

На правах рукописи

КАЛИНКИН АНДРЕЙ ВИКТОРОВИЧ

**ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА  
У БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ  
ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

14.01.16 – Фтизиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

МОСКВА – 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО

«Самарский государственный медицинский университет Росздрава»

- Научный руководитель:** д.м.н., профессор  
Бородулина Елена Александровна
- Научный консультант:** д.м.н., профессор  
Корнилова Зульфира Хусаиновна
- Официальные оппоненты:** д.м.н., профессор Овсянкина Елена Сергеевна  
д.м.н., профессор Григорьев Юрий Геннадьевич
- Ведущая организация:** Государственное медицинское учреждение до-  
полнительного профессионального образования Саратовский госу-  
дарственный медицинский университет

Защита состоится 14 декабря 2010г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01. при Центральном научно-исследовательском институте туберкулёза Российской Академии медицинских наук (107564, г.Москва, Яузская аллея, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНИИТ РАМН.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2010г.

**Ученый секретарь** диссертационного совета,

Заслуженный деятель науки РФ,

Доктор медицинских наук, профессор

В.А.Фирсова

### **Актуальность проблемы.**

В последние годы в мире и России проблема роста ВИЧ-инфекции приобретает особенно большее значение в связи с ростом заболеваемости туберкулёзом лиц с ВИЧ-инфекцией (Ерохин В.В., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П., 2005; Фролова О.П., Белиловский Е.М., Шинкарёва И.Г., Якубовяк В., В. ван Гемерт, Юрасова Е.Д. 2009; John G. Bartlett, 2007; Cotten E.L., Watt C.J., Walker N., Maher D.S., Williams B.G., Raviglione M.C., Dye C., 2003; Gadkowski L.B., Hamilton C.D., Allen M. и др., 2009). В Российской Федерации регистрация туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией осуществляется с 1999 года, когда была утверждена отчётная форма государственного статистического наблюдения №61.

Многие авторы отмечают сложность диагностики туберкулеза при ВИЧ-инфекции, особенно на поздних стадиях (Фролова О.П., 1998; Кравченко А.В., Щелканова А.И., Ермак Т.Н. и др., 2005; Бабаева И. Ю., 2005; Алексеева Л.П., 2008; Хаертынова И.М., 2008; Хаертынова И.М., Валиев Р.Ш., Цибулькин А.П., Валиев Н.Р., 2009; Murray J.F., 1991; Wilkinson D., Newman W., Reid A., 2000). Это обусловлено сходством клинической симптоматики обоих заболеваний, а также относительно низким уровнем обнаружения микобактерий туберкулёза (Вовк А.Д., Антонян С.Н., Федоченко СВ. и др., 2003; Dhungana G.P., Ghimire P., Sharma S., Rijal B.P., 2007; Garcia G.F., Moura A.S., Ferreira C.S., Rocha M.O., 2007; Lawson L., Yassin M.A., Thacher T.D. и др., 2008).

По данным О.П. Фроловой, Б.Г. Дукарского, А.А. Приймак, А.Г. Рахмановой (1998), позднее Алексеевой Л.П., Корниловой З.Х., Шмаковой Л.И. (2002) рентгенодиагностика на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, особенно при милиарных процессах, также мало информативна в связи с атипичностью локализации и в 17-19% случаев регистрацией только усиления легочного рисунка.

Одним из основных методов выявления туберкулёза, особенно у детей и подростков, является туберкулинодиагностика (приказы МЗ РФ № 109 от 21.03.03 и № 855 от 29.10.09). Для изучения туберкулиновой чувствительности использовались пробы Пирке, Манту, Трамбусты, накожная проба Моро, ма-

рочный тест (Patch-test), тест множественных уколов - тест Гиффа, и др. В настоящее время в Российской Федерации применяются внутрикожная проба Манту с 2 ТЕ, накожная скарификационная проба, Диаскинтест<sup>®</sup> и подкожная туберкулиновая проба Коха. Для массовых исследований в большинстве стран мира, в том числе в РФ, используется проба Манту с 2ТЕ, поскольку обеспечивает точную дозировку туберкулина (Митинская Л.А., 2004).

В 2006 году сотрудниками кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета была предложена накожная проба «Прик-тест», основанная на модернизации теста Гиффа.

Согласно Приказа МЗ РФ № 855 от 29.10.09 «О внесении изменения в приложение 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. №109» предложен к использованию диагностики туберкулёза Диаскинтест<sup>®</sup> (Аксёнова В.А., Клевно Н.И. и др., 2009).

Мнения различных авторов в отношении клинического значения туберкулиновых проб у взрослых разноречивы: одни из них придают большое значение туберкулиновым пробам в совокупности с другими клиническими данными в диагностике туберкулёза у взрослых, другие отрицают значение туберкулиновых проб на том основании, что нет существенных различий в результатах этих проб при активном и неактивном туберкулёзе у больных и инфицированных туберкулёзом (Меве Е.Б., 1970; Левтонова Е.В., Сокольская Н.С. и др., 1978; Платонова И.Л., Сахелашвили М.И., 2007).

Туберкулинодиагностика при ВИЧ-инфекции неэффективна вследствие снижения чувствительности к туберкулину (Бабаева И.Ю., Шевченко Н.П., Кондратьева Е.Г., Письменный С.Н., Вавилова Е.Л., 2007; Хаертынова И.М., 2008; Алексеева Л.П., 2008; Menzien D., Adhikari N., Tannenbaum T., 1996; Rodrigues C., 1996; Pettit A.C., Barkanic G., Stinnette S. и др., 2009). У больных ВИЧ-инфекцией на ранних стадиях в 75% случаев выявлялась положительная туберкулиновая чувствительность, а на поздних стадиях положительная реакция на пробу Манту 2ТЕ отмечена только в 6,7% случаев (Фролова О.П., 1998). Алексеевой Л.П. (2008) проведена оценка диагностической значимости пробы

Манту 2ТЕ в зависимости от иммунного статуса - при CD4<100кл/мкл отрицательная реакция на туберкулин была в 95% случаев, при CD4 100- 199кл/мкл - в 64,5%; при CD4 200-399кл/мкл - в 56,0%; при CD4 400-599кл/мкл - в 37,0%.

По данным некоторых исследований, при ВИЧ-инфекции более чувствительным является проба Манту с 5ТЕ и 10ТЕ, которая повышает эффективность туберкулинодиагностики в среднем на 15-20% (Турсунова М.А., 2006).

Таким образом, туберкулиновые пробы при ВИЧ-инфекции не имеют однозначной оценки, и ряд вопросов по выбору вида пробы и дозировке туберкулина остаются малоизученными. Отсутствие сравнительной оценки значимости проб Манту и Диаскинтест® в диагностическом минимуме обследования на туберкулез при ВИЧ-инфекции, а также возможность использования новой пробы «Прик-тест» свидетельствуют о необходимости и актуальности изучения туберкулинодиагностики при сочетанной патологии.

**Цель исследования.** Оценить чувствительность к туберкулину у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких в сочетании с ВИЧ-инфекцией с помощью стандартных туберкулиновых проб и оптимизировать диагностику туберкулеза применением накожной туберкулиновой пробы «Прик-тест» и внутрикожной пробы Диаскинтест®.

#### **Задачи исследования.**

1. Изучить особенности клинического течения инфильтративного туберкулёза лёгких у пациентов с ВИЧ-инфекции по сравнению с лицами без ВИЧ-инфекции.

2. Изучить чувствительность к туберкулину у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких в сочетании с ВИЧ-инфекцией с помощью внутрикожной пробы Манту с 2ТЕ в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов.

3. Изучить чувствительность к туберкулину у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких в сочетании с ВИЧ-инфекцией с помощью накожных проб, включая новую накожную пробу «Прик-тест», в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов.

4. Провести сравнительный анализ эффективности туберкулиновых проб Манту с 2ТЕ, Пирке и «Прик-теста» с помощью ультразвукового исследования кожи и других методик.

5. Изучить чувствительность к туберкулину у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких в сочетании с ВИЧ-инфекцией с помощью внутрикожной пробы Диаскинтест<sup>®</sup> с учетом уровня CD4+ лимфоцитов в сравнении с характером чувствительности по пробе Манту с 2ТЕ.

#### **Научная новизна исследования.**

1. Впервые доказано, что у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких в сочетании с ВИЧ-инфекцией при уровне CD4+ лимфоцитов 300 кл/мкл и более число положительных результатов проб Манту с 2ТЕ, а также пробы «Прик-тест» со 100% раствором PPD-L, достоверно не отличается от числа положительных результатов соответствующих проб у больных с туберкулёзом без ВИЧ-инфекции, соответственно 86,1% и 93%. Применение пробы Манту с 10ТЕ не повышает эффективность туберкулинодиагностики: у лиц с отрицательной пробой Манту с 2ТЕ проба с 10ТЕ также была отрицательной.

2. Впервые предложена оценка результатов новой накожной пробы «Прик-тест» со 100% раствором PPD-L, которая имеет преимущества в простоте технического исполнения и экономически более рентабельна по сравнению со стандартной пробой Манту 2ТЕ PPD-L и пробой Пирке со 100% раствором PPD-L. Доказано, что у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких независимо от наличия ВИЧ-инфекции стандартная проба Манту с 2ТЕ, Пирке со 100% раствором PPD-L и накожная проба «Прик-тест» со 100% раствором PPD-L по результатам реакций статистически достоверно не отличаются и коррелируют между собой.

3. Впервые доказано, что Диаскинтест<sup>®</sup> в группе ТБ/ВИЧ эффективен при более выраженном иммунодефиците – CD4 200кл/мкл и более, – в то время как проба Манту 2ТЕ значима только при уровне CD4 300кл/мкл и более ( $p < 0,01$ ). Положительный Диаскинтест<sup>®</sup> при ВИЧ-инфекции независимо от уровня CD4+

лимфоцитов свидетельствует о развитии активного туберкулёза вследствие высокой специфичности теста (100%). Однако чувствительность Диаскинтеста<sup>®</sup> при уровне CD4 менее 200кл/мкл снижается с 80% до 17%.

4. Впервые для получения объективных данных значимости различных туберкулиновых проб у больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией применены методы современной математической обработки: ROC-анализ (оценка соотношения числа истинно положительных проб и истинно отрицательных проб), корреляционный анализ, определение отношения шансов, доверительных интервалов и статистической достоверности.

### **Практическая значимость работы.**

1. Предложена методика оценки результатов новой накожной пробы «Прик-тест» со 100% раствором PPD-L.

2. Предложена для скрининговых исследований накожная проба «Прик-тест» со 100% раствором PPD-L, имеющая преимущества по сравнению с пробой Манту с 2ТЕ в низкой стоимости (в 11,6 раза дешевле) и в простоте технического исполнения.

3. При ВИЧ-инфекции рекомендовано проведение «Прик-теста» со 100% раствором PPD-L при уровне CD4+ лимфоцитов 300 кл/мкл и более. При положительных реакциях на пробу «Прик-тест» или при уровне CD4 менее 300 кл/мкл целесообразно дообследование пациентов на туберкулёз с последующим назначением химиопрофилактики или лечения туберкулёза.

4. При ВИЧ-инфекции рекомендуется использование Диаскинтеста<sup>®</sup> для выявления активного туберкулёза независимо от уровня иммунодефицита. Все положительные реакции будут показанием для лечения активного туберкулёза.

5. Предложен алгоритм применения туберкулиновых проб при ВИЧ-инфекции.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. При ВИЧ-инфекции инфильтративные формы туберкулёза по сравнению с группой ТБ протекают более остро с выраженными признаками туберку-

лѐзной интоксикации, со снижением массы тела, изменениями в крови в виде падения числа лимфоцитов и увеличения СОЭ, с наличием сопутствующих вирусных гепатитов. Локализация инфильтратов чаще нижнедолевая и двухсторонняя с высоким числом распространѐнных процессов без распада лѐгочной ткани и более низкой частотой бактериовыделения..

2. В группе ТБ/ВИЧ при уровне CD4+ лимфоцитов 300 кл/мкл и более применение пробы Манту с 2ТЕ и пробы «Прик-тест» со 100% раствором PPD-L столь же эффективно, как и без ВИЧ-инфекции. «Прик-тест» со 100% раствором PPD-L, как скрининговый метод, имеет ряд неоспоримых преимуществ по сравнению с пробой Манту с 2ТЕ.

3. Диаскинтест<sup>®</sup> по сравнению с пробой Манту с 2ТЕ и с пробой «Прик-тест» со 100% раствором PPD-L эффективен при более выраженном иммунодефиците – (CD4 200 кл/мкл и более) и обладает более высокой специфичностью. Положительный Диаскинтест<sup>®</sup> свидетельствует о развитии активного туберкулѐза.

**Апробация работы.** По теме проведенных исследований опубликовано 15 печатных работ, из которых 3 в изданиях, рекомендуемых ВАК, и получен 1 патент на полезную модель «Устройство для постановки кожной градуированной пробы Пирке» № 78429 от 27 ноября 2008г. Материалы диссертации докладывались и обсуждались на 16-ом Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2006), на VIII российском съезде фтизиатров (Москва, 2007), на XVII Национальном конгрессе по заболеваниям легких (Казань, 2007), XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые учѐные в медицине».

Основные положения проведенных исследований докладывались и обсуждались на заседаниях научно-практического общества фтизиатров и пульмонологов Самарской области (2006- 2010).

Разработанный комплекс клинико-иммунологических исследований при заболеваниях легких применяется в ГУЗ СО «Самарский городской противоту-



беркулезный диспансере», в городской больнице № 4 города Самара, а также включен в программу практических занятий и лекционного курса по фтизиатрии и пульмонологии для студентов и врачей в Самарском государственном медицинском университете.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, иллюстрирована 31 таблицами, 28 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы «Клинико-рентгенологическая характеристика групп исследования», главы «Результативность туберкулиновых тестов в группах исследования», заключения, выводов и практических рекомендаций. В работе представлены 5 клинических примеров. Библиографический список содержит 343 наименований, из которых 267 отечественных авторов.

#### **Материалы и методы исследования.**

В настоящее исследование включены 274 человека, из которых 234 больных инфильтративным туберкулёзом лёгких были разделены на 2 группы: 134 больных с ВИЧ-инфекцией – основная группа (ТБ/ВИЧ) и 100 пациентов без ВИЧ-инфекции – группа сравнения (ТБ). Оставшиеся 40 человек практически здоровых людей были объектом для отработки нормы и размеров туберкулиновых реакций и для расчёта специфичности туберкулиновых проб с построением ROC-кривых.

Набор больных в группы ТБ/ВИЧ и ТБ осуществлялся в течение 2007-2009 года в противотуберкулёзных учреждениях Самарской области: ГУЗ СОТБ г. Самары, в туберкулёзном отделении ФБУ ИЗ-63/1 ГУФСИН России по Самарской области, в ПТД г. Тольятти. Постановка туберкулиновых проб проводилась осенью 2008 года (135 человек) и осенью 2009 года (99 человек). Набор группы контроля производился осенью 2009 года на базе кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГОУ ВПУ «СамГМУ Росздрава».

Для обеспечения адекватного сравнения 5 видов туберкулиновых проб в исследование включены впервые выявленные больные только инфильтративным туберкулёзом, поскольку она является наиболее распространённой формой тубер-

кулёза в Самарской области (40-45%). В группах обследования были лица от 18 до 45 лет ( $29,5 \pm 5,1$ ) с преобладанием мужчин: в группе ТБ/ВИЧ – 71,6%, в группе ТБ – 76%; достоверных различий по полу и возрасту между группами исследования не выявлено.

**Методы исследования.** Серологическая диагностика ВИЧ-инфекции с использованием метода иммуноблоттинга. Для определения стадии ВИЧ-инфекции проводилось определение вирусной нагрузки и уровня CD 3, CD 4, CD 8 лимфоцитов.

Исследование мокроты на микобактерии туберкулеза проводили методом микроскопии по Цилю-Нильсену и методом посева на стандартную среду Левенштейна – Йенсена.

Туберкулинодиагностика включала:

- внутрикожную пробу Манту с 2 ТЕ, проведённую на правом предплечье;
- градуированную скарификационную накожную пробу с раствором PPD-L в разведениях 100%, 25%, 5% и 1%, проведённую на правом предплечье;
- градуированную накожную пробу, проведённую прик-ланцетом на левом предплечье с раствором PPD-L в разведениях 100%, 25%, 5% и 1%;
- внутрикожную пробу Диаскинтест<sup>®</sup>, проведённую на левом предплечье.

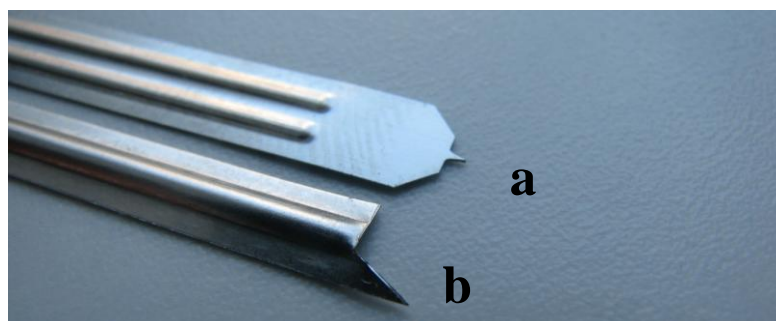
«Прик-тест» предложен сотрудниками кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета и является модернизированной пробой Гиффа, используемой в Великобритании (рис.1, 2).

Диаскинтест<sup>®</sup> выполнялся согласно приказу Министерства здравоохранения РФ № 855 от 29.10.09 «О внесении изменения в приложение 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. №109».

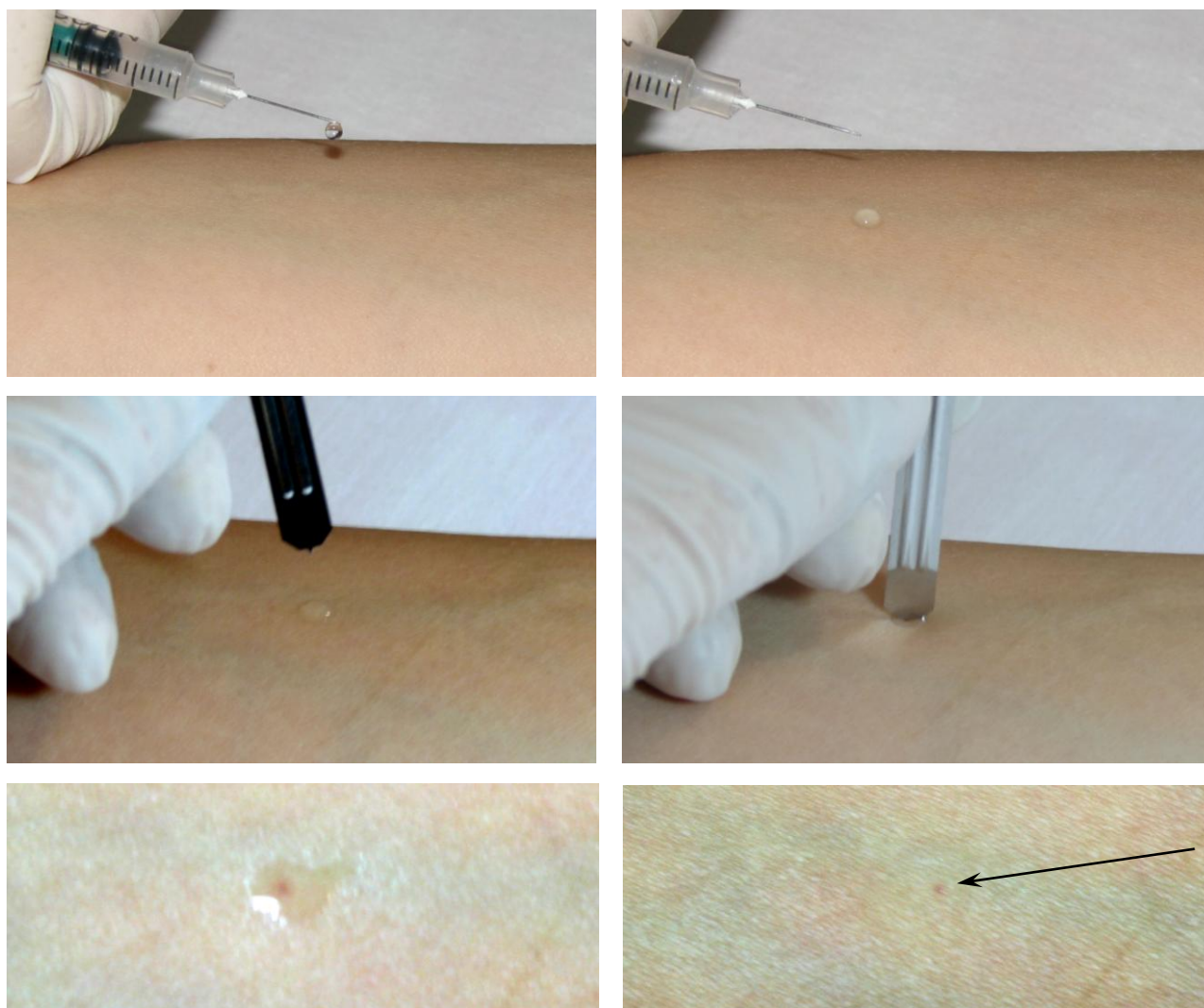
К постановке туберкулиновых проб допускались специально обученные в текущем году медицинские сёстры. Результаты реакций на туберкулин оценивались через 72 часа (приказы МЗ РФ № 109 от 21.03.03 и № 855 от 29.10.09).

С помощью ультразвукового сканирования на аппарате Skin Scanner DUB TPM с частотой датчика 22 МГц при пробе Манту с 2ТЕ, пробах определяли толщину эпидермиса, плотность дермы, глубина инфильтрата для оценки сте-

пени повреждения кожи.



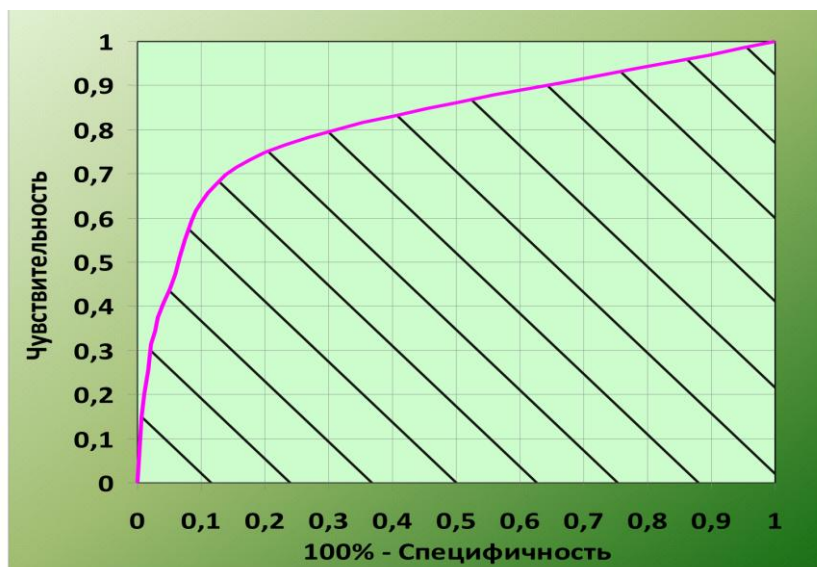
**Рис.1. Прик-ланцет (а) и скарификатор (b) для накожных проб.**



**Рис.2. Методика постановки пробы «Прик-Тест» со 100% раствором PPD-L.**

Дизайн исследования был определен как аналитическое исследование типа случай – контроль. Для обработки численного материала использовались математические методы: корреляционный, ROC-анализ, дескриптивная статисти-

ка, определение отношения шансов, доверительных интервалов и статистической достоверности. Проводилась проверка выборки на нормальность и однородность. Для определения зависимости количества верно классифицированных положительных туберкулиновых проб от количества неверно классифицированных отрицательных проб применён ROC-анализ. Для каждого значения порога отсечения по результатам пробы с шагом 1 мм определялись чувствительность (доля истинно положительных проб) и специфичность (доля истинно отрицательных проб), выстраивалась ROC-кривая. Чем больше площадь под ROC-кривой, тем больше диагностическое значение имеет туберкулиновая проба (Рис. 3.)



**Рис.3. ROC-кривая – информативна заштрихованная площадь.**

При обработке данных использовался Microsoft® Office 2003 и статистические пакеты: Epi Info™ 3.5.1 и Statistica 5.5 (StatSoft®). Значение доверительной вероятности  $\gamma = 0.95$  ( $p=0.05$ ).

### **Результаты исследования.**

**Особенности клинического течения инфильтративного туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией.** В группе ТБ/ВИЧ туберкулёз чаще выявлялся при активном обращении за медицинской помощью и в течение первых 2<sup>х</sup> недель (79% и 43% случаев), в отличие от группы ТБ (58% и 16% соответственно), что связано, прежде всего, с более острым течением сочетанной патологии.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией в 5 раз регулярнее проходили профилактическое флюорографическое обследование до выявления туберкулёза, чем пациенты групп ТБ, что свидетельствует о бóльшей приверженности лиц с ВИЧ-инфекцией к своему здоровью. Так в группе ТБ/ВИЧ  $\frac{1}{3}$  больных проходит флюорографическое обследование ежегодно,  $\frac{1}{2}$  обследуется в течение 2 лет, а большинство пациентов группы ТБ не проходило флюорографическое обследование 3 и более лет, что определяется неблагоприятным социальным составом этой группы.

Большинство пациентов обеих групп не работали. Однако в группе ТБ/ВИЧ неработающих было достоверно меньше, чем в группе ТБ, соответственно 53,0% и 87,0%. По числу рабочих, служащих и студентов группа ТБ/ВИЧ социально более благополучна, так по профессиональной деятельности они имели более высокую рабочую квалификацию и даже высшее образование. Больные ТБ/ВИЧ чаще, чем больные ТБ, имеют постоянное место жительства, семью, заработок. Пребывание в заключение, бездомность и миграция не типичны для больных ТБ/ВИЧ.

Вредные привычки отмечались в обеих группах. Однако группа ТБ/ВИЧ по применению инъекционных наркотиков имеет более отягощённую характеристику (ТБ/ВИЧ – 82,8%, ТБ – 48,0%); курильщики встречались также достоверно чаще (ТБ/ВИЧ - 91,8%, ТБ и 71,0%). А употребление спиртных напитков в группе ТБ/ВИЧ отмечалось достоверно реже (ТБ/ВИЧ – 13,4%, ТБ – 63,0).

Контакт с больным туберкулёзом установлен достоверно чаще у больных с ко-инфекцией (ТБ/ВИЧ – 53,7%, ТБ – 27,0%), большинство из них имело контакт с бактериовыделителем в условиях следственного изолятора при этапировании на судебные-следственные действия. Это позволяет утверждать, что для группы ТБ/ВИЧ в связи с иммунодефицитом контакт с бактериовыделителем особенно опасен, что требует срочных организационных мероприятий по ранней и своевременной изоляции ВИЧ-инфицированных от бактериовыделителей, в том числе в условиях уголовно-исполнительной системы.

При изучении клинических данных было выявлено, что в группе ТБ/ВИЧ

половина больных имело острое начало заболевания (53%) и около половины – подострое (45,5%), бессимптомное начало было нетипично (1,5%). В группе ТБ большинство больных (66%) имело подострое начало заболевания.

У пациентов в обеих группах исследования кашель отмечался в 62-69%, однако у больных ТБ/ВИЧ чаще, чем в группе ТБ, был сухой кашель. Больные инфильтративным туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией поступали с выраженными признаками интоксикации, с фебрильной и гектической температурой, в 96,3% случаях с потерей веса на 10 кг и более, с проливными потами, дезориентацией в местности и пространстве, резкой слабостью. При этом лёгочная симптоматика была весьма скудной. У больных ТБ/ВИЧ по сравнению с группой ТБ отмечается более выраженная железодефицитная анемия, снижение лимфоцитов и увеличение СОЭ.

В обеих группах по локализации процесса чаще выявлялись односторонние изменения (60-80%). Однако в группе ТБ/ВИЧ чаще, чем в группе ТБ, отмечаются двухсторонние поражения лёгких (соответственно 42% и 21%), в 2,7 раз чаще средне- и нижнедолевая локализация процесса. Случаи нижнедоловой локализации значительно усложняют диагностику туберкулёза на раннем этапе. В группе ТБ/ВИЧ достоверно чаще установлено распространённое поражение лёгочной ткани, что соответствует более тяжелому течению ко-инфекции по сравнению с группой ТБ. В группе ТБ/ВИЧ в 2 раза реже процесс был с наличием деструкции.

Микобактерии в группе ТБ/ВИЧ обнаруживались несколько реже, по сравнению с группой ТБ – 45,5% и 59% соответственно. Методом микроскопии микобактерии туберкулёза чаще обнаруживали в группе ТБ/ВИЧ (31,8%) по сравнению с группой ТБ (13,6%).

Инфильтративный туберкулёз при ВИЧ-инфекции при уровне CD4+ лимфоцитов 300 кл/мкл и менее осложнялся экссудативным плевритом, милиарной диссеминацией, увеличением различных групп лимфатических узлов, поражением внелёгочных органов.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто выявлялся вирусный

гепатит С, который у половины пациентов сочетался с гепатитом В. При этом в группе ТБ/ВИЧ достоверно чаще обнаружены вирусные гепатиты, чем группе ТБ (83% и 43% соответственно).

Основной путь передачи ВИЧ-инфекции – парентеральный (81%), при употреблении инъекционных наркотиков. Как вторичное заболевание туберкулёз в среднем развивается через 7-10 лет на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

У 67,2% пациентов группы ТБ/ВИЧ уровень абсолютного числа CD4+ лимфоцитов был 300 кл/мкл и менее (рис. 4). В группе ТБ у всех пациентов уровень CD4 лимфоцитов в среднем был более 600 кл/мкл.

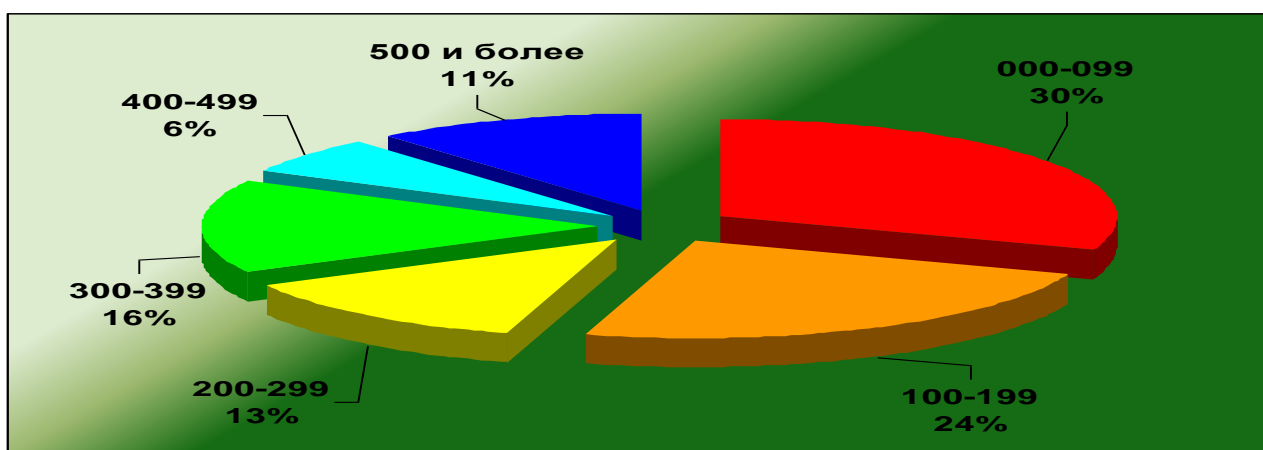


Рис.4. Уровень CD4+ лимфоцитов (кл/мкл) в группе ТБ/ВИЧ.

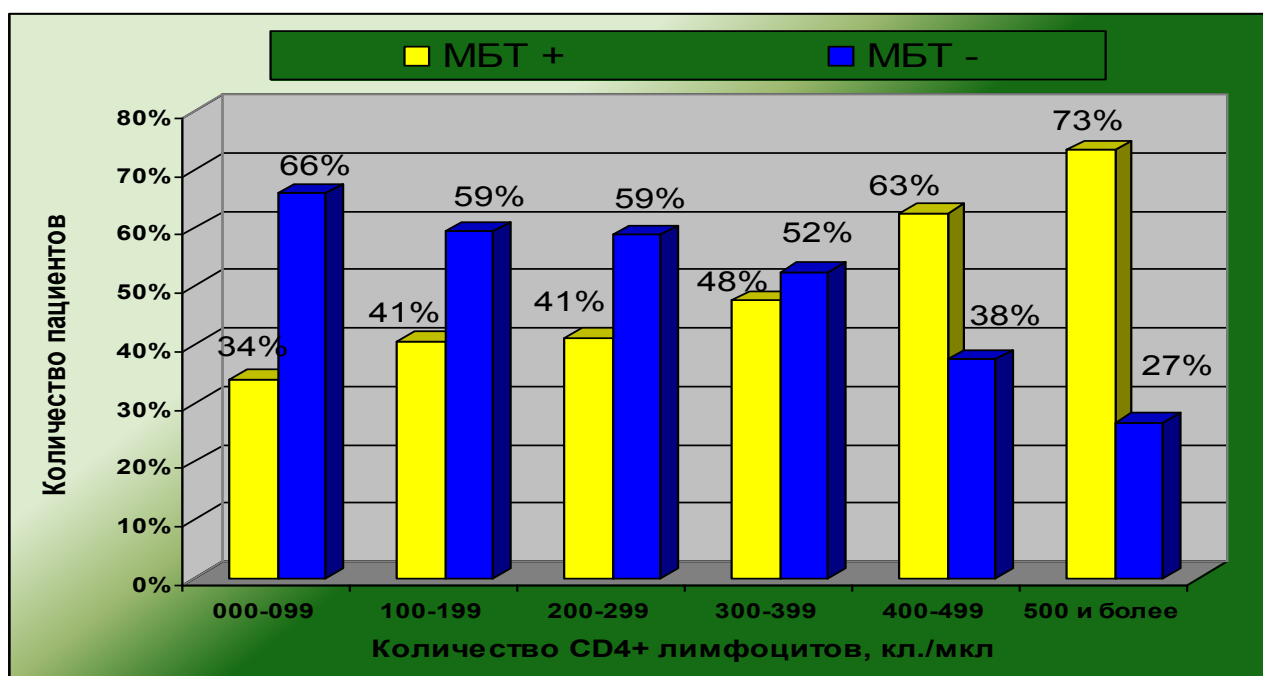


Рис.5. Зависимость бактериовыделения от уровня CD4 в группе ТБ/ВИЧ.

При снижении уровня CD4+ лимфоцитов параллельно увеличивается число распространённых процессов и снижается число случаев с распадом и с бактериовыделением (рис. 5, 6).



**Рис.6. Зависимость объёма поражения от уровня CD4+ лимфоцитов в группе ТБ/ВИЧ.**

Таким образом, больные инфильтративным туберкулёзом группы ТБ/ВИЧ по сравнению с группой ТБ выявляются чаще по обращаемости, в 5 раз регулярнее проходят профилактическое флюорографическое обследование, более образованы и социально более адаптированы, чаще употребляют инъекционные наркотики и реже алкоголь, чаще имеют контакт с бактериовыделителем.

Для больных ТБ/ВИЧ типично более острое и тяжёлое течение процесса с выраженными признаками туберкулёзной интоксикации с наличием осложнений и сопутствующих вирусных гепатитов С и В (82,8%). Инфильтраты имеют чаще нижнедолевую и двухстороннюю локализацию с высоким числом распространённых процессов без распада лёгочной ткани и с более низкой частотой обнаружения МБТ в мокроте.



Основной путь передачи ВИЧ-инфекции в Самарской области – парентеральный. Туберкулёз, как вторичное заболевание развивается через 5-10 лет после ВИЧ-инфицирования.

### Результативность туберкулиновых тестов.

**Внутрикожная проба Манту с 2ТЕ.** В группе ТБ/ВИЧ положительная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ была значительно реже (56,0%) чем в группе ТБ (89,0%), ОШ=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 наблюдались реже. Достоверно чаще в группе ТБ/ВИЧ выявлялись отрицательные реакции – 43,3% и 2% соответственно  $p<0,001$  (табл. 1). Следовательно, у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией без учёта уровня CD4+ лимфоцитов отмечается более низкая чувствительность к туберкулину по сравнению с группой ТБ ( $p<0,001$ ).

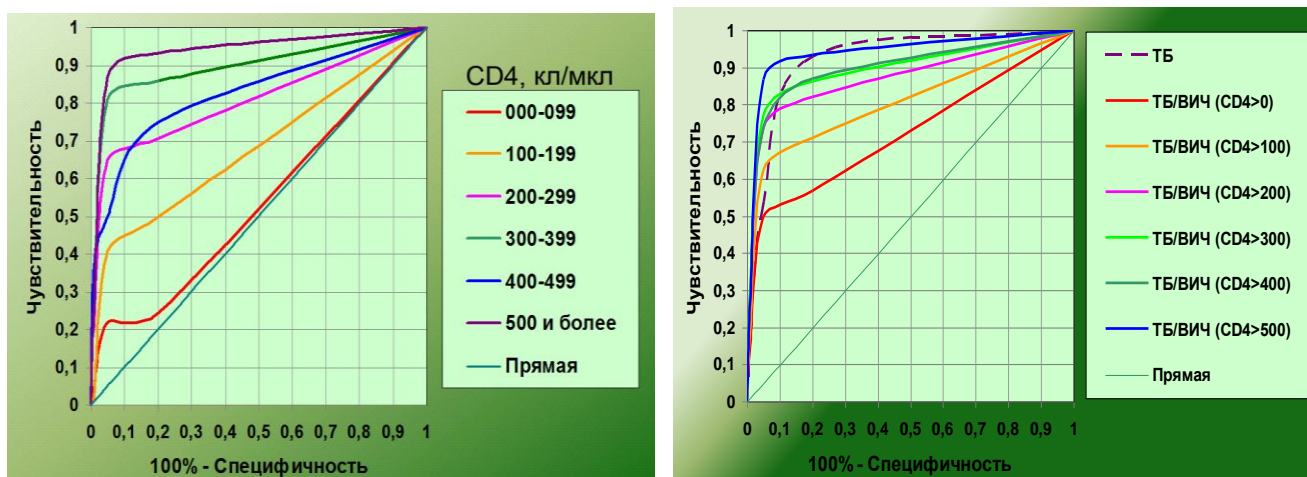
Таблица 1

#### Сравнительная характеристика групп исследования по результатам пробы Манту с 2 ТЕ

Проба Манту	ТБ/ВИЧ Абс.   %	ТБ Абс.   %	ОШ	95% ДИ		р
Отрицательная (0-1 мм)	58   43,3	2   2,0	37,4	8,9	158	<0,001
Сомнительная (2-4 мм)	0	5   5,0	14,1	0,8	260	>0,05
Положительная (5-21 мм)	75   56,0	89   89,0	6,4	3,1	13	<0,001
<i>в том числе:</i>						
• 5-9 мм	9   6,7	39   39,0	8,9	4,0	19,5	<0,001
• 10-14 мм	47   35,1	34   34,0	1,0	0,6	1,6	>0,05
• 15-21 мм	19   14,2	16   16,0	1,2	0,6	2,4	>0,05
Гиперергическая (>21 мм)	1   0,7	4   4,0	5,5	0,6	50,4	>0,05

Коэффициент корреляции результатов пробы Манту с 2ТЕ и уровня CD4+ лимфоцитов в группе ТБ/ВИЧ составил  $r=0,73$ . При использовании ROC-анализа выявлено, что диагностическая ценность пробы Манту с 2ТЕ в группе ТБ/ВИЧ увеличивается с повышением уровня CD4+ лимфоцитов. На левом графике (рис.7а) можно видеть, что при уровне CD4 менее 200 кл/мкл ROC-кривые приближаются к прямой, следовательно проба Манту с 2ТЕ не имеет никакой диагностической ценности. В подгруппе с числом CD4+ лимфоцитов

500 кл/мкл и более проба высоко результативна. На правом графике (рис.7б) ROC-кривые группы ТБ/ВИЧ при уровне CD4 300 кл/мкл и более достоверно не отличаются по площади по сравнению с контрольной ROC-кривой группы ТБ (пунктир). Следовательно результативность применения пробы Манту с 2ТЕ в группе ТБ/ВИЧ при уровне CD4 300кл/мкл и более будет идентична результативности использования ее в группе ТБ.



**Рис.7а, 7б. ROC-кривые для пробы Манту с 2 ТЕ у группы ТБ/ВИЧ в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов (кл/мкл).**

Следующий математический метод подтвердил диагностическую ценность пробы Манту с 2ТЕ в группе ТБ/ВИЧ при уровне CD4 300кл/мкл и более: разница в числе положительных проб у больных ТБ/ВИЧ и ТБ при уровне CD4 300 кл/мкл и более отсутствует.

**Таблица 2**

**Число положительных результатов пробы Манту с 2 ТЕ в группе ТБ/ВИЧ в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов по сравнению с группой ТБ**

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

У 11 пациентов с отрицательными пробами Манту 2ТЕ была поставлена проба Манту с 10ТЕ, результаты реакций также были отрицательными.

**Таким образом,** без учёта уровня CD4+ лимфоцитов число положительных реакций на пробу Манту с 2ТЕ в группе ТБ/ВИЧ достоверно меньше, чем в группе ТБ (56,7% и 93,0%,  $p < 0,001$ ).

Однако в группе ТБ/ВИЧ выявлена чёткая зависимость числа положительных проб Манту с 2ТЕ от уровня CD4+ лимфоцитов. При уровне CD4+ лимфоцитов 300 кл/мкл и более применение пробы Манту с 2ТЕ в группе ТБ/ВИЧ столь же эффективно, как и в группе ТБ без ВИЧ-инфекции: число положительных проб в группе ТБ/ВИЧ составило 86,1%, в группе ТБ – 93,0% ( $p > 0,05$ ). Это свидетельствует о диагностической значимости применения пробы Манту с 2ТЕ для пациентов с ко-инфекцией при уровне CD4 300 кл/мкл и более.

Гиперергические реакции на пробу Манту с 2ТЕ выявлялись преимущественно у больных в группе ТБ, у которых отмечался выраженный везикуло-некротический компонент, сопровождающийся сильным зудом, отёком окружающих тканей, формированием некроза в центре инфильтрата с последующим образованием рубчика. В группе ТБ/ВИЧ гиперергическая реакция была у 1 больного с папулой 22мм в диаметре.

**Накожные пробы.** В обеих группах исследования у лиц с отрицательной пробой Манту с 2ТЕ накожные пробы на все концентрации туберкулина были также отрицательными (отсутствие гиперемии, папула 0 мм, уколочная реакция). При положительной пробе Манту с 2ТЕ градуированные пробы Пирке и «Прик-тест» в группе ТБ/ВИЧ оказались информативны только при 100% растворе PPD-L, в то время как в группе ТБ и в контрольной группе здоровых людей градуированная проба даёт информацию о степени чувствительности больных инфильтративным туберкулёзом лёгких с реакцией на все разведения.

Учитывая информативность накожных проб у больных инфильтративным туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией только со 100% раствором туберкулина, в дальнейшем весь анализ накожных туберкулиновых проб проводился только по 1-му разведению со 100% раствором PPD-L.

При пробах Пирке и «Прик-тесте» со 100% раствор PPD-L в обеих группах исследования достоверных различий размеров папул не выявлено, средние значения пробы Пирке и «Прик-теста» также не отличались.

Таким образом, при положительных пробах Манту с 2ТЕ у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких в обеих группах исследования различия в размерах папул на кожных пробах Пирке и «Прик-теста» недостоверны ( $p > 0,1$ ).

Для отработки методики оценки «Прик-теста» в качестве эталона оценки была использована проба Манту с 2ТЕ, при которой в соответствии с приказом №109 реакция считается отрицательной (0-1 мм), сомнительной (2-4 мм), положительной (5 мм и более), в том числе слабоположительной (5-9 мм), средней интенсивности (10-14 мм), выраженной (15-20 мм) и гиперергической (21 мм и более или наличие везикуло-некротической реакции). Определялись средние и крайние значения размеров папулы на пробы Пирке и «Прик-тест». Достоверных различий средних значений размеров папул при пробах Пирке и «Прик-тест» со 100% раствором PPD-L как в группе ТБ/ВИЧ так и ТБ не выявлено, что позволяет говорить о взаимозаменяемости этих проб (табл.3).

**Таблица 3**

**Размеры папулы (мм) на пробы Пирке и «Прик-тест» в сравнении со стандартной пробой Манту с 2ТЕ**

Результат пробы Манту с 2ТЕ	Проба Пирке, размеры папулы в мм			«Прик-тест», размеры папулы в мм			Сравн. р
	min	max	Средн.	min	max	Средн.	
Отрицательная	0	0	0	0	0	0	>0,1
Сомнительная	1	2	1,8±0,4	1	2	1,6±0,5	>0,1
Положительная <i>в том числе:</i>	3	9	5,3±2,2	3	9	6,3±1,8	>0,1
<i>Слабоположительная</i>	3	9	5,3±2,2	3	8	5,2±1,7	>0,1
<i>Средней интенсивности</i>	4	9	6,2±1,4	4	8	6,2±1,4	>0,1
<i>Выраженная положит.</i>	4	10	7,6±1,5	5	9	7,9±1,4	>0,1
<i>Гиперергическая</i>	12	13	12,6±0,5	10	13	12,0±1,2	>0,1
Всего	0	13	4,66±3,4	0	13	4,67±3,3	>0,1

Исходя из этих результатов предложена методика оценки результатов на кожной пробе «Прик-тест» со 100% раствором PPD-L. Данная интерпретация

совпадает с аналогичной оценкой пробы Пирке со 100% раствором PPD-L (Туберкулинодиагностика при локальных и сочетанных формах туберкулёза у детей, 1997) (табл.4).

**Таблица 4**

**Методика оценки реакции на пробу «Прик-тест» со 100% PPD-L**

<b>Результат</b>	<b>Характер проявления пробы</b>
Отрицательный	Отсутствие папулы, возможна уколочная реакция.
Сомнительный	Папула 1-2 мм.
Положительный	Папула 3-9 мм.
Гиперергический	Папула 10мм и более или наличие везикуло-некротической реакции при любом размере папулы.

При оценке размеров «Прик-теста» в сравнении с результатами пробы Манту с 2ТЕ, получена полная корреляция результатов проб ( $r=1$ ), что свидетельствует о их взаимозаменяемости. По этому выводы об эффективности использования пробы Манту с 2ТЕ в группе ТБ/ВИЧ можно применить и для «Прик-теста»: у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких информативность пробы «Прик-тест» имеет линейную зависимость от числа CD4+ лимфоцитов; при уровне CD4+ лимфоцитов более 300 кл/мкл у пациентов с ВИЧ-инфекцией диагностическая значимость «Прик-теста» со 100% раствором PPD-L будет аналогична группе пациентов без ВИЧ-инфекции. Это позволяет использовать «Прик-тест» со 100% раствором PPD-L как метод выявления туберкулёза у ВИЧ-инфицированных при CD4 300 кл/мкл и более.

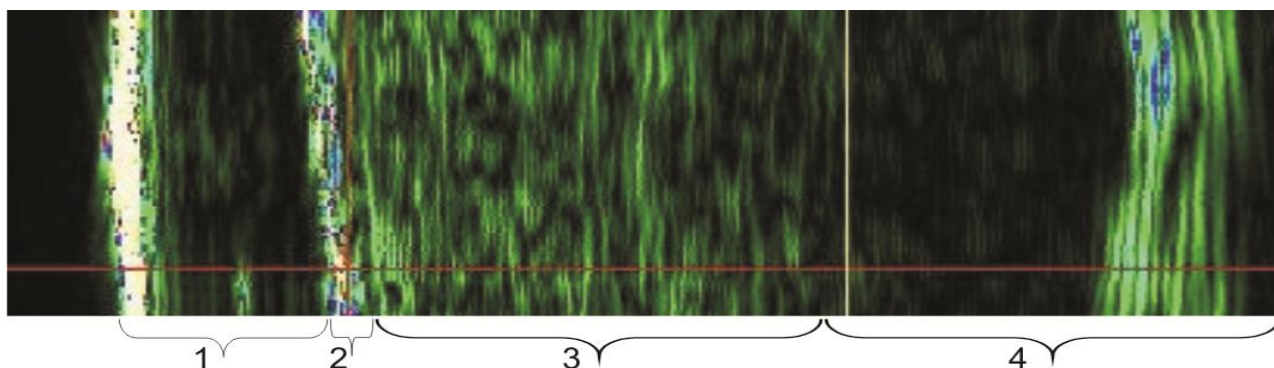
Проба «Прик-тест» по ряду факторов имеет преимущества перед пробами Пирке и Манту. Одним из факторов объективной оценки туберкулиновых проб является характер формы папулы, который исследовался у пациентов обеих групп с положительными результатами проб (169 человек). Папула имела неправильную овальную форму в 100% случаях при пробе Пирке, в 89,9% при пробе Манту с 2ТЕ, при «Прик-тесте» – 2,4%. Таким образом, папула имела четко округлую форму чаще при «Прик-тесте» – в 97,6% (165),  $OШ > 100$ ,  $p < 0,001$ .

Изучались параметры нарушения техники постановки проб. При пробе

Манту с 2ТЕ имело место подкожное введение туберкулина – 6,4% (15), введение неполной дозы – 9,4% (22), соскок игла – 2,6% (6), что оценивалось как дефект постановки и сопровождалось повторной постановкой пробы. При пробе Пирке: слабое нажатие на скарификатор без повреждения эпителия – 1,3% (3), слишком сильное нажатие на скарификатор со значительным повреждением эпителия до дермального слоя – 17,5% (41). При «Прик-тесте»: непопадание в каплю с туберкулином или стекание капли при движении рукой пациентом – 0,9% (2). Технические дефекты постановки пробы встречались реже при «Прик-тесте» – в 0,8% (2) – по сравнению с пробой Пирке (ОШ=27,  $p<0,01$ ) и пробой Манту с 2ТЕ (ОШ=26,  $p<0,01$ ).

Обследуемые по субъективным ощущениям наиболее положительно оценивали пробу «Прик-тест»: психологически комфортнее из-за отсутствия шприца, менее выражен зуд в области папулы при положительной реакции.

Изучены папулы положительных проб с помощью ультразвукового сканирования на аппарате Skin Scanner DUB TPM с частотой датчика 22 МГц.



**Рис.8. Ультразвуковая сканограмма папулы пробы Манту с 2ТЕ**

(1 – контактный гель; 2 – эпидермис; 3 – дерма; 4 – подкожно-жировая клетчатка).

Толщина эпидермиса при пробе Манту с 2ТЕ и «Прик-тесте» не отличаются. Бóльшая толщина эпидермиса наблюдалось при пробе Пирке, что связано с бóльшим повреждающим действием скарификатора. При пробе Манту с 2ТЕ плотность кожи незначительно снижена, а толщина инфильтрата увеличена; отсутствуют четкие границы между дермальным слоем и подкожно-жировой клетчаткой. Таким образом, «Прик-тест» обладает наименьшим повреждающим действием на кожу (на эпидермис – по сравнению с пробой Пирке, на дермаль-

ный слой – по сравнению с пробой Манту с 2ТЕ).

Себестоимость медицинского инструментария и туберкулина на постановку одной пробы «Прик-теста» со 100% туберкулином PPD-L меньше одной пробы Манту с 2ТЕ в 11,6 раз (цены взяты по данным ООО «Компания ФармАналитик» <http://fbr.info/> от 12.2009).

Медицинские сёстры, ставившие 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. Время, затраченное на постановку одной пробы: Манту с 2ТЕ =  $48 \pm 6$  секунд; «Прик-тест» =  $21 \pm 4$  секунд. Проба «Прик-тест» в среднем делается быстрее пробы Манту в 2,3 раза.

**Таким образом,** у больных в группе ТБ/ВИЧ градуированные накожные пробы значимы только со 100% раствором PPD-L.

Сравнительный анализ показал, что проба Манту с 2ТЕ и накожная проба «Прик-тест» со 100% раствором PPD-L по результатам достоверно не отличаются и коррелируют между собой у больных обеих групп исследования. Установлено, что у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких в сочетании с ВИЧ-инфекцией при уровне CD4+ лимфоцитов 300 кл/мкл и более число положительных реакций «Прик-теста» достоверно не отличается от числа положительных реакций в группе ТБ.

Это позволяет рекомендовать «Прик-тест» со 100% раствором PPD-L как скрининговый метод выявления туберкулёза при ВИЧ-инфекции при CD4 300кл/мкл и более, положительные результаты «Прик-теста» будут являться показанием для проведения комплекса обследования на туберкулёз и решения вопроса о химиопрофилактике или лечения.

Выявлен ряд значимых преимуществ «Прик-теста» для массового скринингового применения:

- дешевле в 11,6 раза пробы Манту с 2ТЕ;
- экономит время в 2,3 раза;
- меньше повреждает кожу, чем пробы Пирке и Манту с 2ТЕ;
- папула имеет чёткие границы, округлую форму и удобнее для измерения;



- отсутствует везикуло-некротической компонент;
- реже встречаются дефекты постановки;
- оценивается лучше как пациентами, так и медицинским персоналом.

### Диаскинтест®

Новая внутрикожная проба на туберкулёз Диаскинтест®, применяемая с 2009 года согласно изменениям в приказ МЗ РФ №109, была поставлена в группе здоровых лиц (100% – 40), 60 пациентам из группы ТБ/ВИЧ (44,8%) и 39 пациентам из группы ТБ (39%). У всех здоровых лиц группы контроля Диаскинтест® дал отрицательные результаты – 100% (40), что говорит о высокой специфичности пробы Диаскинтест® по сравнению с туберкулиновыми пробами PPD-L (45,0%) у взрослых. Диаскинтест® не дал ложно положительных результатов, что позволяет рекомендовать применение пробы для выявления случаев активного туберкулёза среди лиц с ВИЧ-инфекцией.

Положительные пробы Диаскинтест® чаще встречались в группе ТБ (ОШ=5,9;  $p<0,05$ ). Среди положительных проб, умеренно выраженные чаще встречаются в группе ТБ/ВИЧ, а гиперергические пробы чаще встречаются в группе ТБ ( $p<0,05$ ). Отрицательные результаты чаще встречаются 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 уровня CD4+ лимфоцитов, проба Диаскинтест® в группе ТБ/ВИЧ менее чувствительна по сравнению с группой ТБ (табл. 5).

Таблица 5

#### Результаты пробы Диаскинтест® в группах исследования

Проба Диаскинтест®	ТБ/ВИЧ (n=60) Абс.   %	ТБ (n=39) Абс.   %	ОШ	95% ДИ		p
Отрицательн. (нет реакции)	31   51,7	4   10,3	9,4	3,0	29,6	<0,05
Сомнительная (гиперемия)	0	2   5,1	6,4	0,3	146	>0,1
Положительная ( $\geq 1$ мм)	29   48,3	33   84,6	5,9	2,1	16,1	<0,05
<i>в том числе:</i>						
• 1-4 мм (слабо выражен.)	0	3   7,7	9,9	0,5	203	>0,1
• 5-9 мм (умерен. выражен.)	10   16,7	0	7,6	0,9	62,0	<0,05
• 10-14 мм (выраженная)	13   21,7	10   25,6	1,2	0,5	3,2	>0,1
• >14 мм (гиперергическая)	6   10,0	20   51,3	9,5	3,3	27,1	<0,05



Выявлена зависимость результатов Диаскинтеста<sup>®</sup> от уровня CD4+ лимфоцитов: при количестве CD4 < 100кл/мкл число отрицательных проб составило 94,7 %; при CD4 от 100 до 199кл/мкл – 63,6 %; при CD4 от 200 до 500кл/мкл – 0 %. Чувствительность Диаскинтеста<sup>®</sup> при CD4 200кл/мкл и более составляет 80,0%, при CD4 менее 200кл/мкл – 16,6%.

Для определения уровня CD4, при котором количество положительных результатов пробы не будет отличаться от группы ТБ, проведём анализ реакций на пробу в подгруппах с вычетом пациентов с иммунодефицитом (табл.6). В группе ТБ у всех лиц уровень CD4 более 500кл/мкл.

**Таблица 6**

**Положительные результаты Диаскинтеста<sup>®</sup> в группе ТБ/ВИЧ в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов – по сравнению с группой ТБ**

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

При уровне CD4+ лимфоцитов 200 кл/мкл и более различие в количестве положительных результатов Диаскинтеста<sup>®</sup> в группах исследования не достоверны (p>0,05). Таким образом доказано, что в группе ТБ/ВИЧ использование Диаскинтеста<sup>®</sup> при CD4 200кл/мкл и более будет столь же эффективно, как в группе ТБ без ВИЧ-инфекции (табл.6).

**Таким образом,** Диаскинтест<sup>®</sup> обладает 100% специфичностью по сравнению с туберкулиновыми пробами PPD-L (45,0%). Диаскинтест<sup>®</sup> не дал ложно положительных результатов, что позволяет рекомендовать применение пробы для выявления активного туберкулёза среди лиц с ВИЧ-инфекцией: положительная проба говорит о заболевании.

В группе ТБ/ВИЧ использование пробы Диаскинтест<sup>®</sup> при числе CD4 200 кл/мкл и более будет столь же эффективно, как и группе ТБ: разница в количестве положительных проб не достоверна. Чувствительность Диаскинтеста<sup>®</sup>

при CD4 менее 200кл/мкл снижается с 80,0% до 16,6%.

Диаскинтест<sup>®</sup> сохраняет диагностическую ценность при более выраженном иммунодефиците (CD4>200кл/мкл) по сравнению с пробой Манту 2ТЕ и «Прик-тестом» со 100% раствором PPD-L, которые сохраняют диагностическую ценность при CD4 300кл/мкл и более.

## **ВЫВОДЫ**

1. При ВИЧ-инфекции инфильтративные формы туберкулёза протекают более остро, с выраженными признаками туберкулёзной интоксикации, со значительным снижением массы тела, выраженным падением числа лимфоцитов и увеличением СОЭ, с наличием сопутствующих вирусных гепатитов. Локализация инфильтратов чаще нижнедолевая и двухсторонняя с развитием распространённых процессов без распада лёгочной ткани и более низкой частотой бактериовыделения.
2. У больных инфильтративным туберкулёзом лёгких в сочетании с ВИЧ-инфекцией при уровне CD4+ лимфоцитов 300 кл/мкл и более число положительных реакций на пробу Манту с 2ТЕ (86,1%) достоверно не отличается от числа положительных реакций на пробу Манту с 2ТЕ (93%) у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции, что свидетельствует о диагностической значимости применения пробы Манту с 2ТЕ для больных с ко-инфекцией при CD4 300кл/мкл и более.
3. У больных ТБ/ВИЧ и ТБ накожная туберкулиновая проба «Прик-тест» со 100% раствором PPD-L по результатам реакций достоверно не отличается от пробы Манту с 2ТЕ, что позволяет рекомендовать «Прик-тест» как скрининговый метод выявления туберкулёза. При ВИЧ-инфекции диагностическая значимость «Прик-теста» сохраняется при CD4 300кл/мкл и более, положительный «Прик-теста» является показанием для проведения комплекса обследования на туберкулёз с последующим назначением химиопрофилактики или лечения.

4. «Прик-тест» по сравнению с пробой Манту с 2ТЕ имеет значимые преимущества для массовых исследований: в 11,6 раза дешевле; в 2,3 раза быстрее по времени исполнения; обладает меньшим повреждающим действием; папула с более чёткими границами и округлой формой; отсутствуют реакции с везикуло-некротическим компонентом; меньше технических дефектов постановки; психологически комфортнее, лучше оценивается пациентами и медицинским персоналом.
5. Диаскинтест<sup>®</sup> в группе ТБ/ВИЧ эффективен при более выраженном иммунодефиците – CD4 200кл/мкл и более, – в то время как проба Манту 2ТЕ значима только при уровне CD4 300кл/мкл и более ( $p < 0,01$ ). Положительный Диаскинтест<sup>®</sup> при ВИЧ-инфекции независимо от уровня CD4+ лимфоцитов свидетельствует об активном туберкулёзе вследствие высокой специфичности теста (100%). Однако чувствительность Диаскинтеста<sup>®</sup> при уровне CD4 менее 200кл/мкл снижается с 80% до 17%.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Разработана методика оценки пробы «Прик-тест» со 100% раствором PPD-L. Проба предложена для массового использования в практическом здравоохранении, т.к. имеет ряд значимых преимуществ по сравнению с пробой Манту с 2ТЕ (в 11,6 раза дешевле, в 2,3 раза быстрее, проще в исполнении, психологически комфортнее).
2. Для формирования групп риска по заболеванию туберкулёзом при ВИЧ-инфекции рекомендовано проведение «Прик-теста» со 100% раствором PPD-L при уровне CD4+ лимфоцитов более 300кл/мкл. При положительных реакциях целесообразно дообследование и проведение химиопрофилактики или лечения туберкулёза.
3. Рекомендуется использование Диаскинтеста<sup>®</sup> для выявления активного туберкулёза при ВИЧ-инфекции.
4. Предложен алгоритм применения туберкулиновых проб при ВИЧ-инфекции.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Бородулина Е.А., **Калинкин А.В.** Туберкулёз среди мед. работников г.Самара. // Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии, сборник научных трудов. – Самара, ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2005, с.38-42.
2. Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А., Курбатова Е.В., **Калинкин А.В.** Туберкулёз у ВИЧ-инфицированных. // Пульмонология. XVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – СПб., 2006. №608, с.170.
3. Чижонкова Е.Б., **Калинкин А.В.**, Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Особенности объема поражения при впервые выявленном туберкулезе. // Пульмонология: 17 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса.- Казань.- 2007.-С.179.
4. Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А., Куликова И.И., Курбатова Е.В., Марченко Г.Р., **Калинкин А.В.** Туберкулёз у ВИЧ-инфицированных в крупном промышленном центре. // Пульмонология.- 2007.- № 2.- С. 56-59.
5. **Калинкин А.В.**, Бородулин Б.Е., Курбатова Е.В., Бородулина Е.А., Галлей М.В., Амосова Е.А. Особенности туберкулезного процесса относительно способа выявления в первичном звене здравоохранения. // Туберкулёз в России год 2007. Материалы 8-го Российского съезда фтизиатров – Москва, 2007.- С. 155-156.
6. Чижонкова Е.Б., Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А., **Калинкин А.В.** Распространенность процесса у впервые выявленных больных туберкулезом легких. // Туберкулёз в России год 2007. Материалы 8-го Российского съезда фтизиатров // Москва 2007.- С.190-191.
7. Бородулина Е.А., Бородулин Б. Е., Куликова И.И., Марченко Г.Р., **Калинкин А.В.** Туберкулёз и ВИЧ-инфекция в Самарской области. // Туберкулёз в России год 2007. Материалы 8-го Российского съезда фтизиатров // Москва 2007.-С. 358-359.
8. **Калинкин А.В.**, Хохлова Г.Я., Левагина Е.Ю., Чернышева И.О., Низамов Р. М. Анализ смерти ВИЧ-инфицированных пациентов в противотуберкулезном стационаре. // Сборник научных трудов «Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии». – Самара: ООО «Офорт», 2009. - С.72-74.
9. Левагина Е.Ю., Хохлова Г.Я., **Калинкин А.В.**, Чернышова И.О., Низамов Р.М. Туберкулёз легких на стационарном этапе лечения у ВИЧ-инфицированных. // Сборник научных трудов «Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии». – Самара: ООО «Офорт», 2009. - С.74-77.
10. **Калинкин А.В.** Туберкулиновая чувствительность у ВИЧ-инфицированных пациентов, заболевших туберкулёзом. // Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые учёные в медицине». – Казань, 2009, с.26.
11. Borodulina E.A., **Kalinkin A.V.**, Borodulin B.E., Povalyaeva L.V. Tuberculosis

in HIV infected in patients in a large industrial center (Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в крупном промышленном центре) // European Respiratory Society Congress – Vienna, 2009, Abstract no. “2945”.

12. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А., Поваляева Л.В., **Калинкин А.В.** Методы выявления и распространенность процесса у впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких в первичном звене здравоохранения. // Пульмонология.- № 3.- 2009, - С.93-96.
13. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., **Калинкин А.В.**, Левагина Е.Ю., Хохлова Г.Я., Чернышова И.О. Туберкулёз лёгких у ВИЧ-инфицированных. // Экран муниципального здравоохранения, №17 – Самара, 2009, с.18-19.
14. **Калинкин А.В.**, Хохлова Г.Я., Левагина Е.Ю., Чернышова И.О. Анализ смерти больных туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией. // Экран муниципального здравоохранения, №17 – Самара, 2009, с.19-20.
15. Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А. Поваляева Л.В., Виктор Н.Н., **Калинкин А.В.**, Амосова Е.А., Хужин Н.А. Дифференциальная диагностика внебольничной пневмонии и инфильтративного туберкулёза лёгких диаскинтестом. // Пульмонология. – 2010, № 3, с.89-91.
16. Галилей М.В., Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А., **Калинкин А.В.** Устройство для постановки кожной градуированной пробы Пирке. // Патент на полезную модель № 78429 от 27 ноября 2008г.

### Список сокращений и обозначений

МБТ – Mycobacterium tuberculosis

PPD-L – Purified Protein Derivat – очищенный белковый дериват Линниковой М.

ТЕ – туберкулиновые единицы

CV+ – распад лёгочной ткани

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВИЧ-инфекция – заболевание, вызванное ВИЧ

CD4 – T<sub>4</sub>-лимфоциты - хелперы

кл/мкл – число клеток в 1 микролитре (мм<sup>3</sup>)

min/max – минимальное и максимальное значение

ОШ – отношение шансов.

ДИ – доверительный интервал

p – достоверность

r – коэффициент корреляции