

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ СПОНДИЛИТ У ВЗРОСЛЫХ (КЛИНИКО-ЛУЧЕВЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ)

Н. А. СОВЕТОВА, Г. Ю. ВАСИЛЬЕВА, Н. С. СОЛОВЬЕВА, В. Ю. ЖУРАВЛЕВ, И. А. БАУЛИН

TUBERCULOUS SPONDYLITIS IN ADULTS: CLINICAL AND RADIOGRAPHIC MANIFESTATIONS

N. A. SOVETOVA, G. YU. VASILYEVA, N. S. SOLOVYEVA, V. YU. ZHURAVLEV, I. A. BAULIN

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Проанализированы клинико-лучевые проявления туберкулезного спондилита, возникшего в зрелом возрасте у 107 пациентов. В условиях лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) распространенность и степень костной деструкции позвоночника, масштабы абсцедирования, частота неврологических расстройств превышают показатели в группе с лекарственной чувствительностью МБТ, однако достоверное различие касается только вовлечения в деструкцию дуг позвонков. Структура и активность туберкулезного процесса в легких, доля бактериовыделителей в условиях лекарственной устойчивости МБТ достоверно превышают аналогичные показатели в условиях лекарственной чувствительности. Все больные оперированы, гистологическое подтверждение диагноза – 100%, культура МБТ в послеоперационном материале – 72,9%, ПЦР положительна в 98,9% случаев. Лекарственная устойчивость по бактериологическим и молекулярно-генетическим данным: множественная – у 73,4% больных, полирезистентная – у 17,3%, монорезистентная – у 9,3%.

Ключевые слова: туберкулез, костно-суставной туберкулез у взрослых, туберкулезный спондилит, клинико-лучевые проявления, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза.

The clinical and radiographic manifestations of maturity-onset tuberculous spondylitis were analyzed in 107 patients. If *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) is drug resistant, the extent and degree of spinal bone destruction, the extent of abscess formation, and the rate of neurological disorders are greater than those in the MBT drug sensitivity group; however, the significant difference concerns only the involvement of vertebral arches in destruction. The pattern and activity of a tuberculous process in the lung and the proportion of bacteria-excreting persons with drug resistance in MBT significantly exceed those with drug sensitivity. All the patients were operated on; the diagnosis was histologically verified in 100% of cases; the postoperative specimens exhibited MBT culture in 72.9%; the polymerase chain reaction was positive in 98.9%. Bacteriological and molecular genetic studies established multiple drug resistance in 73.4%, polyresistance in 17.3%, and mono-resistance in 9.3%.

Key words: tuberculosis; osteoarticular tuberculosis in adults, tuberculous spondylitis, clinical and radiographic manifestations, drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*.

К концу первого десятилетия XXI в. эпидемиологическая обстановка по туберкулезу сохранила свою напряженность. Отмечается увеличение заболеваемости туберкулезом легких (ТЛ), достоверность статистических показателей вызывает определенные сомнения [6, 7]. Констатируется широкое распространение штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ), преимущественно вида множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) [7]. Первичная лекарственная устойчивость уже в 2005-2007 гг. выявлена у каждого третьего больного с впервые выявленным ТЛ [1]. В этих условиях первичное инфицирование или суперинфекция могут осуществляться штаммами МБТ, устойчивыми к основным противотуберкулезным препаратам. Ситуация с внелегочным туберкулезом (ВЛТ) принципиально не отличается от таковой с ТЛ. Несоответствие между динамикой показателей заболеваемости ТЛ и ВЛТ обусловлено недостатками диагностики и несовершенством регистрации этих больных [2-4, 7]. Число сочетанных (генерализованных) процессов, а priori

подразумевающих наличие ВЛТ, в последние годы увеличилось в разных регионах до 25,9-33,4% [3,7]. На фоне поздней диагностики ВЛТ костно-суставной туберкулез остается одной из его наиболее типичных локализаций с превалированием туберкулезного спондилита, впервые возникшего у лиц зрелого возраста [2, 3].

Цель исследования: изучить современные особенности клинико-лучевых проявлений туберкулезного спондилита, впервые возникшего у лиц зрелого возраста, в том числе в условиях генерализации инфекции и лекарственной устойчивости МБТ, сравнить современные данные с наблюдениями десятилетней давности [5].

Материалы и методы

Проанализированы данные о 107 пациентах, оперированных в СПб НИИФ в 2007-2009 гг., частично в 2010 г. по поводу туберкулезного спондилита. Критериями включения служили патоморфологическое подтверждение диагноза по данным

исследования операционного материала (100%) и комплексное подтверждение диагноза по данным бактериологических (культура МБТ) и/или молекулярно-генетических методов. Посев операционного (пункционного) материала, а также мокроты, мочи и ликвора осуществляли на плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена и Финна-П, а также на жидкие питательные среды с применением автоматизированной системы Bactek MGIT 960. Спектр лекарственной чувствительности выделенных культур определяли с помощью метода абсолютных концентраций на плотных средах и на системе Bactek MGIT 960. Молекулярно-генетические методы использованы у 92 больных при исследовании послеоперационного материала. Выделение ДНК и амплификацию нуклеотидной последовательности IS6110 – маркера микобактерий туберкулезного комплекса (*Mycobacterium tuberculosis complex*) проводили с использованием тест-системы НПО «ДНК-технология» (Россия) методом ПЦР в режиме реального времени (РТ-ПЦР) на анализаторе iCycler iQ5, BioRad (США). Для ускоренного выявления МЛУ возбудителя туберкулеза непосредственно в операционном материале использовали биологические микрочипы. «ТБ-БИОЧИП» ИМБ РАН позволяет идентифицировать присутствие в образце последовательности IS6110 и одновременно выявить ассоциированные с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам мутации в генах *rpoB* (у рифампицин-устойчивых штаммов), *katG*, *inhA* и межрегуляторной области генов *ahpC-oxvR* 9 (у изониазид-устойчивых штаммов).

В обследовании больных использовали комплекс лучевых методов, включавший рентгено-томографию, СКТ позвоночника и легких, МРТ позвоночника или контрастную миелотомографию. Оцениваемыми критериями явились возраст больных, длительность заболевания, характер сопутствующего легочного процесса и особенности вертебральных поражений – распространенность, наличие абсцессов и т. д. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 с использованием критерия χ^2 . Значимыми считали различия при доверительном интервале, равном 95% ($p < 0,05$).

На основании данных о лекарственной чувствительности МБТ сформированы две группы пациентов, между которыми проведено сравнение: 1-я группа – 75 человек, из операционного материала которых выделены МБТ с доказанной лекарственной устойчивостью; 2-я группа – 32 пациента с туберкулезным спондилитом, вызванным МБТ, чувствительными ко всем тестируемым лекарственным препаратам. Двукратное преобладание больных туберкулезным спондилитом с лекарственной устойчивостью МБТ к противотуберкулезным

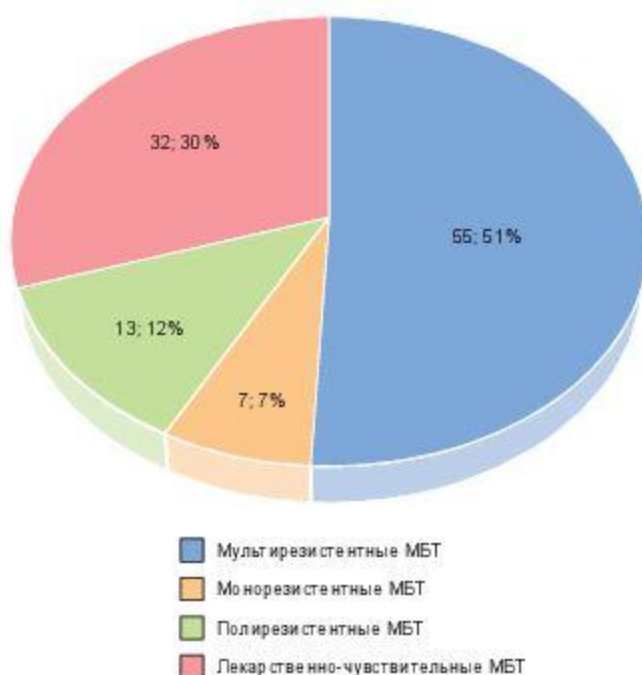


Рис. Структура лекарственной чувствительности у всех обследованных больных

препаратам соответствует современной эпидемической ситуации. Анализ идентифицированной у 75 больных лекарственной устойчивости культур МБТ показал их следующее соотношение: мультirezистентные МБТ (МЛУ): полирезистентные МБТ : монорезистентные МБТ = 55 : 13 : 7 (73,4; 17,3; 9,3%) (рис.).

Характеристика групп. В 1-й группе преобладали мужчины (77,3%) в возрасте 18-65 лет, из них 77,3% моложе 40 лет, 22,7% – старше 40 лет. Давность спондилита (по документам) в пределах 1-2 лет была у 56 больных (74,7%), от 2 до 6 лет – у 19 (25,3%). Культура МБТ выделена из послеоперационного материала у 77,4% больных, ПЦР выполнена у 60 больных с подтверждением туберкулеза во всех случаях. ТЛ констатирован у 63 (84%) пациентов группы, был представлен туберкулезом ВГЛУ у 7,9% больных, диссеминированным туберкулезом – у 28,6%, очаговым – у 15,9%, инфильтративным – у 20,6%, фиброзно-кавернозным – у 15,9%, туберкулемы – у 3,2% (2 случая), плевриты и эмпиемы – у 7,9%. К моменту поступления в институт процесс в легких был активным у 73% больных: находился в фазе инфильтрации в 14,3% случаев, инфильтрации и распада (включая фиброзно-кавернозный) – в 50,8%. Текущие плевриты, эмпиемы были у 7,9% пациентов. Бактериовыделение (культура МБТ) констатировано в 49,2% случаев (табл. 1). У 27% больных туберкулезный процесс в легких находился в фазах рассасывания, уплотнения, обызвествления. К моменту диагностики спондилита у лиц 18-25 лет давность ТЛ (первичный комплекс, туберкулез ВГЛУ, плеврит) составляла от одного до двух с половиной лет. В остальных случаях – основном 2-4

Туберкулез легких и другие локализации ВЛТ у больных туберкулезным спондилитом

№	Признаки	Лекарственно-устойчивые МБТ, n = 75		Лекарственно-чувствительные МБТ, n = 32		Достоверность различия
		n	%	n	%	
1	Больные туберкулезом легких:	n = 63	84%	n = 27	84,3%	$p = 0,8101$ $\chi^2 = 0,058$
1.1	Фазы инфильтрации	9	14,3%	5	18,5%	$p = 0,848$ $\chi^2 = 0,036$
1.2	Фазы инфильтрации и распада; ФКТ	32	50,8%	2	7,4%	$p = 0,0005$ $\chi^2 = 12,093$
1.3	Текущие плевриты, эмпиемы	5	7,9%	0	0	
1.4	Бактериовыделение	31	49,2%	2	7,4%	$p = 0,0004$ $\chi^2 = 12,47$
2	Рассасывание, уплотнение, обызвествление, включая ВГЛУ (не активные)	17	27%	20	74,1%	$p = 0,0001$ $\chi^2 = 14,021$
3	ВЛТ других локализаций	19	25,3%	8	25%	$p = 0,836$ $\chi^2 = 0,043$

года. У 18 человек, заболевших ТЛ в 1996-2001 гг. в возрасте 22-45 лет, длительность его рецидивирующего течения составляла 6-11 лет, интервал между выявлением ТЛ и спондилита – от 2 до 7 лет. В 14 (18,6%) случаях ТЛ диагностирован одновременно со спондилитом или после него. Из 11 больных без лучевых признаков ТЛ в части случаев имелись сведения о плевритах в анамнезе. ВЛТ других локализаций (урогенитальный, костно-суставной) был у 19 (25,3%) человек, культура МБТ выделена у 7. Большинство больных 1-й группы до поступления в институт получали противотуберкулезную терапию (ПТТ): треть из них – до 6 мес., большинство – 12-15 мес. При хроническом реци-

дивирующем течении процесса в легких ПТТ продолжалась несколько лет прерывистыми курсами. Из больных 1-й группы 92% были инвалидами 2-3-й степени, у 24% имелись гепатиты В и С, 10,7% – больные ВИЧ-инфекцией, 18,7% находились в местах лишения свободы.

Спондилит в 1-й группе (табл. 2) был представлен ограниченными формами у 36 (48%) больных, распространенными – у 39 (52%). Преобладали поражения грудного и груднопоясничного отделов позвоночника (68%). Процесс, во всех случаях активный, проявлялся глубокой контактной деструкцией от 2 до 9 позвонков в одной или нескольких

Таблица 2

Клинико-лучевые проявления туберкулезного спондилита у больных с лекарственной устойчивостью и лекарственной чувствительностью МБТ

Признаки	Лекарственно-устойчивые, n = 75		Лекарственно-чувствительные, n = 32		Вся группа, n = 107	
	n	%	n	%	n	%
1. Ограниченные спондилиты	36	48%	18	56,2%	54	50,5%
2. Распространенные спондилиты	39	52%	14	43,7%	53	49,5%
3. Деструкция тел позвонков субтотальная	30	40%	12	37,5%	42	39,2%
4. Деструкция дуг	28*	37,3%	5*	15,6%	33	30,8%
5. Секвестрация позвонков	65	86,7%	23	71,8%	88	82,7%
6. Кифозы	30	40%	12	37,5%	42	39,2%
7. Паравертебральные абсцессы	71	94,7%	31	96,9%	102	95,3%
8. Переход абсцессов в другие зоны	20	26,7%	4	12,5%	24	22,4%
9. Эпидуральные абсцессы	52	69,3%	16	50%	68	63,5%
10. Паралезы, параличи	28	37,4%	10	31,2%	38	35,5%
11. Культура МБТ - п/оп материал	58	77,4%	20	62,5%	78	72,9%
12. ПЦР - п/оп материал	60	100%	31	96,9%	92	98,9%

Примечание: * - $p = 0,04$, $\chi^2 = 3,99$

локализациях. В 40% случаев часть позвонков была разрушена субтотально, с формированием кифотической деформации. В 37,3% случаев процесс распространялся на дуги позвонков. Разрушение позвонков сопровождалось образованием секвестров в 86,7% случаев. Паравerteбральные абсцессы были у 94,7% больных, интенсивность гранулематозного процесса обуславливала их продвижение в соседние анатомические зоны – забрюшинное пространство, малый таз и др. В 11 случаях гранулема прорастала в плевральную полость, в легкие – с формированием эмпиемы, бронхиальных свищей. Эпидуральные абсцессы выявлялись в 69,3% случаев, спинальные расстройства (нижние спастические парализы, паралигии) имели более трети пациентов (37,4%). Спондилит у больных 1-й группы, как правило, диагностировался поздно, на фоне выраженных осложнений, в 19 случаях – при неврологических расстройствах, степень выраженности разрушений вызывала сомнения в достоверности документированной давности заболевания. Поступление на хирургическое лечение чаще происходило в пределах первого года после выявления процесса, но были случаи длительной ПТТ (до 19-24 мес.) и ошибочной диагностики от полтора до четырех лет.

Во 2-й группе преобладали женщины (62,5%). Возраст больных – от 25 до 74 лет (до 40 лет – 40,6%, старше 40 лет – 59,4%). Давность спондилита по документам – в пределах 4-8 мес. у 46,9% больных, большинство из них не получали ПТТ, или получали в течение короткого времени. Давность процесса от полтора до трех лет была у 50% больных, в одном случае – 6 лет. В 9 случаях диагноз поставлен на фоне спинальных расстройств. Проявления ТЛ констатированы у 27 (84,4%) больных (табл. 1), у 20 из них (74,1%) к моменту поступления в институт процесс (туберкулез ВГЛУ, очаговый, диссеминированный, инфильтративный) находился в фазе рассасывания, уплотнения, обызвествления. Отмечали остаточные проявления плевритов. Легочный процесс был активным и находился в фазе инфильтрации в 5 случаях, инфильтрации и распада – в 2, бактериовыделение (культура МБТ) констатировано у двух больных. Таким образом, у 74% больных этой группы имела место умеренная активность процесса в легких, отсутствие таковой или проявления последствий перенесенного процесса.

По данным статистического анализа, у больных с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ (2-я группа) активные формы ТЛ и бактериовыделение встречались достоверно реже, чем у больных с лекарственной устойчивостью МБТ (табл. 1). ВЛТ других локализаций (костно-суставной, почек) был у 6 (25%) больных, как и в 1-й группе, культура МБТ выделена в 4

случаях. Сопутствующие гепатиты С или В были у 3 больных, в местах лишения свободы находился один больной.

Во 2-й группе спондилит с вовлечением от 1 до 6 позвонков в 18 случаях был представлен ограниченными поражениями, в 14 – распространенными. Глубокая контактная деструкция наблюдалась у 62,5% больных, субтотальная – встречалась в 37,5% случаев. Секвестры формировались у 71,3% (23) больных, дуги позвонков были вовлечены в деструкцию в 15,6% случаев. Паравerteбральные абсцессы имелись в 96,9% случаев, эпидуральные – у 50% больных, глубокие неврологические расстройства – у 31,2%. Культура МБТ из послеоперационного материала получена у 62,5% больных, ПЦР МБТ – у 96,9%.

Данные, характеризующие особенности клинико-лучевых проявлений туберкулезного спондилита (табл. 2), и возраст больных свидетельствуют, что по большинству оцениваемых признаков в сравниваемых группах достоверных различий не выявляется, их наличие статистически доказано только в отношении возрастного состава ($p = 0,0005$, $\chi^2 = 11,94$) и вовлечения в деструкцию структур задней позвоночной колонны. Существенные различия отмечены в отношении агрессивности распространения абсцессов в соседние с позвоночником анатомические области.

Заключение

Полученные данные позволяют полагать, что спондилит, впервые возникший у лиц 17-25 лет в обеих группах, является проявлением диссеминации первичного туберкулеза с его последующим хроническим течением. Такую возможность определяет достаточно небольшой интервал между выявлением первичных форм активного легочного процесса и спондилита, в большинстве этих случаев не превышающий 1-2 лет, при этом первичное инфицирование возможно лекарственно-устойчивыми МБТ. У лиц других возрастов 1-й группы при интервале между ТЛ и спондилитом в 2-3 года вероятно их развитие на одной волне диссеминации в результате эндогенной реактивации или суперинфекции лекарственно-устойчивыми МБТ. При развитии спондилита на фоне хронически текущего ТЛ, иногда с интервалом 5-7 лет, лекарственная устойчивость МБТ может обуславливаться длительной и прерывистой ПТТ. В группе поражений, вызванных лекарственно-чувствительными МБТ, превалирование старших возрастов, легочной патологии без признаков активности свидетельствует в пользу преобладания эндогенной реактивации, как причины развития спондилита, с первичным инфицированием в прошлом лекарственно-чувствительными штаммами МБТ. Сохранению лекарственной чувствительности МБТ в ряде случаев могла способствовать краткость

ПГТ. Достоверных различий в проявлениях патологии позвоночника в условиях лекарственной устойчивости и лекарственной чувствительности МБТ, за исключением вовлечения в процесс дуг позвонков, на нашем материале не выявлено. Достоверно различаются проявления ТЛ с выраженной тяжестью процесса в условиях лекарственной устойчивости МБТ. Обращает внимание высокий уровень социального неблагополучия пациентов 1-й группы сравнительно со 2-й группой.

Сопоставление полученных данных с аналогичным анализом материала 1997-1999 гг. [5] не выявляет принципиальных различий в проявлениях туберкулезного спондилита, возникшего у лиц зрелого возраста, за исключением некоторого увеличения в его структуре доли распространенных форм (с 38,8 до 49,5%). Вместе с тем за прошедшие годы выросла частота сопутствующего ТЛ (с 37,9 до 84%), в том числе с бактериовыделением (с 18 до 36,6%). Вопросы лекарственной устойчивости МБТ в тот период мы не анализировали.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зиновьев И. П., Эсаулова Н. А., Новиков В. Г. и др. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных с впервые выявленным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2009. – № 4. – С. 37-39.
2. Картавых А. А., Борисов С. Е., Матвеева М. В. и др. Туберкулез внелегочных локализаций по данным персональных

регистров впервые выявленных больных // Туб. – 2009. – № 10. – С. 17-26.

3. Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В., Ковешникова Е. Ю. и др. Новые тенденции по туберкулезу экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке // Туб. – 2009. – № 10. – С. 27-31.

4. Левашев Ю. Н., Мушкин А. Ю., Гришко А. Н. Внелегочный туберкулез в России: официальная статистика и реальность // Пробл. туб. – 2006. – № 11. – С. 3-6.

5. Советова Н. А., Олейник В. В., Митусова Г. М. и др. Клинико-рентгенологические проявления туберкулезного спондилита взрослых // Пробл. туб. – 2001. – № 4. – С. 9-11.

6. Цибикова Э. Б., Соп И. М. Оценка достоверности показателя заболеваемости туберкулезом легких // Туб. – 2010. – № 4. – С. 57-63.

7. Шилова М. В. Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. // Туб. – 2010. – № 5. – С. 14-21.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Советова Нина Александровна

ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России,

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории лучевых методов исследования.

191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

E-mail: sovetova-na@mail.ru

Поступила 16.09.2013