

## ПЛЕВРИТЫ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А.К. Иванов<sup>1</sup>, Г.В. Максимов<sup>2</sup>, С.Л. Мукомолов<sup>3</sup>, Д.С. Эсмердзяева<sup>1</sup>, М.Ю. Попов<sup>2</sup>,  
Т.Л. Петрова<sup>1</sup>, Е.А. Малашенков<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Городской противотуберкулезный диспансер, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Pleurisy in tuberculosis and HIV-infected patients

A.K. Ivanov<sup>1</sup>, G.V. Maksimov<sup>2</sup>, S.L. Mukomolov<sup>3</sup>, D.S. Esmerdlayeva<sup>1</sup>,

M.Yu. Popov<sup>2</sup>, T.L. Petrova<sup>1</sup>, E.A. Malashenkov<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Science Research Institute of Phthysiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>City Antitubercular Dispenser, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Clinical Hospital of Infectious Diseases named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

**Резюме.** Коллективом авторов проведено клиническое и эпидемиологическое исследование за 14 лет. Среди больных туберкулезом доля лиц с микст-инфекцией (ТБ+ВИЧ-инфекция) увеличилась с 10 до 64%. Около трети таких больных имели реакцию плевры с накоплением жидкости между плевральными листками. Особенности плевритов у больных микст-инфекцией: плеврит чаще осложнял другую форму туберкулеза, у трети больных (29,8%) плевральная жидкость имела геморрагический характер, в плевральной жидкости в 6 раз чаще определяли микобактерии туберкулеза.

Уровень активности аденозиндеамины и неоптерина в экссудате больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией остается достоверно выше, чем в референтной группе лиц, что может быть использовано в диагностике специфического заболевания у больных ВИЧ-инфекцией.

**Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ-инфекция, плеврит.

### Введение

Туберкулез является одной из наиболее частых инфекций, развивающихся у больных ВИЧ-инфекцией, при этом их сочетание является неблагоприятным [1–5]. В развитии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией ведущую роль играют иммунопатологические процессы, отражающиеся в гистоморфологических изменениях [3, 6]. При развитии туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции отмечается выраженный экссудативный компонент воспаления [7], а осложнением туберкулезного процесса в трети случаев (35,5%) являются полисерозиты [4]. Экссудативный плеврит часто бывает первым проявлением туберкулеза, и

**Abstract.** A clinical and epidemiological study for 14 years was conducted. Among TB patients, the percentage of persons with mixed infection (TB+HIV infection) increased during the observation period from 10 up to 64%. About one third of them had a pleura reaction with an accumulation of fluid between pleura's petals. Pleuritis in patients with mixed infection were characterized by special features: pleurisy complicated another form of tuberculosis more often, in one-third of patients (29,8%) pleural liquid had hemorrhagic type, *Mycobacterium tuberculosis* in the pleural fluid was detected six times more often.

The level of activity of adenosine deaminase and neopterin in the exudate of patients with tuberculosis and HIV infection remained significantly higher than in the control group of persons. These data can be useful in the diagnostics of specific diseases in HIV-infected patients.

**Key words:** tuberculosis, HIV-infection, pleurisy

тогда важным является проведение диагностических мероприятий [5].

Большое значение для исследователей в практической медицине имеет активность фермента аденозиндеамины (АДА) [8, 9]. Рядом авторов обсуждается ее значение в диагностике этиологического фактора, вызвавшего избыточное формирование экссудата [9–11]. В то же время обсуждается диагностическая ценность определения активности неоптерина (НЕО), продуцируемого стимулированными макрофагами, как маркера активности макрофагального звена иммунитета [12–14].

**Цель исследования** – изучение особенностей воспалительных реакций плевры с формировани-

ем свободной жидкости у больных туберкулезом с комбинированной инфекционной патологией (ТБ + ВИЧ-инфекция), а также определение активности АДА и неоптерина в плевральной жидкости у таких больных.

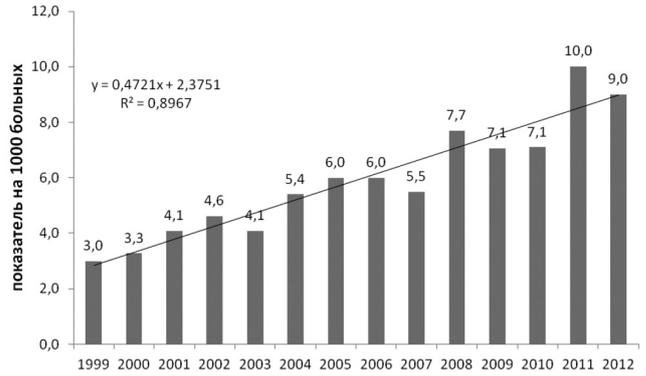
### Материалы и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое обследование больных туберкулезом в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина за 14-летний период (1999–2012). Так, только в 2012 г. здесь получили помощь более 43 тысяч пациентов, и 800 из них оказались больными туберкулезом, а у части из них (29) были обнаружены признаки экссудативного плеврита, которые оказались основными в клинических проявлениях данного заболевания. В это же время в Городском противотуберкулезном диспансере (ГПТД) в специализированном (эмпиомном) отделении за последние пять лет получили лечение более 1500 пациентов. Таким образом, реакции плевры у части больных туберкулезом являются ведущими в клиническом проявлении специфического процесса, что требует дополнительных усилий в диагностике туберкулеза, а подчас и проведения дифференциальной диагностики со схожими заболеваниями. Так, у 68 таких больных туберкулезом, проходивших лечение в противотуберкулезных учреждениях, при поступлении в клинику, то есть до приема противотуберкулезных препаратов, было проведено исследование активности АДА, и у 35 из них определили активность НЕО в плевральной жидкости. При этом 40 пациентов составили первую группу (1Г), в которую вошли лица с микст-инфекцией, то есть страдающие туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Вторую группу (2Г) сформировали 28 ВИЧ-негативных больных туберкулезом.

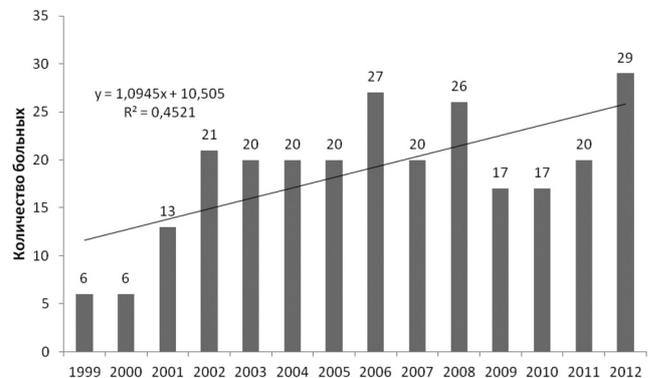
В данном исследовании статистическая обработка результатов осуществлена с использованием пакета прикладных программ *SPSS-13.0* для *Windows*. Критерием статистической достоверности считалась общепринятая величина  $p < 0,05$ . Статистический анализ заключался в вычислении среднего арифметического ( $M$ ), его среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки средней ( $m$ ).

### Результаты и обсуждение

Проведенные за 14 лет исследования в Клинической инфекционной больнице имени С.П. Боткина выявили не только нарастание числа ежегодного выявленных больных туберкулезом, но и увеличение доли больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (рис. 1). Выявлено также нарастание числа тех больных с экссудативным плевритом, у которых он являлся единственным проявлением специфического процесса (рис. 2).



**Рис. 1.** Динамика впервые выявленных случаев туберкулеза среди поступивших в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина (показатель на 1000 больных)



**Рис. 2.** Динамика больных туберкулезом, у которых экссудативный плеврит являлся главным проявлением специфического процесса

Важно отметить, что за этот период доля больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией увеличилась с 10 до 64% ( $p < 0,001$ ).

В то же время доля больных с накоплением жидкости в плевральной полости как единственным проявлением туберкулезного процесса была практически неизменной в течение большого временного интервала, составив 6,1 % (1999) и 7,5% (2012).

По данным специализированного отделения Городского противотуберкулезного диспансера, для лечения больных туберкулезным плевритом и эмпиемой плевры, где ежегодно проходит лечение более 300 больных, доля таких больных увеличилась более чем в пять раз. Необходимо отметить, что у больных со смешанной инфекцией (ТБ + ВИЧ-инфекция) туберкулезный плеврит как единственное проявление специфического процесса практически не выявляется, то есть туберкулезный плеврит у них почти всегда является осложнением другой формы туберкулеза.

В результате проведенного обследования 392 больных микст-инфекцией с реакцией плевры

в виде накопления жидкости между плевральными листками у 199 (50,8%) из них обнаружен серозный экссудат, у 117 (29,8%) жидкость оказалась геморрагической, а у 76 (19,4%) выявлена эмпиема плевры. Важно отметить, что у больных микст-инфекцией характер плевральной жидкости, вероятно, зависел от содержания CD в крови пациента. Так, у больных геморрагическим плевритом содержание иммунокомпетентных клеток оказалось наименьшим, и среднее их значение соответствовало  $149,3 \pm 52,8$  клеток/мкл; у больных гнойным плевритом их было достоверно больше ( $282,5 \pm 68,6$  клеток/мкл;  $p < 0,05$ ). У больных с экссудативным плевритом содержание CD<sub>4</sub> в крови оказалось выше, чем у больных геморрагическим плевритом, и соответствовало  $185,7 \pm 86,9$  клеток/мкл. Таким образом, у больных микст-инфекцией (ТБ + ВИЧ-инфекция) присутствие элементов крови в плевральной жидкости может свидетельствовать о сохранении, хотя и низкого, иммунного статуса. Кроме того, установлено, что у больных микст-инфекцией по сравнению с ВИЧ-негативными больными туберкулезом в плевральной жидкости в шесть раз чаще выявлялись МБТ или их фрагменты (по данным ПЦР), соответственно 5,6 и 34,2% ( $p < 0,001$ ).

У больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в большом числе случаев регистрируется туберкулез, распространяющийся по лимфатической или кровеносной системе (туберкулез внутригрудных и периферических лимфатических узлов, а также диссеминированный процесс) без выделения МБТ в окружающую среду. Следовательно, поиск диагностических критериев туберкулезного процесса остается актуальным, а биохимическое исследование плевральной жидкости у данной группы больных может оказаться ценным дополнением к бактериологическим и инструментальным методам исследования.

Необходимо отметить, что большинство (более 95%) больных микст-инфекцией, у которых определяли уровень активности АДА и НЕО, имели 4Б и 4В стадии ВИЧ-инфекции, а среднее содержание CD<sub>4</sub> в крови составило  $176,5 \pm 41,2$  клеток/мкл, что свидетельствовало о сохраненном, хотя и сниженном, клеточном иммунитете.

В группе больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией мужчины составили 87% (34), средний возраст больных  $33,2 \pm 1,6$  года. В группе ВИЧ-негативных больных туберкулезом мужчины составили 68,9% (20), а средний возраст пациентов также оставался выше 30 лет ( $31,3 \pm 1,7$  года).

Активность АДА в плевральной жидкости больных референтной группы (РГ), состоявшей из 30 лиц, страдавших нетуберкулезными заболеваниями, составила  $18,6 \pm 2,5$  Ед/л [13]. В таблице приведены данные, полученные у пациентов сома-

тических заболеваниями (референтная группа) и больных туберкулезом.

Таблица

**Средние уровни активности аденозиндезаминазы и неоптерина в плевральной жидкости больных первой и второй групп**

Группы больных	Аденозиндезаминаза (АДА, Ед/л)		Неоптерин (НЕО, нмоль/л)	
	n		n	
Референтная группа	30	$18,6 \pm 2,4$	30	$11,7 \pm 1,6$
Туберкулез и ВИЧ-инфекция (1Г)	40	$65,2 \pm 5,0$	22	$52,5 \pm 8,7$
Туберкулез (2Г)	28	$79,2 \pm 5,5$	13	$31,9 \pm 8,7$

Проведенные исследования плевральной жидкости у 28 ВИЧ-негативных больных туберкулезом выявили значительное и достоверное повышение активности АДА до  $79,2 \pm 5,5$  Ед/л ( $p < 0,001$ ). У больных с микст-инфекцией активность АДА также оставалась достоверно выше среднего уровня лиц РГ и составила  $65,2 \pm 5,0$  Ед/л ( $p < 0,001$ ), что на 17,7% меньше.

Исследования по уровню активности НЕО выявили такое же достоверное увеличение его активности у больных туберкулезом до  $31,9 \pm 8,7$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) против среднего показателя  $11,7 \pm 1,6$  нмоль/л больных РГ. В то же время у больных с микст-инфекцией (ТБ + ВИЧ-инфекция) отмечено нарастание активности НЕО в плевральной жидкости до  $52,5 \pm 8,7$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что у больных микст-инфекцией активность неоптерина увеличилась почти на 40% по сравнению с ВИЧ-негативными больными туберкулезом.

Исследование активности АДА и НЕО в зависимости от форм туберкулезного процесса и его локализации не выявило каких-либо различий в показателях, то есть они повторяли общую тенденцию изменений активности указанных биологических веществ.

Таким образом, в группе больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией сохраняется высокий уровень активности как аденозиндезаминазы, так и неоптерина, а определение уровня активности этих двух биологических веществ может быть также использовано в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулезного процесса у больных ВИЧ-инфекцией. Разнонаправленное изменение активности АДА и НЕО в плевральной жидкости у больных микст-инфекцией по сравнению с больными туберкулезом требует дальнейших исследований.

## Заключение

Результаты исследования показали, что доля больных микст-инфекцией (ТБ + ВИЧ-инфекция) среди больных туберкулезом значительно увеличилась. При этом плевриты чаще являются осложнением локальной или распространенной формы туберкулеза, а в плевральной жидкости в трети случаев обнаруживается этиологический фактор заболевания (МБТ). Активность аденозиндезаминазы и неоптерина в плевральной жидкости у больных микст-инфекцией остается высокой, что может быть использовано в диагностике туберкулеза.

## Литература

1. Туберкулезное поражение плевры у больных с ВИЧ-инфекцией — особенности течения, диагностика и лечение / В.Н. Зимица [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2013. — № 9. — С. 27–32.
2. Туберкулез и вирусные гепатиты: старые и новые проблемы / А.К. Иванов [и др.] // В сб. тез. II Конгр. нац. ассоц. фтизиатров. — СПб., 2013. — С. 182–183.
3. Корнилова, З.Х. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией / З.Х. Корнилова, И.В. Луконина, Л.П. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 3. — С. 3–9.
4. Прогностические особенности эпидемической ситуации по туберкулезу и сочетания туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в Челябинске / В.В. Охтяркина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 9. — С. 23–26.
5. Пантелеев, А.М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.М. Пантелеев. — СПб.: СПб НИИФ, 2012. — 45 с.
6. Алексеева, Л.П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.П. Алексеева. — М., 2008. — 21 с.
7. Батыров, Ф.А. Лечебно-диагностическая помощь больным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в условиях многопрофильной специализированной больницы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ф.А. Батыров. — М., 2004. — 27 с.
8. Попов, М.Ю. Особенности диагностики и лечения эмпиемы плевры туберкулезной этиологии в условиях фтизиатрического стационара : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Ю. Попов. — СПб. : СПб НИИФ, 2003. — 25 с.
9. Diagnostic value of adenosine desaminase in tuberculosis pleural effusion: a meta-analysis / M. Goto [et al.] // Ann. Clin. Biochem. — 2003. — V. 40, № 4. — P. 374–381.
10. A comparison study of INF-, ADA and Ca125 as diagnostic parameters in tuberculosis pleuritis / G. Aoki [et al.] // Respir. Med. — 1994. — V. 88, № 1. — P. 139–143.
11. Tian, R. Clinical investigation of the diagnostic value of interferon-gamma, interleukin-12 and adenosine isoenzyme in tuberculosis pleurisy / R. Tian, Z. Gao // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. — 2004. — V. 27, № 7. — P. 435–438.
12. Гамма-интерферон и аденозиндезаминаза в диагностике туберкулезного плеврита / О.Т. Титаренко [и др.] // Пробл. туберкулеза и органов дыхания. — 2008. — № 12. — С. 27–30.
13. Сравнительная ценность биохимических маркеров клеточного иммунитета в диагностике туберкулезного плеврита / О.Т. Титаренко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2010. — № 1. — С. 46–49.
14. Клиническая значимость определения концентрации неоптерина в крови больных различными формами туберкулеза легких / Д.С. Эсмердяева [и др.] // Матер. науч.-практ. конф. «Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению». — СПб., 2012. — С. 126–128.

## References

1. Zimina VN, Batyrov FA, Kravchenko AV, et al. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2013; 9: 27–32.
2. Ivanov AK, Sakra AA, Nechayev VV, et al. Tuberkulez i virusnyye gepatity: staryye i novyye problemy [Tuberculosis and viral hepatitis: old and new challenges]. In: Proceedings of the II Congress of National Association of phthisiologists. St.Petersburg; 2013. p. 182–3.
3. Kornilova ZKh, Lukonina IV, Alekseyeva LP. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2010; 3: 3–9.
4. Okhtyarkina VV, Novoselov PN, Bolotov AA, et al. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2011; 9: 23-6.
5. Panteleyev AM. Patogenez, klinika, diagnostika i lecheniye tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiyey [Pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment of tuberculosis in HIV-infected patients] [dissertation]. StPetersburg (Russia); 2012. 45p. Russian.
6. Alekseyeva LP. Osobennosti vyyavleniya, klinicheskogo techeniya i lecheniya bolnykh tuberkulezom i VICH-infektsiyey [Features detection, clinical course and treatment of tuberculosis and HIV infection] [master's thesis]. Moscow (Russia); 2008. 21p. Russian.
7. Batyrov FA. Lechebno-diagnosticheskaya pomoshch bolnym tuberkulezom s VICH-infektsiyey v usloviyakh mnogoprofilnoy spetsializirovannoy bolnitsy [Treatment and diagnostic services to patients with tuberculosis and HIV infection in a multidisciplinary environment Specialized Hospital] [dissertation]. Moscow (Russia); 2004. 27p. Russian.
8. Popov MYu. Osobennosti diagnostiki i lecheniya empiemy plevry tuberkuleznoy etiologii v usloviyakh ftiziatricheskogo statsionara [Diagnosis and treatment of pleural empyema tubercular etiology in terms of TB hospital] [master's thesis]. StPetersburg (Russia); 2003. 25p. Russian.
9. Goto M, Noguchi Y, Koyama H, et al. Diagnostic value of adenosine desaminase in tuberculosis pleural effusion: a meta-analysis. Ann. Clin. Biochem. 2003; 40, (4). p. 374–81.
10. Aoki G, Katoh O, Nakamshi Y, et al. A comparison study of INF-, ADA and Ca125 as diagnostic parameters in tuberculosis pleuritis. Respir. Med. 1994; 88(1). p. 139–43.
11. Tian R, Gao Z. Clinical investigation of the diagnostic value of interferon-gamma, interleukin-12 and adenosine isoenzyme in tuberculosis pleurisy. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2004; 27(7). p. 435–438.
12. Titarenko OT, Esmedyayeva DS, Dyakova ME, et al. Problemy tuberkuleza. 2008; 12: 27–30.
13. Titarenko OT, Esmedyayeva DS, Perova TL, et al. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2010; 1: 46–9.
14. Esmedyayeva DS, Dyakova ME, Perova TL, et al. Klinicheskaya znachimost opredeleniya kontsentratsii neopterina v krovi bolnykh razlichnymi formami tuberkuleza legkikh [Clinical significance of determination of neopterin concentrations in the blood of patients with various forms of pulmonary tuberculosis] In: Innovatsionnyye tekhnologii v organizatsii ftiziatricheskoy i pulmonologicheskoy pomoshchi naseleniyu [Innovative technologies in the organization and pulmonology care to the population]. StPetersburg (Russia); 2012. p 126–8. Russian.

*Авторский коллектив:*

*Иванов Александр Константинович* — научный консультант отдела фтизиопульмонологии Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н., профессор; тел. +7-911-826-80-48, e-mail: pargolovo@list.ru

*Максимов Георгий Валентинович* — заведующий 4-м отделением Городского противотуберкулезного диспансера; тел.: +7-911-765-51-14, e-mail: jpestis@yandex.ru

*Мукомолов Сергей Леонидович* — заведующий отделом эпидемиологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-912-12-59, e-mail: s.mukomolov@mail.ru

*Эсмердяева Диляра Салиевна* — старший научный сотрудник лаборатории патогенетической диагностики Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; тел.: +7-921-183-50-35

*Попов Максим Юрьевич* — заведующий 5-м отделением Городского противотуберкулезного диспансера; тел.: +7-911-810-74-31

*Петрова Татьяна Леонидовна* — научный сотрудник лаборатории патогенетической диагностики Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; тел.: 8(812)279-86-31

*Малашенков Евгений Анатольевич* — фтизиатр Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: +7-965-023-38-00, e-mail: malashenkov@mail.ru