

Белосов В.В., Сабитов А.У., Борзунов В.М., Шемякина Е.К., Веревицков В.К.

Значение уровня сывороточной лактатдегидрогеназы в дифференциальной диагностике пневмоний у ВИЧ-инфицированных на поздних стадиях заболевания

Кафедра инфекционных болезней и клинической иммунологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; МАУ ГКБ № 40, г. Екатеринбург

Belousov V.V., Sabitov A.U., Borzunov V.M., Shemyakina E.K., Verevshikov V.K.

Value of serum lactate dehydrogenase for differential diagnosis pneumonia in HIV-infected patients

Резюме

Сывороточный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) зачастую используется как диагностический критерий пневмоцистной пневмонии (ПП), при этом в литературе есть данные, свидетельствующие о низкой специфичности уровня ЛДГ [8]. Нами была предпринята попытка оценить значение сывороточного уровня ЛДГ в дифференциальной диагностике пневмоний у ВИЧ-инфицированных на поздних стадиях заболевания (4А и выше по классификации Покровского В.И.). В ходе исследования оценивался уровень ЛДГ, распространенность и этиология легочного повреждения у пациентов, умерших в течении 2011 года в инфекционном стационаре города Екатеринбурга. Полученные результаты выявили низкую специфичность уровня ЛДГ как критерия диагностики ПП. Активность сывороточной ЛДГ находилась в большей зависимости от обширности легочного повреждения, чем от этиологии пневмонии.

Ключевые слова: лактатдегидрогеназа, пневмоцистная пневмония, вич-инфекция

Summary

The serum level of lactate dehydrogenase (LDH) is often used as a diagnostic criterion for *Pneumocystis pneumonia* (PP), while in the literature there are no data indicating the specificity of LDH [8]. We have assessed the reasons for raising the level of LDH in HIV-infected in the later stages of the disease. The survey assesses the level of LDH, the prevalence and etiology of lung injury in patients who died during 2011 in an infectious diseases hospital in Yekaterinburg. The results showed a large dependence on the prevalence of LDH lung injury than on the etiology of the pathogen as well as to the conclusion of the low specificity of LDH diagnostic test with high sensitivity. The findings suggest that the inability to use the level of serum LDH as a sign of the PP.

Key words: lactate dehydrogenase, *Pneumocystis pneumonia*, HIV infection

Введение

В научной литературе недостаточно исследований, посвященных ранней дифференциальной диагностики пневмоний у ВИЧ-инфицированных пациентов [1,2]. Потребность в результатах подобных исследований определяется необходимостью разработки четких алгоритмов ранней этиологической диагностики пневмоний у людей с иммунодефицитами. Основной проблемой становится различная эпидемиологическая структура вторичных заболеваний в зависимости от региона [3], что делает исследования, проведенные на основе европейских данных, не информативными для специалистов из России. Известно, что, в отличие от стран Запада, на территории Российской Федерации сохраняется высокая распространенность туберкулеза [4], место которого в структуре вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных в последнее десятилетие сильно изменилось. Внедрение

высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и профилактических курсов ко-тримоксазола, привело к снижению распространенности бактериальных пневмоний и пневмоний, вызванных *Pneumocystis jiroveci* [5], в то же время это привело к увеличению доли туберкулеза, подобная тенденция отмечается в развивающихся странах [5].

С первого описанного случая ВИЧ-инфекции, легкие были самым частым органом мишенью оппортунистических инфекций. По материалам некоторых авторов 100% ВИЧ-инфицированных в течении жизни заболевали пневмониями [6]. Поражение нижних дыхательных путей встречается в группе ВИЧ-инфицированных в 25 раз чаще чем в популяции, 25% всех госпитализированных это пациенты с легочной инфекцией различной этиологии [7]. Ранняя дифференциальная диагностика легочных поражений у ВИЧ-инфицированных является неотъемле-

мым условием эффективного лечения, что обуславливает необходимость в простом, дешевом, легко выполняемом тесте, позволяющем поставить этиологический диагноз. Одним из таких методов является определение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови, который в пре-ВААРТ эру показал высокую чувствительность и специфичность для диагностики пневмоцистных пневмоний (ПП) [8]. Тем не менее, внедрение ВААРТ и профилактических курсов ко-тримоксазола, сильно изменило нозологическую структуру вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных, а значит и прогностическую значимость уровня ЛДГ как диагностического критерия ПП.

Лактатдегидрогеназа - это фермент, который обнаруживается во всех эукариотических клетках. Повышение концентрации внеклеточной фракции ЛДГ является, неспецифическим маркером клеточного и тканевого повреждения [8]. На заре эпидемии ВИЧ-инфекции было отмечено, что в группе ВИЧ-инфицированных повышение уровня ЛДГ ассоциируется со пневмониями, вызванными *Pneumocystis jirovecii* [8]. Учитывая простоту методики определения уровня ЛДГ и относительную дешевизну, было предпринято множество попыток определить значимость уровня ЛДГ в дифференциальной диагностике пневмоний. Существующие исследования противоречивы, часть из них свидетельствует о высокой чувствительности уровня ЛДГ для диагностики пневмоцистной пневмонии (ПП) [9], другие же указывают на неспецифичность данного показателя, и демонстрируют наличие повышенного уровня ЛДГ при легочном повреждении другой этиологии, таких как микобактериальные, грибковые и бактериальные пневмонии [8].

В данном исследовании нашей целью стало определение значения сывороточного уровня ЛДГ в дифференциальной диагностике пневмоний у ВИЧ-инфицированных на поздних стадиях заболевания (4А и выше по классификации Покровского В.И.), умерших от легочной патологии в 2011 году.

Материалы и методы

Для выполнения поставленных задач нами были оценены данные медицинских карт пациентов, умерших в течении 2011 года в инфекционном стационаре г. Екатеринбурга. Критериями включения было наличие у умершего подтвержденной ВИЧ-инфекции на поздних стадиях: 4В и выше по классификации В.И. Покровского. Обязательным являлось наличие легочного поражения, приведшее или способствовавшее летальному исходу. Верификация диагноза проводилась стандартными патологоанатомическими методиками. Пневмоцистная пневмония устанавливалась на основе патогномнической микроскопической картины в легких (облаковидные экссудаты в просвете альвеол). Критериями исключения была экстралегочная патология, которая самостоятельно могла привести к подъему уровня ЛДГ: заболевания крови, онкологические заболевания, декомпенсированная патология печени, патология почек.

Критериям включения соответствовали 36 пациентов, из них 90% были лица мужского пола. Средний возраст составил $29,4 \pm 4,16$ лет. Вскрытие, забор ау-

топсийного материала, проведение цитологического, гистологического, бактериологического исследования проводилась согласно приказу Минздрава России от 06 июня 2013, № № 354н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий».

Медиана койко-дня до развития осложнения, не совместимых с жизнью, составила $7,6 (2; 10)$ дней. Причинами летальных исходов (диаг. №1) были следующие нозологической формы: генерализованный туберкулез - 13(30%) человек, бактериальные пневмонии - 6(16%) человек, генерализованный криптококкоз с поражением легких - 4(11%) пациента, пневмоцистная пневмония - 3(8%), микст-инфекция - 8(23%) случаев (туберкулезной, бактериальной, пневмоцистной этиологии). Так же был зарегистрирован 1(3%) случай гибели от неинфекционной патологии.

Уровень ЛДГ определялся стандартной биохимической методикой на момент госпитализации с еженедельным контрольным исследованием. Повышенной признавалась активность ЛДГ выше 250U/L.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Параметрические данные представлены в виде математического среднего M и стандартного отклонения SD . Сравнение параметрических данных осуществлялось критерием Стьюдента. Непараметрические данные представлены в виде медианы и квартильного размаха (25%, 75%). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Повышение активности ЛДГ было зарегистрировано у 18(51,5%) пациентов.

Все пациенты с пневмоцистной пневмонией показали повышение уровня ЛДГ до 506 ± 232 U/L, при этом не все пациенты с повышенной активностью ЛДГ демонстрировали патоморфологические изменения, характерные для пневмоцистной пневмонии ($n=15$), что свидетельствует о высокой чувствительности уровня ЛДГ 100%, при низкой специфичности 18%.

В группе пациентов, умерших от бактериальной пневмонии ($n=6$), повышение уровня ЛДГ было зарегистрировано у 5(84%) человек. Средний уровень ЛДГ составил 433 ± 171 U/L. Не выявлено статистически значимых различий в уровне ЛДГ у пациентов с ПП и бактериальными пневмониями (при $p < 0,05$).

В группе пациентов с генерализованным туберкулезом ($n=13$) повышение уровня ЛДГ зарегистрировано у 5(38%) больных. Средний уровень ЛДГ составил $241,2 \pm 68$ U/L, выявлена статистически значимая разница в уровнях ЛДГ пациентов с генерализованным туберкулезом и ПП ($p < 0,05$).

В группе пациентов с генерализованным криптококкозом с поражением легких ($n=4$) повышение уровня ЛДГ зарегистрировано у 1(25%) пациента. Средний уровень ЛДГ составил $244,2 \pm 76$ U/L, статистически значимую разницу в уровнях ЛДГ пациентов с генерализованным криптококкозом и ПП на выявлено ($p < 0,05$).

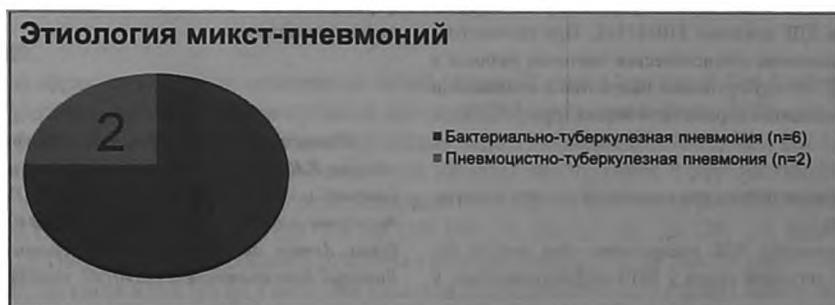
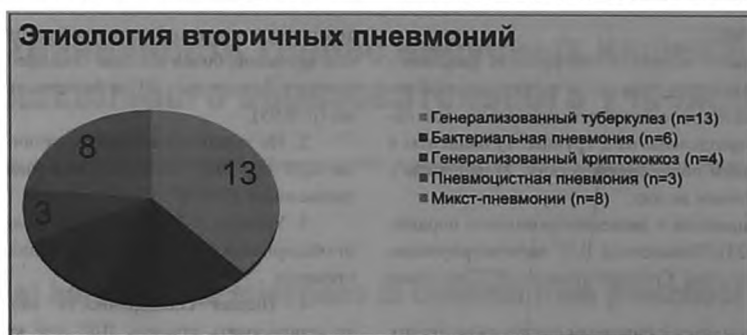


Таблица 1. Количество пациентов с нормальным и повышенным уровнем ЛДГ в зависимости от этиологии легочного повреждения (n-количество пациентов).

	Кол-во (n)	Норма ЛДГ (n)	Повышение ЛДГ (n)
Бактериальная пневмония	6	1	5
Генерализованный туберкулез	13	8	5
Генерализованный криптококкоз	4	3	1
Пневмоцистная пневмония	3	0	3
Микст-пневмония	8	5	3
Тромбоземболия	1	1	0

Таблица 2. Средние значения ЛДГ в этиологической группах

	Кол-во	Среднее значение ЛДГ
Бактериальная пневмония	6	433±171U/L
Генерализованный туберкулез	13	241,2±68U/L
Генерализованный криптококкоз	4	244,2±76U/L
Пневмоцистная пневмония	3	506±232U/L
Микст-пневмония	8	273±115U/L

В группе пациентов с микст-пневмониями (n=8) (диагр. №2) повышение уровня ЛДГ зарегистрировано у 3(37,5%) пациентов. Средний уровень ЛДГ составил 273±115U/L. Достоверной разницы между уровнем ЛДГ у больных микст-пневмониями и ПП не обнаружено (при

p<0,05). Значимой разницы в уровне ЛДГ в зависимости от этиологии микст-пневмонии не выявлено.

Один пациент, погибший от легочного повреждения неинфекционной природы (тромбоземболия мелких ветвей легочной артерии), так же демонстрировал повышение

уровня ЛДГ до 295U/L.

Ретроспективно оценивая обширность легочного повреждения на рентгенограммах и по результатам исследования патологоанатомического материала, все пациенты были подразделены на 2 группы: 1) пациенты с диссеминированным поражением легких, 2) пациенты с очаговым поражением легких.

В группе пациентов с диссеминированным поражением легких ($n=23$). Повышение ЛДГ зарегистрировано у 15 (73,9%) пациентов. Средний уровень ЛДГ составил 355 ± 147 U/L.

В группе пациентов с очаговым поражением легких ($n=12$). Повышение ЛДГ зарегистрировано у 1 (8%), средний уровень ЛДГ составил 210 ± 81 U/L. При сравнительно оценке выявлена статистическая значимая разница в уровнях ЛДГ между группами пациентов с очаговым и диссеминированным поражением легких (при $p < 0,05$).

Выводы

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Повышение ЛДГ наблюдается при любых повреждениях легочной ткани у ВИЧ-инфицированных, в

том числе и при неинфекционной патологии. Статистически значимое, более высокое повышение ЛДГ регистрируется у пациентов с ПП и бактериальными пневмониями ($p < 0,05$).

2. Не выявлено значимых отличий между уровнями ЛДГ при ПП, бактериальных пневмониях и микст-пневмониях. ($p < 0,05$).

3. Уровень ЛДГ находится в большей зависимости от обширности легочного повреждения, чем от этиологии процесса.

4. Низкая специфичность метода не позволяет использовать уровень ЛДГ как критерий для дифференциальной диагностики пневмоний у ВИЧ-инфицированных.■

Белоусов В.В., Сабитов А.У., Борзунов В.М., Шелякина Е.К. Вережников В.К., Кафедра инфекционных болезней и клинической иммунологии ГБОУ ВПО УГМУ Росздрава расположенная на базе ГКБ№40 г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Белоусов Виталий Витальевич, 89221590747, vitalb@icloud.com

Литература:

- Benito N, Racy A, Moreno A, et al. Pulmonary infiltrates in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy in Spain. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 27: 35-43.
- Васильева Т.Е., Литвинова Н.Г., Шахгильдян В.И. и соавт. Легочная патология у больных ВИЧ-инфекцией // *Терапевтический архив.* 2007.- т11.- с. 31-35.
- Daley CL, Mugusi F, Chen LL, et al. Pulmonary complications of HIV infection in Dar es Salaam, Tanzania. Role of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 105-10.
- Ермак Т.Н. Опортунистические (вторичные) заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации; структура, клиническая диагностика, лечение. Часть 1. Туберкулез и пневмоцистная пневмония // *Фарматека* 2010,- т 4.- с.52-56.
- Serraino D, Puro V, Boumis E, et al. Epidemiological aspects of major opportunistic infections of the respiratory tract in persons with AIDS: Europe, 1993-2000. *AIDS* 2003; 17: 2109-16.
- Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, et al. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS* 2000; 14: 69-74.
- Miller R. HIV-associated respiratory diseases. *Lancet.* 1996; 348: 307-12.
- Butt AA, Michaels S, Kissinger P. The association of serum lactate dehydrogenase level with selected opportunistic infections and HIV progression. *Int J Infect Dis* 2002; 6: 178-81
- Pincus MR, Zimmerman HJ, Henry JB. Clinical enzymology. In: Henry JB, ed. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods.* Philadelphia: WB Saunders, 1991; 250-84