диаскинтеста» при CD4⁺ 200 кл/мкл и более составляет 80,0%, при CD4⁺ менее 200 кл/мкл — 16,6% (табл. 3).

ВЫВОДЫ

1. У больных инфильтративным туберкулёзом лёгких в сочетании с ВИЧ-инфекцией при количестве лимфоцитов CD4⁺ 300 кл/мкл и более число положительных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ (86,1%) достоверно не отличается от числа положительных реакций на ту же пробу (93%) у больных туберкулёзом

без ВИЧ-инфекции.

2. В группе исследованных больных положительный «Диаскинтест» позволял предположить развитие туберкулёза, однако чувствительность этого теста при количестве CD4⁺ менее 200 кл/мкл снижалась с 80 до 17% при 100% специфичности.

3. У больных ТБ/ВИЧ и ТБ кожная туберкулиновая проба прик-тест со 100% раствором PPD-L по результатам реакций достоверно не отличается от пробы Манту с 2 ТЕ, что позволяет рекомендовать прик-тест как скрининговый метод выявления туберкулёза. Положительный результат прик-теста — показание для проведения комплекса обследования на туберкулёз и постановки пробы «Диаскинтест» с последующим определением активности процесса и назначением лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А. Сравнительная оценка кожных туберкулиновых проб // Туберк. и бол. лёгких. — 2010. — №8. — С. 18–22.
2. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е. Индивидуальная туберкулинодиагностика прик-тестом // Проблем. туберк. и бол. лёгких. — 2006. — №3. — С. 33–35.
3. Ерохин В.В., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулёза у ВИЧ-инфицированных // Пробл. туб. — 2005. — №10. — С. 20–28.
4. Фролова О.П., Шинкарёва И.Г. Основные результаты статистического анализа по данным годовых отчётов за 2007 год по туберкулёзу и ВИЧ-инфекции в РФ и выполняемые мероприятия противотуберкулёзной помощи больным ВИЧ-инфекцией. — Бюллетень ВОЗ №5. — М., 2008. — С. 2–7.
5. Adri M., Ehrlich R., Wood R. et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area // J. Tuberc. Lung. — 2001. — Vol. 5. — P. 225–232.
6. Sonnenberg P., Glynn J., Fielding K. et al. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners // J. Infect. — 2005. — Vol. 191. — P. 150–158.