

Сложности диагностики туберкулеза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией

А.Н. Кузнецова

Самарский государственный медицинский университет

Lung TB diagnosing difficulties in HIV-infected patients

A. Kuznetsova

Samara State Medical University

© А.Н. Кузнецова, 2021 г.

Резюме

Введение. Эпидемия ВИЧ-инфекции оказала огромное влияние на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в XXI в. Туберкулез все чаще и чаще развивается у больных ВИЧ-инфекцией, что является серьезной проблемой для общества и здравоохранения. При наблюдении пациентов с ВИЧ-инфекцией важным является своевременное обнаружение туберкулеза, диагностика которого представляет большие трудности. На фоне прогрессирования иммуносупрессии отмечаются особенности клинической и рентгенологической картины, частое отсутствие бактериовыделения в мокроте и отрицательные кожные пробы при иммунодиагностике. **Цель:** на клинических примерах показать перспективность использования теста T-SPOT®.TB при диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. **Материалы и методы.** Представлены два клинических примера наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии выраженного иммунодефицита, состоящих на диспансерном учете в СПИД-центре. Всем пациентам выполнено обследование на туберкулез с включением в обследование теста T-SPOT®.TB. **Результаты.** На первоначальном этапе диагностического поиска на КТ обнаружены минимальные изменения, подозрительные на туберкулез, МБТ не выявлены, но были положительные тесты T-SPOT®.TB. Диагноз туберкулеза не был утвержден. При дальнейшем наблюдении при сохраняющейся рентгенологической картине выявлены МБТ, туберкулез легких верифицирован. В данных случаях положительный результат T-SPOT®.TB указывал на активность тубер-

кулезной инфекции до появления положительных результатов обнаружения МБТ при посеве. **Заключение.** Клинические случаи отражают сложности диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией при высокой иммуносупрессии. Внедрение диагностических тестов на основе методики ELISPOT (T-SPOT®.TB) перспективно для диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов в случаях отсутствия бактериовыделения в мокроте и ограниченных изменениях в легочной ткани.

Ключевые слова: T-SPOT®.TB, туберкулез, ВИЧ-инфекция, латентная туберкулезная инфекция

Summary

Background. The HIV epidemic had a huge impact on the TB epidemic situation in the XXI century. Tuberculosis is developing more and more often in patients with HIV, and this is a serious problem for the society and health care system. When monitoring HIV+ patients, it is important to timely detect tuberculosis, the diagnostics of which may be very difficult. In case of progressing immunosuppression, specific clinical and radiological features are seen, often with no bacterial excretion in sputum and negative skin tests during immunodiagnosics. **Objective of the study.** To show the prospects of using the T-SPOT®.TB test using clinical examples. **Materials and methods.** Two clinical examples of HIV+ patients in severe immunodeficiency stage are presented, these patients are linked to care at the AIDS center. All patients were examined for tuberculosis with T-SPOT®.TB.

Results. At the initial diagnostic stage, minimal changes were detected on CT that could point to tuberculosis, MBT were not detected, but T-SPOT®.TB gave positive results. The diagnosis of tuberculosis has not been confirmed. Upon further observation, with the same X-ray picture, MBT were detected, and pulmonary tuberculosis verified. In these cases, the positive result of T-SPOT®.TB indicated the activity of tuberculosis infection before the detection of MBT. **Conclusion.** Clinical cases reflect the

difficulties of diagnosing tuberculosis in patients with HIV infection with high level of immunosuppression. The introduction of diagnostic tests based on the ELISPOT technique (T-SPOT®.TB) is highly promising, especially in the absence of bacterial excretion in sputum and limited changes in lung tissue.

Key words: T-SPOT®.TB; tuberculosis; HIV infection; latent tuberculosis infection

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в XXI столетии одной из основных причин роста заболеваемости населения туберкулезом является ВИЧ-инфекция [1, 2]. При обследовании пациента с ВИЧ-инфекцией на фоне прогрессирования иммуносупрессии диагностика туберкулеза представляет значительные трудности [3–5]. ВИЧ-инфекция способствует переходу латентной туберкулезной инфекции в активный туберкулез у лиц, инфицированных ВИЧ более 7 лет, и лиц с выраженным иммунодефицитом, снижением количества клеток CD4+ менее 200 кл./мкл [6, 7]. ВИЧ-инфекция является наиболее серьезным из известных факторов риска активации латентной инфекции, вызванной *M. tuberculosis* именно из-за снижения уровня CD4+-лимфоцитов, играющих основную роль в противотуберкулезной иммунологической защите [8, 9]. При уровне клеток CD4+ менее 200 реакция на туберкулин становится отрицательной в 80–94% случаев ввиду пассивной анергии, чувствительность внутрикожной пробы с препаратом Диаскинтест® также снижается по мере уменьшения количества CD4+-лимфоцитов и сопоставима с чувствительностью пробы Манту [10, 11].

Использование диагностических тестов, основанных на высвобождении гамма-интерферона лимфоцитами крови (IGRA-тесты) в результате их взаимодействия со специфическими белками МБТ ESAT-6 и CFP-10, является перспективным в диагностике латентной туберкулезной инфекции, дифференциальной диагностике, при формировании групп высокого риска туберкулеза легких и назначения обоснованной химиопрофилактики туберкулеза [12–14]. Методика T-SPOT®.TB отличается прямой оценкой функции Т-клеток энзим-связывающим иммуноспотингом (ELISPOT) путем количественного определения мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих интерферон-гамма в ответ на присутствие белков CFP-10 и ESAT-6 *M. tuberculosis*. Данный феномен позволяет представлять T-SPOT®.TB одним из современных и высокоинформативных

методов определения специфической иммунной реакции на МБТ при отсутствии или минимальных клинико-инструментальных признаках заболевания и сомнительных результатах общепринятых методов лабораторной диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования

На клинических примерах показать перспективность использования теста T-SPOT®.TB при диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы исследования

Представлены два клинических примера. Пациентам с ВИЧ-инфекцией, состоящим на учете в центре СПИД, для диагностики туберкулеза проводились стандартные исследования: подробный сбор анамнеза, лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи), уровень CD4+-лимфоцитов в кл./мкл, вирусная нагрузка рассчитывалась путем подсчета количества копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови. Лучевая диагностика легких с обязательной компьютерной томографией (КТ) на аппарате Siemens SOMATOM Perspective 64. Для выявления микобактерий туберкулеза в мокроте использовались методики бактериоскопии с окраской по Цилю–Нильсену; молекулярно-генетический метод, основанный на технологии гибридизации — HAIN-GenoType MTBDRPlus; посевы на жидких средах в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960; посевы на плотных средах Левенштейна–Йенсена. Проводилась иммунодиагностика туберкулезной инфекции с помощью постановки внутрикожной пробы с препаратом Диаскинтест® и методики T-SPOT®.TB.

Клинический случай № 1

Пациент А., 36 лет, житель города. Не работает, проживает в съемной однокомнатной квартире с удобствами. В анамнезе употребление наркотических веществ в течение 12 лет. С 2014 по 2017 г. находился в местах лишения свободы, со слов пациента с 2014

по 2015 г. болел туберкулезом легких, при освобождении было излечение от туберкулеза с остаточными изменениями. В августе 2019 г. впервые выявлена ВИЧ-инфекция, поставлен на диспансерный учет в СПИД-центр, начата АРВТ. Общее состояние было удовлетворительным, жалоб не предъявлял.

При обследовании в легких везикулярное дыхание, хрипы отсутствовали. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление — 120 и 85 мм рт.ст. ЧСС — 85 в минуту.

При прохождении лучевой диагностики на обзорной рентгенограмме и КТ в правом легком в S_2 и S_6 определяются единичные очаговые тени подозрительные на туберкулез (рис. 1).

По данным лабораторной диагностики от 31.07.2019 в общем анализе крови лейкопения ($3,4 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($128 \cdot 10^9/\text{л}$), гемоглобин 154 г/л, СОЭ 20 мм/ч. В общем анализе мочи и в биохимическом анализе крови отклонений от референсных величин не выявлено. Уровень клеток CD4+ составляет 70 кл./мкл, копий РНК ВИЧ — ниже предела обнаружения. Результаты иммунодиагностики: проба с препаратом Диаскинтест® — отрицательная, тест Т-SPOT®.ТВ — положительный.

При проведении обследования для исключения активности туберкулеза бактериоскопический и молекулярно-генетический методы дали отрицательный результат. По решению врачебной комиссии: остаточные изменения перенесенного туберкулеза легких в виде фиброза плотных очагов в верхней доле правого легкого.

Через 6 мес (март 2020 г.) прошел курс стационарного лечения в отделении СПИД-центра с диагнозом: ВИЧ-инфекция, 4Б, фаза прогрессирования на фоне приема АРВТ. Цирроз печени в исходе хронического

вирусного гепатита смешанного генеза (ХВГС), фаза репликации (РНК HCV + токсический), низкой степени активности процесса, класс В по Чайлду–Пью, стадия субкомпенсации.

Иммунный статус от 03.03.2020 — CD4+ 79 кл./мкл, копий РНК ВИЧ ниже предела обнаружения. По заключению рентгенолога справа определяются единичные очаги без признаков активности.

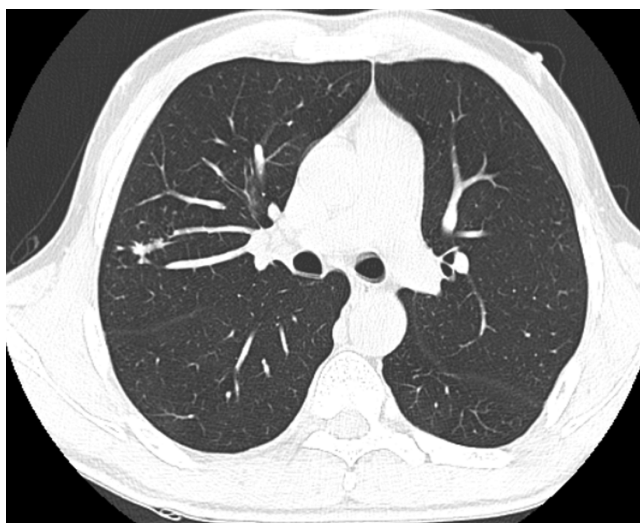
В ноябре 2020 г. при обследовании в общем анализе крови лейкопения ($3,9 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($120 \cdot 10^9/\text{л}$), гемоглобин 153 г/л, СОЭ 17 мм/ч. Общий анализ мочи без патологии. При биохимическом анализе в крови выявлено повышение АЛТ (83,1 ед./л), АСТ (49,3 ед./л), общего билирубина (36,7 мкмоль/л) при нормальных значениях мочевины, креатинина, общего белка и глюкозы. Иммунный статус от 11.12.2020 на фоне некоторого увеличения уровня клеток CD4+ до 103 кл./мкл, вирусная нагрузка — РНК ВИЧ 11 970 копий/мл.

По данным КТ — отрицательная динамика (рис. 2).

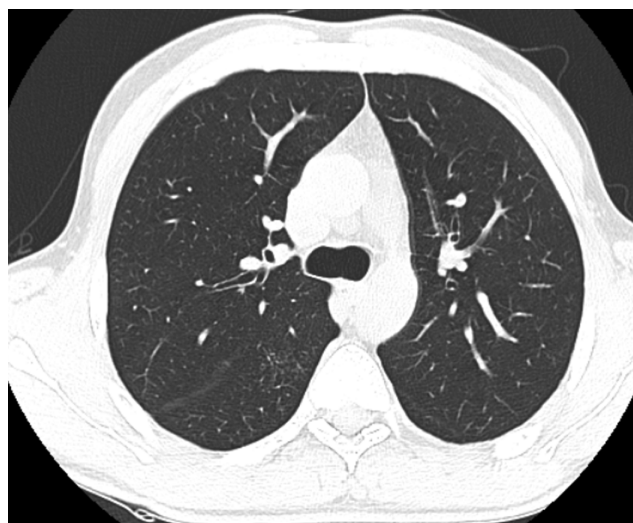
Результаты иммунологических тестов: Диаскинтест® папула 20 мм, Т-SPOT®.ТВ — положительный.

При поиске МБТ бактериоскопический и молекулярно-генетический методы показали отрицательный результат, посевы на жидкие и плотные среды определили рост микобактерий туберкулеза. Выявлена лекарственная устойчивость ко всем препаратам первого ряда (изониазид, рифампицин, пиперазинид, этамбутол, стрептомицин), также к препарату второго ряда (канамицин). Лекарственная чувствительность сохранена к фторхинолонам, амикацину, капреомицину и ПАСК.

Выставлен диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого. МБТ (+). МЛУ (R, H, E, Z, S, Km). Группа диспансерного наблюдения I.

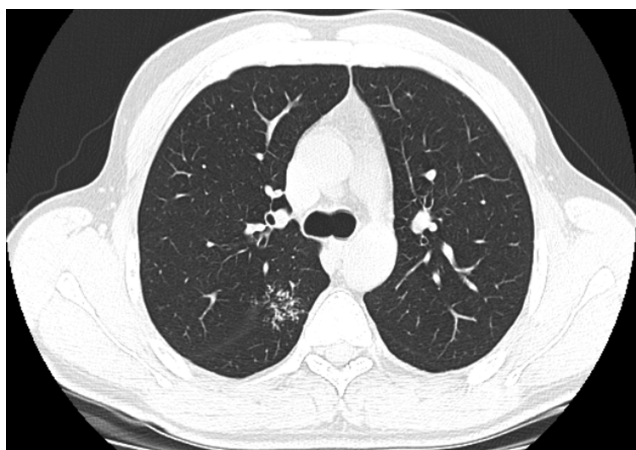


а

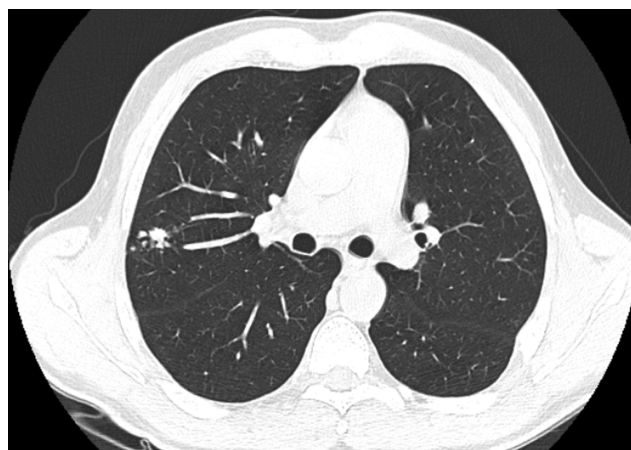


б

Рис. 1. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациента А., 36 лет от 29.08.2019 (а, б)

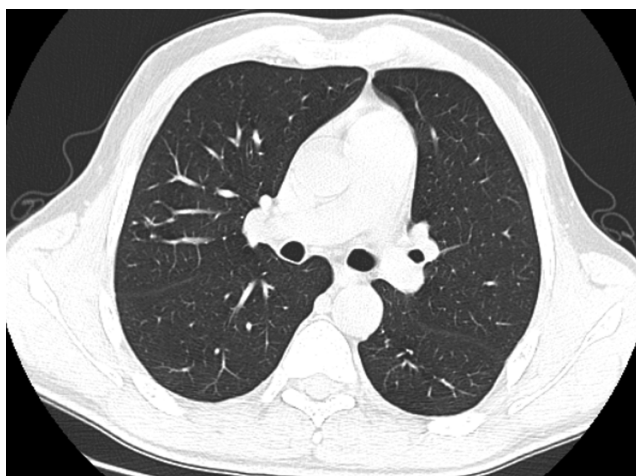


а

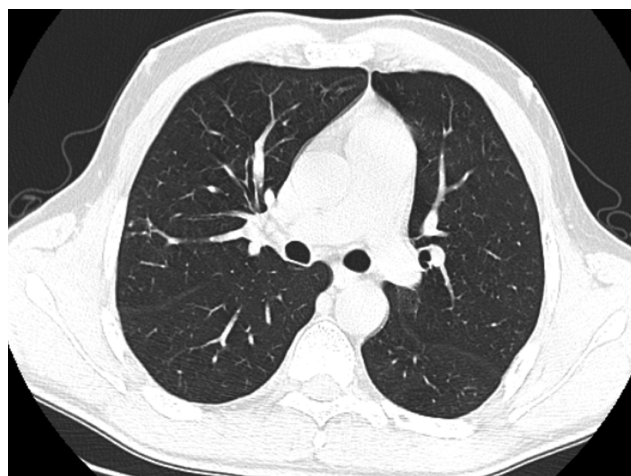


б

Рис. 2. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациента А., 36 лет от 22.01.2021 (а, б)



а



б

Рис. 3. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациента А., 36 лет от 22.11.2021 (а, б)

Регистрация на IV режим лечения. Пациент госпитализирован в стационар, лечение с положительной динамикой. Через 10 мес на КТ — выраженная положительная динамика (рис. 3). Пациент переведен на фазу продолжения лечения.

Клинический случай № 2

Пациент Б., житель города, 39 лет. Состоит на бирже труда. Образование — высшее юридическое, стаж работы 10 лет. Условия проживания хорошие. Вредные привычки в настоящее время — курение полпачки сигарет в день. В анамнезе употребление наркотических веществ. В местах лишения свободы не находился. В феврале 2019 г. во время лечения в инфекционном отделении выявлена ВИЧ-инфекция. Иммуный статус пациента от 13.12.2019 — CD4+ 173 кл./мкл. Вирусная нагрузка РНК ВИЧ — 6068 копий/мл. Диагноз при выписке: острый вирусный менингоэнцефалит, вызванный вирусом Эпштейна–

Барр. ВИЧ-инфекция 4Б стадия без АРВТ. Хронический вирусный гепатит С умеренной степени активности.

При обследовании на туберкулез данных лучевой и лабораторной диагностики, свидетельствующих об активном туберкулезе, не выявлено.

Поставлен на диспансерный учет в ГБУЗ СОЦ СПИД, назначена АРВТ. После выписки лечение не принимал. При обследовании в апреле 2020 г. состояние удовлетворительное, в легких везикулярное дыхание, хрипы отсутствуют. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление — 120 и 80 мм рт.ст. ЧСС — 84 в минуту. В общем анализе крови лейкопения ($3,4 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($35 \cdot 10^9/\text{л}$), гемоглобин 153 г/л, СОЭ 6 мм/ч. В общем анализе мочи и в биохимическом анализе крови отклонений от референсных величин не выявлено. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки патологии не выявлено (рис. 4).

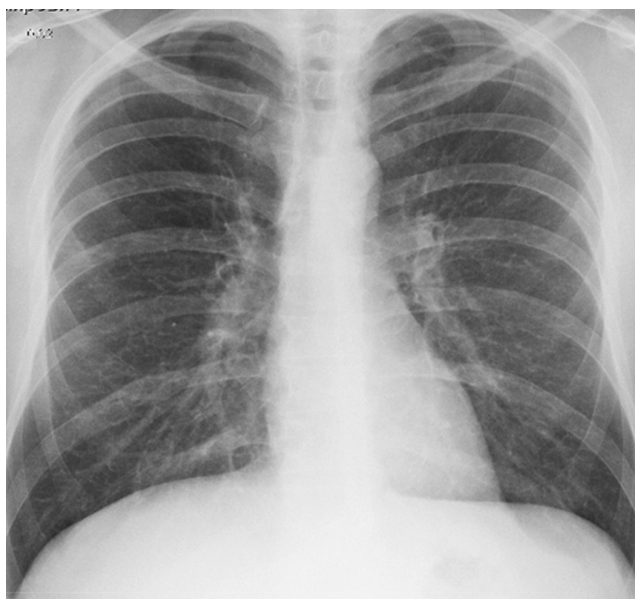


Рис. 4. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки.
01.04.2021

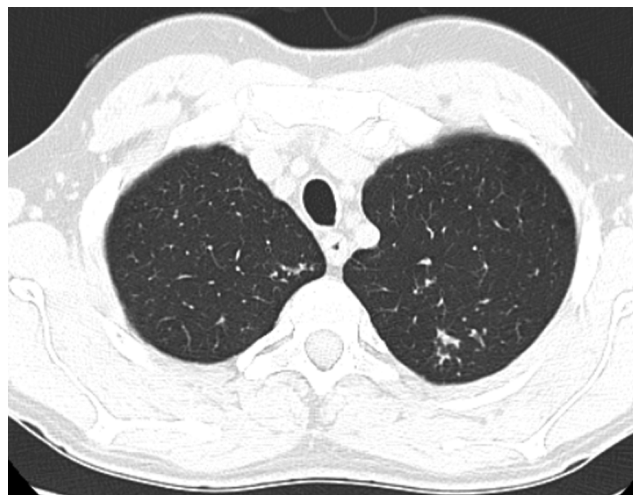
Диаскинтест® показал результат гиперемии 20 мм. При выполнении T-SPOT®.ТВ результат положительный. Дополнительно назначена КТ органов грудной клетки. На КТ органов грудной клетки 08.04.2020 в S₃ кортикально справа и в S_{2,3} слева на фоне усиленного легочного рисунка группы периваскулярных очагов, формирующих в S₃ справа фокус инфильтрации без признаков деструкции (рис. 5).

На фоне некоторого увеличения количества клеток CD4+ до 184 кл./мкл увеличилась вирусная нагрузка РНК ВИЧ от 16.04.2020 до 51 070 копий/мл.

При трехкратной бактериоскопии мазка мокроты с окраской по Цилю–Нильсену получены отрицательные результаты.



а



б

Рис. 5. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациента Б., 39 лет от 08.04.2020 (а, б)

Через 2 мес получен положительный результат посева мокроты на плотную питательную среду Левенштейна–Йенсена. При определении лекарственной чувствительности была выявлена устойчивость ко всем препаратам первого ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин), также к препарату второго ряда (канамицин). Лекарственная чувствительность сохранена к фторхинолонам, амикацину, капреомицину и ПАСК. По решению комиссии выставлен диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого. МБТ (+). МЛУ (R, H, E, Z, S, Km) ГДН I. IV режим лечения. Госпитализирован в противотуберкулезный стационар, назначено лечение.

Заключение

Данные клинические примеры отражают сложности диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией при высокой иммуносупрессии и низкой приверженности к лечению ВИЧ, при использовании стандартного диагностического минимума. Микроскопия мазка мокроты с окраской по Цилю–Нильсену, применяемая в диагностическом минимуме, имела отрицательный результат. В современных условиях при высокой степени подозрения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией при отрицательных результатах бактериоскопии мазка мокроты с окраской по Цилю–Нильсену и отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме, на фоне увеличения вирусной нагрузки при увеличении количества клеток CD4+ необходимо использовать более чувствительные методы. Компьютерная томография позволяет визуализировать изменения в легочной ткани, плохо дифференцируемые на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки. Актуальной становится возможность применения

диагностических тестов, основанных на высвобождении интерферона-гамма лимфоцитами крови в результате их взаимодействия со специфическими белками МБТЭСАТ-6 и СFP-10 (T-SPOT®.TB), отражающих активность туберкулезного процесса.

Внедрение методики T-SPOT®.TB у пациентов с ВИЧ-инфекцией в диагностический минимум обследования на туберкулез позволит адресно проводить диагностику туберкулезной инфекции, своевременно выявлять заболевание и назначать лечение.

Список литературы

1. Цыбикова Э.Б., Сянюкова Д.А. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией: Обзор материалов ВОЗ, использованных российскими авторами в своих публикациях. Медицинский альянс 2020; 8 (2): 21–31 [Tsybikova E.B., Syunyukova D.A. Tuberculosis combined with HIV infection: A review of WHO materials used by Russian authors in their publications. Medicinskij al'yans 2020; 8 (2): 21–31 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2020-8-2-21-31.
2. Borodulina E., Kudlay D., Vlasova B., Kuznetsova A. Potential use of in vitro tests in the diagnosis of tuberculosis (literature review). Medical Alliance 2021; 9 (2): 15–21. doi: 10.36422/23076348-2021-9-2-15-21.
3. Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., Романов В.В. Диагностика и клиника диссеминированных поражений легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией (ОБЗОР). Поликлиника 2019; (2–14): 13–21 [Mishina A.V., Mishin V. Yu., Ergeshov A.E., Romanov V.V. Diagnosis and clinic of disseminated lung lesions in patients with late-stage HIV infection with immunosuppression (REVIEW). Polyclinic 2019; (2–14): 13–21 (In Russ.)].
4. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгальюк И.Ф., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Яблонский П.К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2019; 98 (4): 229–235 [Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basmanova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonsky P.K. The effectiveness of using new methods of immunodiagnosics of tuberculosis infection in the Russian Federation. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2019; 98 (4): 229–235 (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
5. Бородулина Е., Скопцова Н., Бородулин Б., Амосова Е., Поваляева Л. Сложности диагностики туберкулеза. Врач 2018; 29 (2): 30–32 [Borodulina E., Skoptsova N., Borodulin B., Amosova E., Povalyaeva L. Difficulties in diagnosing tuberculosis. Vrach 2018; 29 (2): 30–32 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2018-02-07.
6. Scott L., Silva P., Boehme C., Stevens W., Gilpin C. Diagnosis of opportunistic infections: HIV co-infections: tuberculosis. Current Opinion in HIV and AIDS 2017; 12 (2): 129–138. doi: 10.1097/COH.0000000000000345.
7. Лекции по ВИЧ-инфекции. Под ред. В.В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 848 с. [Lectures on HIV infection. Ed. V.V. Pokrovsky, 2nd ed., reprint. and additional Moscow: GEOTAR-Media, 2018; 848 (In Russ.)]
8. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur. Respir. J. 2019 Sep 12; 54 (3): 1900655. doi: 10.1183/13993003.00655-2019. PMID: 31221810.
9. Каминский Г.Д., Кудлай Д.А., Панова А.Е., Паролина Л.Е., Перегудова А.Б., Пшеничная Н.Ю., Самойлова А.Г., Тестов В.В., Тинькова В.В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство. Под ред. И.А. Васильевой. Москва, 2020; 152 [Kaminsky G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoilova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. Doctor's tactics in the detection, diagnosis and prevention of combined HIV infection and tuberculosis. Practical guide. Ed. I.A. Vasilyeva. Moscow, 2020; 152 (In Russ.)].
10. Еременко Е.П., Бородулина Е.А., Сергеева И.А., Кудлай Д.А., Бородулин Б.Е. Рекомбинантный in vitro тест T-SPOT.TB как метод скрининга для ранней диагностики туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких 2020; 98 (4): 48–52 [Eremenko E.P., Borodulina E.A., Sergeeva I.A., Kudlay D.A., Borodulin B.E. Recombinant in vitro T-SPOT test.TB as a screening method for the early diagnosis of tuberculosis infection. Tuberkulyoz i bolezni lyogkih 2020; 98 (4): 48–52 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-4-48-52
11. Ванеева Т.В., Куликовская Н.В., Краснова М.А., Бондаренко Г.Б., Рыманова И.В., Собкин А.Л., Сафонова С.Г. Результаты применения иммунологических методов диагностики туберкулеза in vivo и in vitro у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и социально значимые заболевания 2016; (2): 66–71 [Vaneeva T.V., Kulikovskaya N.V., Krasnova M.A., Bondarenko G.B., Rymanova I.V., Sobkin A.L., Safonova S.G. Results of the use of immunological methods for diagnosing tuberculosis in vivo and in vitro in patients with HIV infection. Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya 2016; (2): 66–71 (In Russ.)].
12. Pai M., Sotgiu G. Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress. European Respiratory Journal 2016; 47 (3): 704–706. doi: 10.1183/13993003.01910-2015.
13. Kussen G.M.B. et al. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. J. Infect. Dis. 2016; 20 (1): 69–75. doi: 10.1016/j.bjid.2015.10.007.
14. Бородулина Е., Вдохушкина Е., Инькова А. Туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией. Врач 2020; 31 (1): 37–43 [Borodulina E., Vdovushkina E., Inkova A. Pulmonary tuberculosis in patients with HIV infection. Vrach 2020; 31 (1): 37–43 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2020-01-07.

Поступила в редакцию 17.11.2021 г.

Сведения об авторе:

Кузнецова Алена Николаевна — аспирантка кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; 443099, Самара, Чапаевская ул., д. 89; e-mail: alena-suetina@mail.ru; ORCID 0000-0001-7634-0106.