

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ПОДРОСТКОВ

М. В. ПАВЛОВА, А. А. СТАРШИНОВА, Н. В. САПОЖНИКОВА, И. В. ЧЕРНОХАЕВА, В. Ю. ЖУРАВЛЕВ

DIAGNOSIS AND CLINICAL AND X-RAY CHARACTERISTICS OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN ADOLESCENTS

M. V. PAVLOVA, A. A. STARSHINOVA, N. V. SAPOZHNIKOVA, I. V. CHERNOKHAIEVA, V. YU. ZHURAVLEV

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

В статье представлены клинико-рентгенологические особенности и возможности современных методов в диагностике туберкулеза органов дыхания у подростков. Основным методом выявления туберкулеза у подростков по-прежнему является флюорографическое обследование. Применение пробы с диаскин-тестом в диагностике туберкулезной инфекции у подростков подтвердило его высокую информативность. В 96,7% случаев проба была положительной у больных туберкулезом, в 29,2% случаев позволила выявить латентное течение туберкулезной инфекции. В структуре клинических форм преобладает вторичный туберкулез – инфильтративные формы, в том числе с бактериовыделением, большинство – с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) – 64,3%. Ускоренные методы определения лекарственной устойчивости МБТ у ряда больных позволяют выявить МЛУ МБТ в ранние сроки, что дает возможность в этих случаях своевременно корректировать противотуберкулезную терапию. Туберкулез легких с МЛУ МБТ отличается выраженной клинической симптоматикой и деструктивными полисегментарными поражениями легких.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, множественная лекарственная устойчивость, микобактерии туберкулеза.

The paper gives the clinical and X-ray characteristics and possibilities of modern techniques in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in adolescents. Fluorography is the basic method used as usual to detect tuberculosis in adolescents. The use of diaskintest in the diagnosis of tuberculosis infection in adolescents has reinforced its high informative value. The test was positive in 96.7% of the patients with tuberculosis and could reveal dormant tuberculosis infection in 29.2% of the cases. In the patterns of its clinical forms, there is a preponderance of secondary tuberculosis (infiltrative forms, including those with bacterial excretion); most (64.3%) cases show multidrug resistance (MDR) in *Mycobacterium tuberculosis* (MBT). Accelerated methods for determining MBT resistance in a number of patients can reveal MDR in MBT in early periods, which allows antituberculosis therapy to be timely corrected. Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis is characterized by severe clinical symptoms and multisegmental destruction in the lung.

Key words: pulmonary tuberculosis, multidrug resistance, *Mycobacterium tuberculosis*.

На показатели заболеваемости туберкулезом у подростков прежде всего оказывают влияние распространённость туберкулеза и число больных-бактериовыделителей [1, 3, 5, 6, 9]. Большое значение имеют качество специфической профилактики, а также внедрение эффективных методов раннего выявления туберкулеза, высокая информативность которых была доказана как в отечественных, так и в зарубежных исследованиях [2, 7, 8, 11-14]. К подростковому возрасту относят лиц в возрасте от 15 до 17 лет. Биологический возраст у подростков: девушек – с 12 лет, мальчиков – с 15 лет [4]. Подростки в силу анатомо-физиологических особенностей, связанных с гормональной перестройкой организма, являются группой риска по заболеванию как в общей патологии, так и во фтизиатрии.

В 2012 г. показатель заболеваемости туберкулезом подростков составил в России 32,1 на 100 тыс. человек этой группы населения, в г. Санкт-Петербурге и в Северо-Западном федеральном округе – 21,8 и 26,8 на 100 тыс. подросткового населения соответственно. Клиническая структура заболевших в г. Санкт-Петербурге представлена как первичными, так и вторичными формами туберкулеза.

Цель исследования: оценить значимость новых методов диагностики туберкулеза у лиц подросткового возраста и представить их клинико-рентгенологическую характеристику туберкулеза.

Материалы и методы

В консультативно-диагностическом центре и отделении терапии туберкулеза легких ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России с 2011 по 2013 г. обследовано 112 подростков с подозрением на туберкулез. Для диагностики в стационаре провели комплексное обследование (проба Манту с 2 ТЕ и обзорная рентгенограмма), выполнили пробу с диаскин-тестом (ООО «Генериум») и спиральную компьютерную томографию грудной клетки (спиральный компьютерный томограф с многорядным детектором «Aquilion-32» Toshiba Medical Systems Corporation, Japan). Бактериологические исследования промывных вод бронхов и мокроты включали: люминесцентную бактериоскопию, посев диагностического материала на плотную питательную среду Левенштейна – Йенсена, посев на жидкую питательную среду с использованием автоматизированной

системы Вастес MGIT 960. Определение ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) проводили с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. При проведении ПЦР-диагностики ДНК выделяли с использованием системы «Амплитуб-РВ» и амплификации нуклеотидной последовательности IS6110 – маркера микобактерий туберкулезного комплекса с применением тест-системы ЗАО «Синтол» (Россия), «Амплитуб-РВ-Скрин» методом ПЦР в режиме реального времени на анализаторе iCycler iQ5, BioRad (США).

Статистическую обработку материала выполняли с использованием программы Microsoft Office Excel 2007, Statistica 8. Количественные данные оценивали в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Степень связи между изучаемыми признаками определяли с помощью коэффициента корреляции по формуле Пирсона (r) для количественных данных. Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Произвели расчет показателей диагностической ценности: диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), диагностической эффективности (ДЭ).

На основании комплексного обследования у 48 (42,8%) пациентов диагноз не нашел подтверждения (I группа), у 64 (57,2%) – выявлен туберкулез органов дыхания (II группа).

Результаты и обсуждение

В I группе ($n = 48$) результат пробы с диаскин-тестом был отрицательным достоверно чаще по сравнению с результатами II группы (70,8% против 3,2% случаев, что $p > 0,001$, $\chi^2 = 34,01$) (рис. 1).

У всех пациентов с отрицательной чувствительностью к диаскин-тесту ($n = 34$) рентгенологическое обследование не выявило патологии со стороны легочной ткани и лимфоузлов средостения. По динамике туберкулиновых проб у этих пациентов установлено инфицирование МБТ с прошлых лет с нормергической чувствительностью к туберкулину ($m = 12,3 \pm 4,5$ мм). Пациенты этой группы не нуждались в проведении профилактических мероприятий, в том числе превентивном лечении.

Проба с диаскин-тестом была положительной в 29,2% (14) случаев. Всем пациентам были проведены компьютерная томография грудной клетки и молекулярно-генетическое исследование мокроты для определения ДНК МБТ методом ПЦР. По результа-

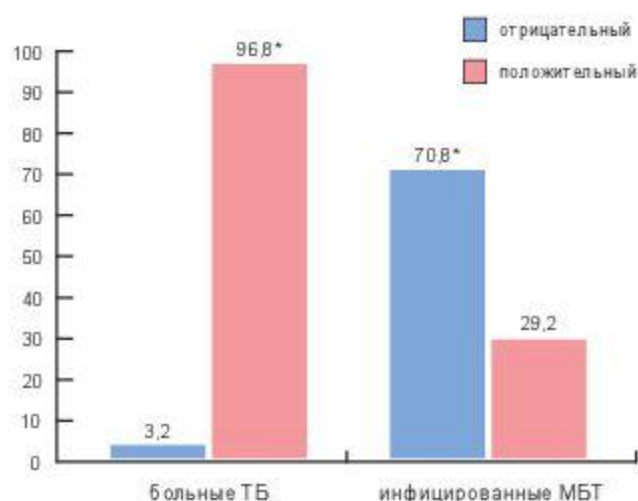


Рис. 1. Результаты пробы с диаскин-тестом у 112 подростков

там обследования констатировано инфицирование МБТ с признаками активности туберкулезной инфекции. Наличие симптомов интоксикации (потливость, субфебрильная температура, повышенная утомляемость, снижение массы тела) при положительном результате пробы с диаскин-тестом на фоне отсутствия рентгенологических изменений потребовало назначения превентивного курса терапии.

Во II группе ($n = 64$) как в целом по г. Санкт-Петербургу (76,5%), так и в клинике преобладали вторичные формы туберкулеза (95,3%).

Основной метод выявления туберкулеза у пациентов – флюорографическое обследование – 64,8%, а также по контакту с больным туберкулезом – 20,4%, при обращении в поликлинику с жалобами – 12,4%, по туберкулинодиагностике со средней чувствительностью к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ ($m = 15,7 \pm 3,2$ мм) – 2,4% пациентов. Проба с диаскин-тестом была положительной в 96,8% (62) случаев, что достоверно чаще по сравнению с I группой (29,2%). Расчет диагностической значимости пробы с диаскин-тестом показал его высокую информативность (ДЧ – 96,7; ДС – 70,8; ДЭ – 83,8).

При поступлении в стационар у пациентов отмечались симптомы интоксикации и локальные проявления болезни.

Выраженность симптомов интоксикации была различна по степени тяжести у 54 (84,3%) больных: выраженные проявления – в 24,1% (13) случаев, умеренные – в 37,1% (20), незначительные – 38,8% (21) случаев (табл.).

Таблица

Выраженность интоксикационного синдрома у пациентов с туберкулезом органов дыхания

Число больных	Выраженность интоксикационного синдрома						Симптомы интоксикации отсутствуют	
	выраженный		умеренно выраженный		незначительно выраженный			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
64	13	24,1	20	37,1	21	38,8	10	15,6

Ведущими жалобами были слабость, утомляемость, снижение массы тела, кашель, в том числе с мокротой, одышка при физической нагрузке, боли в области грудной клетки, кровохарканье, лихорадка: субфебрильная температура выявлена у 24 (44,4%) больных, у 13 (24,1%) пациентов – жалобы на фебрильную температуру, резкую слабость, ночные поты и ознобы.

По лабораторным данным у 42 (65,6%) больных установлены различные гематологические нарушения, в том числе: повышение СОЭ более 31 мм/ч – у 16 (38,0%); лейкоцитоз свыше 10×10^9 – у 8 (19,0%), палочкоядерный сдвиг (более 6) – у 27 (64,2%) больных. Лимфопения менее 15% отмечена у 18 (42,8%) пациентов.

Рентгенологически отмечалось преобладание односторонних поражений и экссудативного типа тканевой реакции (82,8%; 53). У больных с ограниченными процессами определялись одиночные или множественные, преимущественно казеозные фокусы диаметром до 2-4 см, нередко с деструкцией легочной ткани. Распространенные формы инфильтративного туберкулеза характеризовались поражениями типа лобитов (39,0%; 25) и полисегментарными процессами (45,3%; 29).

При использовании компьютерной томографии дополнительную информацию получили о 96,6% пациентов: у 43,6% (28) выявили деструктивные изменения в легочной ткани, которые не определялись на обзорной рентгенограмме, у 5,7% пациентов были дополнительно диагностированы увеличенные лимфатические узлы средостения, у остальных – очаговые изменения близлежащих сегментов. По протяженности поражения легкого у большинства больных выявлены полисегментарные (более 3 сегментов) и долевыми процессами – 57 (89,1%). У 7 (10,9%) больных выявлялись моно- и бисегментарные поражения как с наличием сформированных полостей, так и с деструкцией в легочной ткани (73,0%). Очаги отсева в окружающую легочную ткань и противоположное легкое регистрировались в 65,9% случаев, в 85,1% выявлен казеозно-экссудативный компонент воспаления.

Таким образом, инфильтративный туберкулез легких диагностирован в 79,7% (51) случаев, диссеминированный туберкулез – в 5,7% (3), у 4 человек (6,2%) – очаговый туберкулез легких, в единичных случаях – казеозная пневмония (1) и фиброзно-кавернозный туберкулез легких (2). Распад легочной ткани выявлен в 73,4% (47) случаев, его обнаружили у $1/3$ пациентов с обсеменением в близлежащие сегменты и противоположное легкое. Первичный туберкулезный комплекс выявлен только в 5,7% (3) случаев.

Внедрение в клинику новых медицинских технологий, таких как ПЦР, для определения ДНК МБТ, а также ускоренных методов определения мутаций МБТ, позволило бы в короткие сроки (4-5 дней) иметь данные о лекарственной чув-

ствительности к основным, наиболее активным противотуберкулезным препаратам (H и R). Молекулярно-генетические методы исследования выполнены у всех пациентов ($n = 64$). Для ускоренного выявления множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя туберкулеза непосредственно в респираторном материале использовали тест-систему «ТБ-БИОЧИП». Исследовали 64 образца мокроты или промывных вод бронхов.

С помощью ПЦР получена ДНК МБТ из 28 образцов. Тест на лекарственную чувствительность МБТ определяли культуральным методом абсолютных концентраций и с помощью биочипов. Лекарственная устойчивость МБТ методом биочипов определена у 9 (32,4%) пациентов.

По результатам определения чувствительности МБТ классическим культуральным методом абсолютных концентраций к изониазиду и рифампицину выявлена устойчивость в 64,3% случаев у 18 штаммов, в том числе широкая лекарственная устойчивость МБТ – в 2 (7,1%) культурах.

Результаты экспресс-диагностики лекарственной устойчивости МБТ, в том числе МЛУ, с помощью тест-систем «ТБ-Биочип» были получены в ранние сроки (5-7 дней). У этих пациентов лечение сразу назначено с учетом лекарственной устойчивости МБТ. Однако у большей части пациентов подтверждение лекарственной устойчивости штаммов МБТ получено лишь спустя 2-3 мес. культуральным методом.

Туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя в общей группе подростков установлен в 64,3% (18) случаев. Большинство больных с впервые выявленным туберкулезом ранее лечение не получали, что свидетельствовало о первичной природе лекарственной устойчивости. Данные клиники указывают на особенности течения при наличии лекарственной устойчивости МБТ. У 8 (43,4%) больных заболевание выявлено при обращении в поликлинику, у остальных 10 (56,6%) человек – при обследовании в связи с контактом с больными родственниками, из них каждый четвертый – из очага смерти.

Туберкулез с МЛУ МБТ характеризовался значительными симптомами интоксикации, катаральными явлениями в легких у $1/3$ больных, изменениями гематологических показателей у $2/3$ больных, у половины пациентов диагностированы двусторонние полисегментарные процессы с распадом легочной ткани [фиброзно-кавернозный туберкулез легких (2), казеозная пневмония (1), диссеминированный туберкулез (3)].

Клинический пример № 1. Пациент И. П., 16 лет (и/б № 242). Выраженный интоксикационный синдром, положительная реакция на пробу с диаскинтестом (папула 17 мм), кровохарканье, рентгенологические изменения с поражением левого легкого, выраженные изменения гематологических показателей, обильное бактериовыделение. Диаг-

ноз: казеозная пневмония левого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ(+), подтверждено методом посева, с МЛУ (рис. 2).

Клинический пример № 2. Пациент С. О., 16 лет (и/б № 151). У пациента на фоне выраженных симптомов интоксикации и положительной реакции на пробу с диаскинтестом в легком определялись очаговые изменения разной величины, некоторые из них неоднородной структуры. Бактериовыделение подтверждено методом посева через 2 мес. от начала лечения. Диагноз: диссеминированный туберкулез обоих легких в фазе инфильтрации и распада. МБТ(+) методом посева, ЛУ (рис. 3).

Заключение

Основным методом выявления туберкулеза у подростков является флюорографическое обследо-

вание. Применение пробы с диаскинтестом в диагностике туберкулезной инфекции у подростков подтвердило ее высокую информативность. В 96,7% случаев у больных туберкулезом реакция на пробу с диаскинтестом была положительной. В 29,2% случаев проба с диаскинтестом позволила выявить активное течение латентной туберкулезной инфекции.

В структуре клинических форм преобладает вторичный туберкулез – инфильтративные формы, в том числе с бактериовыделением, большинство из которых с МЛУ МБТ (64,3%). Ускоренные методы определения лекарственной устойчивости МБТ у ряда больных позволяют выявить МЛУ МБТ в ранние сроки, что дает возможность своевременно корректировать противотуберкулезную терапию. Туберкулез легких с МЛУ МБТ отличается выраженной клинической симптоматикой и деструктивными полисегментарными поражениями легких.

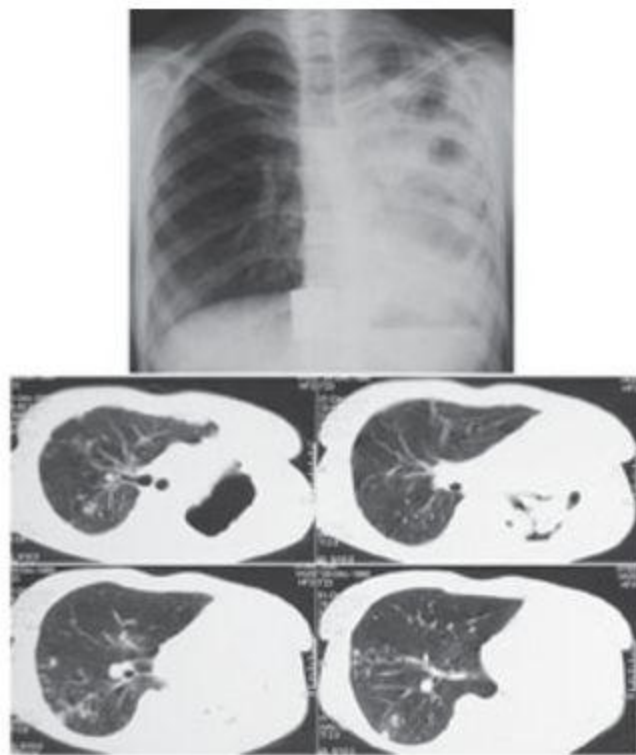


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма и МСКТ грудной клетки пациента И. П., 16 лет (и/б № 242). Диагноз: казеозная пневмония левого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ(+) МЛУ. Определяется тотальное поражение левого легкого с множественными полостями распада



Рис. 3. Обзорная рентгенограмма, линейная томограмма и МСКТ грудной клетки пациента С. О., 16 лет (и/б № 151). Диагноз: диссеминированный туберкулез обоих легких в фазе инфильтрации и распада. МБТ(+). Подтверждено методом посева, ЛУ. Определяется двусторонняя тотальная диссеминация в легких

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А. и др. Диаскинтест при оценке активности туберкулеза у детей и подростков // Туб. – 2009. – № 10. – С. 13-16.
2. Довгало И. Ф., Корнева Н. В. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей Северо-Запада Российской Федерации // Туб. – 2011. – № 3. – С. 12-16.

3. Овсянникова Е. С. и др. Опыт применения нового кожного теста (Диаскинтеста®) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении // Туб. – 2009. – № 1. – С. 16-19.
4. Педиатрия: Учебник для медицинских вузов / Под ред. Н. П. Шабалова. – СПб: СпецЛит, 2007. – 442 с.

5. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор. – М., 2013. – 280 с.
6. Шилова М. В. Организация противотуберкулезной помощи в России и пути модернизации организационно-методического управления диспансерным наблюдением больных туберкулезом в современных эпидемических и социально-экономических условиях // Туб. – 2011. – № 5. – С. 236.
7. Яблонский П. К. Российская фтизиатрия сегодня – выбор пути развития // Мед. альянс. – 2013. – № 3. – С. 5-24.
8. Amita Jain, Pratima Dixit, Rajendra Prasad Pre-XDR & XDR in MDR and Ofloxacin and Kanamycin resistance in non-MDR *Mycobacterium tuberculosis* isolates // Tuberculosis. – 2012. – Vol. 92, Issue 5. – P. 404-406.
9. Application of modern immunological tests and X-ray methods in the diagnosis of tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes in children / P. K. Yablonsky, I. F. Doygalyuk, A. A. Starshinova et al. // Int. J. of Biomedicine. – 2012. – Vol. 2, Issue 3. – P. 204-210.
10. Guidelines for USING the QuantiFERON®-TB gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States / Recommendations and Reports. – December 16, 2005. – Vol. 54. – No. RR-15.
11. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice / T. Meier et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 24. – P. 529-536.
12. Streeton J. A., Desem N., Jones S. L. Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection // Int. J. T. Lung. Dis. – 1998. – Vol. 2. – P. 443-450.
13. Use of whole-blood samples in in-house bulk and single-cell antigen-specific gamma interferon assays for surveillance of *Mycobacterium tuberculosis* infections / R. Palazzo et al. // Clin. Vaccine Immunol. – 2008. – Vol. 15. – P. 327-337.
14. WHO Global tuberculosis report, 2013.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Павлова Мария Васильевна

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отделения терапии туберкулеза легких,
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский просп., д. 2-4,
Тел.: 8 (812) 579-25-01.
E-mail: mv@sponiif.ru

Поступила 09.06.2014