

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПРИЧИНЫ РАСХОЖДЕНИЯ ДИАГНОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ДИСПАНСЕРА

Л. Пузырева¹, кандидат медицинских наук,

А. Мордык¹, доктор медицинских наук,

С. Руденко², кандидат медицинских наук,

Н. Русанова²,

В. Антропова²,

А. Пугачев², кандидат медицинских наук

¹Омский государственный медицинский университет

²Клинический противотуберкулезный диспансер №4, Омск

E-mail: puzirevalv@mail.ru

Оценивали влияние ВИЧ-инфекции, туберкулеза и других заболеваний на причины летальных исходов у пациентов противотуберкулезного диспансера (n=591). У 29,3% больных причиной смерти явились злокачественные новообразования, которые при жизни были диагностированы только у 50% пациентов, наиболее часто (в 13,4% случаев) встречался рак легкого. У 17,1% больных причиной летального исхода явились заболевания органов кровообращения, у 13,4% – хронический гепатит в стадии цирроза. У 50% пациентов с нетуберкулезными заболеваниями органов дыхания и при жизни установленным диагнозом туберкулеза на вскрытии он не был подтвержден.

Ключевые слова: инфекционные болезни, ВИЧ-инфекция, туберкулез, злокачественные новообразования, причины смерти, соматическая патология.

Восприимчивость населения к микобактериям туберкулеза (МБТ) достаточно высока, но заболевание возникает не у каждого, что зависит от возраста, сопутствующей патологии, наследственности, длительного пребывания в неблагоприятных условиях [1, 2] и т.д. На сегодняшний день ситуацию по туберкулезу отягощает большое число ВИЧ-инфицированных [1]. ВИЧ-инфицированные чаще погибают от туберкулеза в случаях развития инфекционных заболеваний; у 45–52% таких больных летальный исход происходит от туберкулеза разных локализаций [2–4].

Ввиду сложности дифференциальной диагностики туберкулеза, невысокой специфичности клинических и рентгенологических проявлений специфического процесса диагностика туберкулеза претерпела некоторые изменения. Кроме общепринятых методов (рентгенологическое обследование, проба Манту, диаскин-тест, бактериологическое исследование материала на МБТ и т.д.) используют метод молекулярно-генетического исследования [1, 5]. Однако в некоторых случаях, например при поражении кишечника, брыжеечных лимфатических узлов и центральной нервной системы диагностика затруднена [6]. Усложняет диагностику туберкулеза и наличие множества вторичных сопутствующих заболеваний, которые зачастую принимают за специфиче-

ское воспаление. В таком случае необходимо продолжать поиск этиологического агента с применением инструментальных методов [5]. Приведенный далее анализ предпринят для демонстрации сложности дифференциальной диагностики туберкулеза, существующего самостоятельно и сочетанно с ВИЧ-инфекцией, и ее совершения. Оценивали ВИЧ-инфекцию, туберкулез и другие заболевания как причины летальных исходов у пациентов противотуберкулезного диспансера.

Изучены данные аналитической базы Клинического противотуберкулезного диспансера №4 за период с 2012 по 2015 г. Приведены отчетные данные обо всех случаях летальных исходов, собранные по формальным разделам в начале следующего за отчетным годом из локальных отчетов подразделений, по результатам патологоанатомических исследований без анализа или аудита амбулаторных карт. Поэтому они характеризуют лишь общие закономерности, не отражая ряд важных деталей. Всего проанализирован 591 летальный исход: в 2012 г. – 121, в 2013 г. – 131, в 2014 г. – 155, в 2015 г. – 184, т.е. число летальных исходов увеличилось за 4 года на 52,0%.

Умершие составили 2 группы: 1-я (n=82) – погибшие в противотуберкулезном диспансере от других причин, 2-я (n=509) – умершие от туберкулеза или ВИЧ-инфекции в сочетании с туберкулезом.

Выполненная работа не ущемляла ничьих прав. Полученные данные обработаны с помощью программного средства Statistica 6. При наличии распределения, отличного от нормального, применялись методы описательной статистики с вычислением непараметрического критерия χ^2 Пирсона и критерия Манна–Уитни (U). При отображении результатов использовали медиану (Me). Полученные данные считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Me возраста пациентов составила в 1-й группе – 54,9 года, во 2-й – 42,7 года (U=10 908,0; $p=0,000$). Мужчин в 1-й группе было 70 (85,4%), женщин – 12 (14,6%), во 2-й – соответственно 416 (81,7%) и 93 (18,3%); (U=20 110,0; $p=0,5$). То, что во 2-й группе было больше молодых, связано

с тем, что у них сочетались ВИЧ и туберкулез; это совпадает с данными литературы по проблеме сочетанной патологии, свидетельствующими о поражении ВИЧ-инфекцией лиц молодого, репродуктивного возраста [1]. Преобладание мужчин во 2-й группе также согласуется с данными литературы о большей доле среди умерших от сочетанной патологии лиц мужского пола [1, 7].

Туберкулез легких имел место, но не был расценен как основная причина смерти у 54 (65,9%) пациентов 1-й группы; во 2-й группе он был у 498 (97,8%; $\chi^2=117,22$; $p=0,000$), внелегочный туберкулез – соответственно у 4 (4,9%) и 94 (18,5%) человек ($\chi^2=9,43$; $p=0,002$). При этом у больных 1-й группы с легочным туберкулезом распад легочной ткани выявлен при патологоанатомическом исследовании в 41 (93,1%) случае, во 2-й группе – у 380 (77,5%) умерших ($\chi^2=23,51$; $p=0,000$). Более редкое выявление распада легочной ткани у пациентов 2-й группы связано с наличием в ней больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, на поздних стадиях которой часто развиваются диссеминированные формы туберкулеза с невыраженными тканевыми реакциями, для которых распад нехарактерен [8]. Выделение МБТ зарегистрировано у 36 (81,8%) пациентов с легочным туберкулезом в 1-й группе и у 426 (85,5%) – во 2-й ($\chi^2=12,72$; $p=0,004$). Наличие бактериовыделения в виде однократного обнаружения кислотоустойчивых микобактерий в мокроте может ввести в заблуждение при дифференциальной диагностике туберкулеза и рака легкого и стать причиной ошибочной диагностики легочного туберкулеза [9]. ВИЧ-инфекция была выявлена в 1-й группе у 19 (23,2%) больных, во 2-й – у 208 (40,9%; $\chi^2=9,35$; $p=0,002$). Наличие ВИЧ-инфекции у каждого 5-го пациента противотуберкулезного диспансера, умершего от других причин, свидетельствует о сложностях дифференциальной диагностики туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний в условиях иммунодефицита и отсутствия высокоактивной антиретровирусной терапии [7].

Инфильтративный туберкулез легких в 1-й группе был диагностирован у 23 (42,6%) пациентов с легочным туберкулезом, во 2-й – у 58 (11,6%; $\chi^2=16,56$; $p=0,000$), фиброзно-кавернозный туберкулез – соответственно у 22 (40,7%) и 245 (51,0%; $\chi^2=12,9$; $p=0,003$), цирротический туберкулез – соответственно у 2 (3,7%) и 9 (1,8%; $\chi^2=0,17$; $p=0,7$), казеозная пневмония – соответственно у 2 (3,7%) и 58 (11,6%; $\chi^2=6,21$; $p=0,01$). Формы туберкулеза, более характерные для ВИЧ-инфекции, такие как диссеминированный туберкулез, были зарегистрированы соответственно в 3 (5,6%) и 102 (20,5%; $\chi^2=12,9$; $p=0,000$) случаях, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у 2 (3,7%) пациентов 1-й группы ($\chi^2=12,4$; $p=0,000$), а милиарный туберкулез – у 20 (4,0%; $\chi^2=3,33$; $p=0,06$); эмпиема плевры – у 1 (0,2%) больного ($\chi^2=0,16$; $p=0,6$) только во 2-й группе.

ЗНО у умерших пациентов противотуберкулезного диспансера; n (%)

Таблица 1

Нозология	1-я группа (n=82)	2-я группа (n=509)	χ^2	p
Рак пищевода	2 (2,4)	0	–	–
Рак легкого	11 (13,4)	5 (0,9)	41,4	0,002
Рак гортани	2 (2,4)	0	–	–
Рак околоушной железы	1 (1,2)	0	–	–
Рак желудка	1 (1,2)	0	–	–
ЗНО правого яичка неуточненное	1 (1,2)	0	–	–
Рак поджелудочной железы	1 (1,2)	0	–	–
Рак мочевого пузыря	1 (1,2)	0	–	–
Рак кардиально-пищеводного соединения	1 (1,2)	0	–	–
Хондросаркома лицевого скелета	1 (1,2)	0	–	–
Рак щитовидной железы (папиллярная карцинома)	0	1	–	–
Хронический лимфолейкоз	0	1	–	–
ВИЧ-инфекция + лимфома Беркитта	2 (2,4)	0	–	–
Всего со ЗНО	24 (29,3)	7 (1,4)		

Злокачественные новообразования (ЗНО) в 1-й группе выявлены у 24 (29,3%) больных, во 2-й – у 7 (1,4%; $\chi^2=110,5$; $p=0,000$). Согласно данным анализа, наиболее часто встречался рак легкого: у 11 пациентов 1-й группы и у 5 – 2-й ($\chi^2=41,4$; $p=0,002$). Обнаружено по 2 случая рака пищевода и гортани в 1-й группе. У ВИЧ-инфицированных пациентов из 1-й группы в 2 случаях выявлена лимфома Беркитта (табл. 1).

При жизни ЗНО были выявлены у 14 (58,3% от общего числа лиц с ЗНО) больных 1-й группы и 3 (42,9%) – 2-й ($\chi^2=0,5$; $p=0,4$). При этом в 1-й группе ЗНО сочетались с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в 11 (45,8%) случаях; 2 (8,3%) случая инфильтративного туберкулеза легких сочетались с раком легкого, а ЗНО пищевода верифицировано у 1 (4,1%) пациента с клинически излеченным туберкулезом. Во 2-й группе хронический лимфолейкоз сочетался с диссеминированным туберкулезом у 14,3% больных, рак щитовидной железы – с цирротическим туберкулезом легких, 1 случай рака легкого – с фиброзно-кавернозным туберкулезом.

Прижизненно ЗНО не были выявлены (обнаружены при патоморфологическом исследовании) в 1-й группе у 10 (41,7%) больных, во 2-й – у 4 (57,1%; $\chi^2=0,5$; $p=0,4$). Выявленные по-смертно ЗНО часто сочетались с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких – в 8 (80,0%) случаях в 1-й группе и в 4 (100%) – во 2-й. В 2 (8,3%) случаях обнаруженных по-смертно ЗНО у пациентов с ВИЧ-инфекцией 1-й группы диагноз туберкулеза был снят, выявлена лимфома Беркитта.

Среди больных с ЗНО преобладали мужчины: в 1-й – 21 (87,5%) случай, во 2-й группе – 5 (71,4%); женщин было соответственно 3 (12,5%) и 2 (28,6%; $\chi^2=1,03$; $p=0,3$). Ме возраст составил соответственно 55,1 и 54,3 года ($U=51,5$; $p=0,1$), а пребывание в стационаре – 110,5 и 64,0 дня ($U=83,5$; $p=0,9$).

Авторы считают необходимым проанализировать 1-ю группу, представляющую в данном случае больший интерес. Основной причиной смерти лиц этой группы явился не туберкулез, а туберкулез легких и ВИЧ-инфекция (при их наличии) были сопутствующими заболеваниями. При этом в данной группе на аутопсии туберкулез не был выявлен у 28 (34,1%) больных, расхождение диагнозов имелось в 28 (34,1%) случаях. Так, отсутствие специфического воспаления было доказано у 5 (6,1%) пациентов с циррозом печени в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), у 2 (2,4%) – с острым инфарктом миокарда и субтотальным смешанным панкреонекрозом, у 1 – с алкогольным гепатитом, у 1 – с хроническим менингоэнцефалитом неясной этиологии, у 1 – с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, у 1 – с диффузным кардиосклерозом, у 1 – с фибринозно-гнойной пневмонией. В 3 (3,7%) случаях у пациентов с клиническим диагнозом туберкулезного менингита и менингоэнцефалита на аутопсии выявлены инфаркты мозга и кровоизлияния в мозг без подтверждения специфического воспаления. При наличии ВИЧ-инфекции отсутствие туберкулеза обнаружено у 11 (13,4%) больных. На вскрытии были верифицированы пневмонии, токсоплазмоз центральной нервной системы, лимфома Беркитта (табл. 2).

Заболевания органов кровообращения наблюдались у пациентов в возрасте от 56 до 73 лет, что соответствует данным литературы; эта патология или ее недоучет усугубляются назначением противотуберкулезной терапии, возрастом, сопутствующей патологией [10]. В нашем исследовании в 1-й группе болезни органов кровообращения явились причиной летального исхода у 14 (17,1%) больных. При этом у 6 (42,9%) из них они сочетались с инфильтративным и у 3 (21,5%) – с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. У 3 (21,5%)

больных с патологией сердечно-сосудистой системы туберкулез при жизни был диагностирован ошибочно. В 2 (14,3%) случаях клинически туберкулез был опровергнут; основной причиной смерти явился повторный инфаркт миокарда, что было подтверждено на вскрытии.

По данным коллектива авторов, среди причин смерти больных с ВИЧ-инфекцией наиболее часто (в 49,4% случаев) встречались хронические вирусные гепатиты в стадии цирроза [11]. Хорошо известно, что лица, страдающие алкоголизмом, заболевают туберкулезом в 4–6 раз чаще остального взрослого населения [12]; при этом на долю алкогользависимой патологии приходится 21% всех причин летальных исходов. В 1-й группе основной причиной смерти в 11 (13,4%) случаях явились хронический гепатит в стадии цирроза и хронический гепатит неуточненной этиологии. Этим пациентам в 7 (63,6%) случаях при жизни был поставлен диагноз туберкулеза: инфильтративного – 5 (71,5%), диссеминированного и цирротического – по 1 случаю. В 3 случаях (42,9% от всех диагнозов туберкулеза в данной группе) на вскрытии специфический процесс не был найден.

Диагностике легочного туберкулеза посвящено множество научных трудов, осуществляется обучение врачей на разных уровнях. И, несмотря на богатый опыт, в противотуберкулезный диспансер продолжают поступать пациенты, у которых диагноз туберкулеза не подтвержден. Это отражается как на лечении, так и на смертности пациентов. В нашем исследовании заболевания органов дыхания в виде ХОБЛ, фибринозно-гнойной пневмонии и идиопатического фиброзирующего альвеолита встречались у 6 (7,3%) пациентов 1-й

Таблица 2
Основные заболевания, послужившие причиной летального исхода в 1-й группе (n=82), за исключением случаев ЗНО, приведенных в табл. 1

Нозология	n (%)
Хроническая ишемическая болезнь сердца	5 (6,1)
Острый инфаркт миокарда	8 (9,8)
Диффузный кардиосклероз	1 (1,2)
Цирроз печени, в том числе алкогольный	6 (7,3)
Гепатит неуточненной этиологии	5 (6,1)
ХОБЛ	4 (4,9)
Идиопатический фиброзирующий альвеолит	1 (1,2)
Фибринозно-гнойная пневмония	1 (1,2)
Субтотальный смешанный панкреонекроз	2 (2,4)
Инфаркт/кровоизлияние в мозг	8 (9,8)
Хронический менингоэнцефалит неясной этиологии	1 (1,2)
Язва двенадцатиперстной кишки с прободением	1 (1,2)
Двусторонний подострый уретеропиелонефрит	1 (1,2)
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	2 (2,4)
Механическая асфиксия	1 (1,2)
ВИЧ-инфекция + гепатит	3 (3,7)
ВИЧ-инфекция + пневмония	6 (7,3)
ВИЧ-инфекция + токсоплазмоз	1 (1,2)
ВИЧ-инфекция + микобактериоз	1 (1,2)

группы. В 4 (66,6%) случаях туберкулез у этих пациентов не был подтвержден (при пневмонии, альвеолите, в 2 случаях ХОБЛ). У остальных (33,3%) подтвердился диагноз инфильтративного туберкулеза легких.

Верификация внелегочного туберкулеза, особенно туберкулеза менингита, наиболее сложна. Для его подтверждения необходимы данные лабораторной диагностики в сочетании с результатами клинического обследования [6]. У 3 (3,7%) пациентов 1-й группы в анамнезе был туберкулез органов дыхания (в 2 случаях – клиническое излечение) и при развитии менингеальной очаговой симптоматики эти данные были ошибочно расценены как прогрессирование (рецидив) туберкулеза. На аутопсии у этих пациентов туберкулез не был подтвержден.

ВИЧ-инфекция в сочетании с различными вторичными и оппортунистическими заболеваниями без туберкулеза как основной клинический диагноз выступила в 1-й группе в 11 (13,4%) случаях. Возраст умерших больных составил по *Me* 36,7 года, сроки пребывания в стационаре – 45,5 дня (от 3 до 110 дней). Наиболее длительно (110 дней) находился в стационаре пациент с ВИЧ-инфекцией и двусторонней деструктивной полисегментарной пневмонией, что вызывает больше вопросов, чем ответов. Данный факт подтверждает отсутствие качественных знаний о ранней диагностике туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных.

Таким образом, проведенный анализ показывает, насколько сложна диагностика туберкулеза, особенно у наиболее тяжелой категории больных, из-за состояния, наличия осложнений, схожих при ряде легочных заболеваний. У пациентов с терминальными стадиями ВИЧ-инфекции тяжесть состояния ввиду выраженной интоксикации не позволяет осуществить весь комплекс диагностических мероприятий. При этом именно отсутствие бактериовыделения при клинико-рентгенологической картине поражения легких должно заставить врача сомневаться в диагнозе туберкулеза. Наличие туберкулеза, в том числе с бактериовыделением, если имеют место форма туберкулеза или распространенность процесса, не соответствующие тяжести состояния больного, должно побудить фтизиатра продолжить диагностический поиск и использовать инвазивные методики, чтобы при жизни диагностировать патологию, которая может способствовать летальному исходу.

Литература

1. Фролова О.П., Новоселова О.А., Щукина И.В. и др. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации, выявление и профилактика в современных условиях // Вестн. Росс. гос. мед. университета. – 2013; 4: 44–8.

2. Лебедев В.П., Ларин Ф.И., Осинина А.А. и др. Анализ смертности ВИЧ-инфицированных в Краснодарском крае за 1996–2006 гг. // Инфекц. болезн. – 2007; 5 (4): 63–5.

3. Цинзерлинг В.А. ВИЧ-инфекция и туберкулез, проблемы клинико-морфологических сопоставлений // Мед. акад. журн. – 2013; 13 (4): 87–91.

4. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., Назарова О.И. и др. Основные клинические причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных в Омской области в 2012–2015 годах // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016; 8 (3): 59–64.

5. Волков В.С. Эндоскопические методы в дифференциальной диагностике туберкулеза и онкологических заболеваний органов дыхания // Военно-медицинский журнал. – 2012; 333 (3): 29–32.

6. Шевченко О.С., Матвеева С.Л. Туберкулезный менингит: возможен ли стандарт результативной диагностики? // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2001; 4 (1): 71–9.

7. Фролова О.П., Щукина О.В., Фролов Е.Г. и др. Анализ смертности от туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2014; 91 (7): 32–6.

8. Хазова Е.Ю., Иванова Н.А. Сложности диагностики и лечения больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом // Бюлл. мед. интернет-конф. – 2014; 4 (5): 813.

9. Лаушкина Ж.А., Филимонов П.Н. Гипердиагностика туберкулеза у больных со злокачественными новообразованиями легких // Туберкулез и болезни легких. – 2014; 5: 56–9.

10. Иванова З.А., Кошечкин В.А. Неинвазивная диагностика ишемической болезни сердца у больных туберкулезом легких // Вестн. РУДН (Сер. Медицина). – 2001; 3: 83–5.

11. Жолобов В.Е., Яковлев А.А., Щербак Н.Я. и др. Анализ летальных исходов в стационарах у больных с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге за 2008–2009 годы // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010; 2 (3): 109–12.

12. Суркова Л.К., Дюсьмикеева М.И., Артюшкевич В.С. и др. Туберкулез на фоне хронической алкогольной интоксикации: структура летальности, причины смерти и морфологические особенности // Туберкулез и болезни легких. – 2014; 92 (10): 38–42.

COMORBIDITIES AND REASONS OF DISCREPANCY BETWEEN DIAGNOSES IN TUBERCULOSIS DISPENSARY PATIENTS

*L. Puzyreva*¹, Candidate of Medical Sciences; *A. Mordyk*¹, MD; *S. Rudenko*², Candidate of Medical Sciences; *N. Rusanova*²; *V. Antropova*², *A. Pugachev*², Candidate of Medical Sciences

¹Omsk State Medical University

²Clinical Tuberculosis Dispensary Four, Omsk

The impact of HIV infection, tuberculosis, and other diseases on the causes of death was evaluated in tuberculosis dispensary patients (n = 591). In 29.3% of the patients, the cause of death was malignant neoplasms that were diagnosed in only half of the patients in their lifetime; lung cancer was most common (in 13.4% of cases). The cause of death was diseases of the circulatory system in 17.1% of the patients and chronic hepatitis in the stage of cirrhosis in 13.4%. In half of the patients with nontuberculous diseases of the respiratory system, the diagnosis of tuberculosis established during their lifetime was not confirmed at autopsy.

Key words: infectious diseases, HIV infection, tuberculosis, malignant neoplasms, causes of death, somatic pathology