

Современные методы обследования в дифференциальной диагностике туберкулеза

М.Ю. Кожушко¹, И.В. Евстигнеев¹, В.И. Чёрный², О.В. Базильская², Т.Г. Кравец², Н.Ю. Леликова²

¹Днепропетровская государственная медицинская академия

²11-я городская клиническая больница, Днепропетровск

Резюме. Диагностика олиго- и абациллярного туберкулеза в сочетании с другими заболеваниями легких трудна, несмотря на применение различных методов диагностики. Полимеразная цепная реакция в реальном времени — высокоспецифичный метод диагностики туберкулеза, позволяющий улучшить распознавание патологического процесса у олиго- и абациллярных пациентов. Дифференциальная диагностика неспецифического и туберкулезного цирроза легких требует современных методов лабораторной диагностики для распознавания патологического процесса в легких.

Ключевые слова: туберкулез, методы обследования, дифференциальный диагноз.

Диагностика туберкулеза (ТБ) и его лечение остаются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем. В последнее десятилетие во многих странах мира отмечается рост распространенности ТБ и смертности от него, увеличивается количество пациентов с тяжелыми, быстро прогрессирующими формами заболевания (Фещенко Ю.И., Мельник В.М., 2007). В повседневной практике врачи нередко испытывают трудности в дифференциальной диагностике ТБ, хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ), новообразований, туберкулезных и карциноматозных плевритов. Важнейшей проблемой фтизиатрии остается диагностика ТБ у больных без выделения микобактерий туберкулеза (МБТ). ТБ без бактериовыделения часто труден для диагностики и дифференциальной диагностики (Салина Т.Ю., Морозова Т.И., 2008а,б).

В лечении внебольничных пневмоний возникают ситуации, когда полной резорбции (рассасывания) легочного инфильтрата не происходит в приблизительные сроки до 21 дня. Сохраняются рентгенологические изменения, над легкими выслушиваются хрипы, лихорадка у пациента продолжается. Такие пневмонии с затяжным течением расцениваются как медленно резорбирующиеся. Подобное течение побуждает врача к углубленному обследованию больного (бронхоскопия, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Фибробронхоскопия (ФБС) у части больных с отсутствием или неполным рассасыванием инфильтрата при рентгенологическом контроле позволяет выявить стеноз бронха, что подтверждает у части пациентов после гистологического исследования биоптатов аденокарциному бронха. При затягивании резорбции легочного инфильтрата ФБС позволяет проверить проходимость дренирующего бронха и должна проводиться более часто (Ходш Э.М., 2010).

Актуальной проблемой не только фтизиатрии, но и медицины в целом является своевременная диагностика ограниченных форм ТБ: инфильтративного и очагового ТБ. Клинические проявления туберкулезного процесса могут маскироваться под пневмонию. К ошибочной диагностике пневмонии вместо ТБ могут приводить:

- нижнедолевая локализация инфильтрата;
- острое или подострое начало туберкулезного процесса по типу пневмонии;
- отрицательные результаты бактериоскопических методов выявления МБТ в мокроте;
- изменения на рентгенограммах, похожие на пневмоническую инфильтрацию.

Пневмонии, с другой стороны, могут определенными клиническими особенностями быть похожи на ТБ. К ошибочной диагностике ТБ у больных пневмонией могут приводить:

- верхнедолевая локализация пневмонической инфильтрации;
- постепенное начало пневмонии;
- наличие гиперергической реакции у больного по данным туберкулинодиагностики;
- затяжное течение пневмоний;
- отсутствие четко выраженной пневмонической инфильтрации, изменения на рентгенограммах могут быть похожими на специфический процесс;
- слабовыраженный интоксикационный синдром;
- наличие в мокроте примеси крови.

В дифференциальной диагностике пневмонии и очагового ТБ чаще наблюдаются ошибки при локализации пневмонии в верхней доле легкого с затяжным течением и склонностью к осложнениям. ТБ с нижнедолевой локализацией у больных может вызывать трудности в дифференциации, учитывая:

- острый или подострый дебют туберкулезного процесса;

- неспецифические пневмонии и плевриты в анамнезе;
- преобладание экссудативных проявлений;
- преимущественную локализацию в S₆ со склонностью у части пациентов к деструкции.

Лабораторные методы выявления МБТ

Бактериоскопический метод включает прямую бактериоскопию мазков с патологического материала, окрашенных по Цилю — Нильсену, бактериоскопию методом флотации, люминесцентную микроскопию, фазово-контрастную микроскопию (Петренко В.И., 2006).

Метод окраски по Цилю — Нильсену позволяет определить МБТ, когда в 1 см³ мокроты содержится 5000–1000 МБТ при условии, если просмотрены 300 полей зрения. При незначительном количестве МБТ в мокроте бактериологический метод неэффективен.

Метод флотации позволяет повысить содержание МБТ за счет образования пены в суспензии углеводорода и МБТ, на предметное стекло пена наносится несколько раз, после фиксации мазка проводится окраска по Цилю — Нильсену.

Люминесцентная микроскопия основана на использовании специальных красителей (родамин, аурамин), которые окрашивают МБТ, в ультрафиолетовых лучах наблюдается характерное свечение. Метод на 10–15% повышает возможность выявления МБТ в сравнении с прямой бактериоскопией мазка, позволяя просмотреть большее количество полей зрения.

Фазово-контрастная микроскопия выявляет биологические изменения формы МБТ.

Наряду с другими к дополнительным методам обследования относятся:

- КТ органов грудной клетки, включая комплексную (КТ, ультразвуковое ис-

следование (УЗИ)) диагностику пристеночных образований грудной полости;

- цитологический метод исследования клеточного состава плевральной жидкости (для дифференциальной диагностики туберкулезных и карциноматозных плевритов);
- ФБС с биопсией;
- иммунологические методы обследования (включая полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в режиме реального времени (real time));
- ускоренные культуральные методы выявления МБТ с использованием индикаторной пробирки BBL MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube).

Последний из перечисленных методов основан на наличии в специальной индикаторной пробирке бульона и соединения с флуоресцином. При наличии МБТ поглощается кислород, растворенный в бульоне. При этом на дне пробирки наблюдается яркая флуоресценция. В этом случае результат считается положительным.

Скрининговую световую и люминесцентную микроскопию мазка на МБТ можно использовать для отдельных групп риска (Фещенко Ю.И., Мельник В.М., 2007):

- у пациентов с ХНЗЛ;
- у лиц с остаточными изменениями после излеченного ТБ;
- у контактных с больными ТБ;
- у пациентов, кашляющих в течение 3 нед, и больных с выделением мокроты.

Абациллярный ТБ труден в дифференциальной диагностике. Несмотря на внедрение КТ и магнитно-резонансной томографии, других инструментальных и инвазивных методов, ТБ и онкопатологию нередко диагностируют с опозданием. У определенной категории больных морфологическая верификация диагноза невозможна из-за тяжелой сопутствующей патологии, возраста, отказа пациентов от использования инвазивных методов обследования. Диагноз ТБ устанавливается на основании клинико-рентгенологических исследований с подтверждением роста МБТ на плотных питательных средах (золотой стандарт диагностики).

Использование *прямых (молекулярно-биологических) и непрямых (серологических) методов в дифференциальной диагностике ТБ и других заболеваний легких, особенно онкологической природы, требует дальнейшего изучения (Салина Т.Ю., Морозова Т.И., 2008а, б)*. Внедрение молекулярно-биологических методов позволяет повысить эффективность выявления ТБ без выделения МБТ. Современным исследованием является *усовершенствованный метод ПЦР с детекцией продуктов амплификации (real time)*. ПЦР (real time) основана на принципе флуоресцентной детекции (гибридизации с высокоспецифичными ДНК-зондами, мечеными флуорофорами).

Как правило, при дифференциации ТБ на догоспитальном этапе и в первые дни пребывания пациентов в стационаре до начала антибактериальной терапии у паци-

ентов проводят трехкратное исследование мокроты с бактериоскопией после окраски мазка по Цилю — Нильсену, люминесцентную микроскопию и посев на твердую питательную среду Левенштейна — Йенсена. Одновременно выполняют однократное исследование мокроты с использованием новой молекулярно-генетической технологии ПЦР (real time).

Использование современных молекулярно-биологических методов в диагностике МБТ актуально с учетом изменения морфологии возбудителя ТБ. Под влиянием антибактериальных препаратов, в первую очередь противотуберкулезных, как морфологические, так и физико-химические свойства МБТ изменяются. При этом кислотоустойчивость МБТ снижается, они укорачиваются, становятся похожими на коккобациллы и поэтому при окраске по Цилю — Нильсену не окрашиваются и не определяются. Персистирующие МБТ преобразуются в L-формы, которые на питательных средах не дают роста.

Как известно, к основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) относятся изониазид, рифампицин, пиперазид, этамбутол и стрептомицин. Их применяют в лечении впервые выявленных больных МБТ. В группу резервных ПТП входят фторхинолоны как препараты бактериостатические, менее эффективные.

Фторхинолоны, наряду с амикацином, протионамидом, пара-аминосалициловой кислотой, циклосерином составляют резервные ПТП (Мишин В.Ю., 2008). Их применяют вместо основных ПТП при выявлении лекарственной устойчивости к ним и при развитии неустраняемых побочных явлений. В то же время при лечении пневмонии у пациентов с активацией МБТ и эмпирическом назначении фторхинолонов выделение микобактерий с мокротой может прекратиться, туберкулезный процесс становится абациллярным.

ПЦР (real time) — высокочувствительный метод в диагностике инфильтративного, диссеминированного ТБ, туберкулома легких. Бактериоскопическими методами МБТ в мокроте при туберкуломах выявить трудно, чаще удается определить возбудителя на твердых питательных средах. В случаях дифференциации округлых образований в легких может помочь проведение однократного исследования мокроты с помощью ПЦР (real time). Наличие или отсутствие деструкции в легких у олиго- и абациллярных пациентов и размеры полостей распада являются решающими факторами, влияющими на чувствительность ПЦР (real time). Выявление округлых образований в легких помогает выявить туберкулом. У большинства больных с периферическим раком и доброкачественными образованиями в легких результат ПЦР (real time) отрицательный. Ложноположительные результаты возможны у незначительного количества пациентов.

Метод ПЦР (real time) в несколько раз повышает эффективность диагностики олиго- и абациллярного ТБ по сравнению с люминесцентной микроскопией и посевом на питательные среды. Использование

этого метода позволяет улучшить дифференциацию ТБ и онкологических заболеваний легких, в том числе при дифференциальной диагностике округлых образований.

Цитологический метод исследования клеточного состава плеврального выпота

При исследовании клеточного состава плеврального выпота (ПВ) у определенной категории больных целесообразно использование *методов иммуноцитохимии*. Начинают исследование с окраски центрифугата по методу Паппенгейма с последующей микроскопией. Ядерный хроматин визуализируется окраской по Папаниколу. Для иммуноцитохимических исследований необходимы монослойные препараты клеток, которые готовятся на цитоцентрифуге. Для диагностики новообразований в случае предположения о злокачественном характере ПВ чаще используется набор маркеров, которые включают антитела к цитокератинам (С MNF 116, С AE1/AE3), СEA (carcinoembryonic antigen — карциноэмбриональный антиген), Ber-EP4, виментин, CD-15 и мезотелин (mesothelial cell HBME-1). Полученные результаты сопоставляют с гистологическим исследованием операционного материала первичной опухоли (Григорук О.Г. и соавт., 2007).

При плевритах туберкулезной этиологии в клеточном составе преобладают лимфоциты. Для исключения плеврита туберкулезного генеза проводят бактериологическое исследование осадка после центрифугирования экссудата и посева на питательные среды. При метастазах рака легкого цитологический метод выявляет комплекс клеток в виде папиллярных и железистоподобных структур. При плоскоклеточном раке в экссудате характерно наличие ракеткообразных и ладьевидных клеток. При наличии метастазов рака молочной железы в плевре опухолевые клетки образуют комплексы шаровидной формы с радиальным упорядоченным расположением однотипных опухолевых клеток.

При метастазах аденогенного рака определяются железистоподобные структуры, для которых характерна однотипность опухолевых клеток. Первичные опухоли плевры (мезотелиомы) вызывают трудности при диагностике. Клетки опухоли плевры похожи на железистый рак. Высокодифференцированная эпителиома верифицируется в виде плотных округлых однотипных образований, состоящих из мелких клеток. При эпителиальной мезотелиоме низкой дифференцировки определяется полиморфизм клеток. *Иммуноцитохимическое исследование при мезотелиомах дает положительные результаты на мезотелин, виментин и цитокератины (С MNF116, С AE1/AE3).*

Плевральный выпот с содержанием в составе клеток >50% лимфоцитов чаще всего отмечают при туберкулезе. При этом определяются единичные мезотелиальные клетки. Диагностическую ценность

цитологического исследования ПВ повышает флуороцитометрический ДНК-анализ. Этот метод целесообразно использовать в идентификации (фенотипировании) лимфоцитарных популяций в экссудате при подозрении на лимфому (Ходош Э.М., 2008). При лимфоме в ПВ определяются атипичные лимфоциты и большое количество пролиферирующих мезотелиоцитов.

Иммуноцитохимическое исследование в самом простом варианте включает использование трех моноклональных антител к CEA, B 72.3 и Leu-M1. При трактовке результатов учитываются варианты:

- положительный результат цитологического препарата получен хотя бы с двумя моноклональными антителами из трех, в этих случаях высока вероятность метастазов аденокарциномы в этиологии ПВ;
- наличие злокачественной мезотелиомы дает отрицательные результаты цитологического препарата со всеми тремя моноклональными антителами.

Иммуноцитохимическими методами признаки метастазирования в плевру у большинства пациентов при цитологическом исследовании ПВ можно определить при раке молочной железы, желудка, яичника, почки. Онкопатология других органов значительно реже обуславливает метастазирование в плевру, поэтому при цитологическом исследовании ПВ прямые и косвенные признаки опухоли не определяются. Цитологический метод исследования экссудата является классическим, цитохимический и иммуноцитохимический методы — уточняющие. Большое значение для получения монослоя клеток после центрифугирования экссудата имеет использование цитоцентрифуги.

По результатам цитологических исследований диагностика аденогенного рака легкого практически невозможна (отсутствуют патогномические признаки). Возможна цитологическая диагностика плоскоклеточного и мелкоклеточного рака легких, молочной железы, желудка, яичника, почки. Цитохимические окраски на гликоген и слизь используются в диагностике мезотелиомы плевры. Иммуногистохимические исследования на виментин, цитокератин, мезотелин используются в диагностике мезотелиомы (цитологический препарат дает положительный результат со всеми тремя моноклональными антителами). При метастазах аденокарциномы в плевру получают отрицательный результат с этими моноклональными антителами.

Использование УЗИ в диагностике заболеваний плевры

УЗИ пристеночных структур грудной полости еще в недостаточной степени используется в диагностике доброкачественных изменений плевры, ее злокачественных образований. В то же время диагностические возможности этого метода окончательно не исчерпаны. УЗИ позволяет визуализировать поверхностные ткани

грудной клетки, париетальный и висцеральный листки плевры, диафрагму, субплевральные отделы легких. При наличии осумкованного плеврита выявляется анэхогенная структура с дорсальным усилением звукового сигнала (Глаголев Н.А., 2007). Листки плевры при УЗИ определяются в виде равномерной толщины (1,5–2 мм) «непрерывной» гиперэхогенной структуры, плотно прилегающей к легочной ткани.

«Непрерывность» структуры плевры считается основным дифференциально-диагностическим критерием доброкачественных изменений плевры. При мезотелиомах и метастазах в плевре «непрерывность» структуры плевры нарушается. При доброкачественных изменениях плевры сохраняется однородность эхоструктуры плевры с нормальной интенсивностью эхогенности и «непрерывностью» листков плевры. При диагностике мезотелиом УЗИ не может, как КТ, оценить распространенность опухоли и степень инфильтрации ею легочной ткани. УЗИ мезотелиом дает диффузно-неравномерное или локальное утолщение плевры с нарушением «непрерывности» одного из плевральных листков.

УЗИ дает ценную информацию при метастатическом поражении плевры. КТ при наличии значительного количества жидкости в плевральной полости может не выявить очагового поражения плевральных листков. УЗИ помогает в выявлении метастатического поражения листков плевры. Метастазы в плевре определяются в виде округлых образований, локализующихся в проекции листков плевры. При этом определяется симптом «обрыва» непрерывной структуры листков плевры. При распаде метастаза определяется неоднородность его структуры из-за наличия гипозоногенных участков. Злокачественный процесс с поражением плевры может проявляться нарушением «непрерывности» ее изображения, изменением степени эхогенности или утолщением плевры. Минимальный размер метастазов в плевре, который удается выявить УЗИ, — в пределах 5–8 мм.

УЗИ повышает диагностические возможности при мезотелиоме плевры с накоплением значительного количества экссудата, когда рентгенологические исследования могут не дать необходимого объема информации. УЗИ дает возможность ориентировочно определить злокачественность или доброкачественность плевральных изменений, визуализировать париетальный и висцеральный листки плевры, плевральную полость. УЗИ повышает диагностические возможности в выявлении новообразований плевры и изменений в плевральной полости в доступных участках (например в проекции лопаток УЗ-сканирование невозможно). УЗИ позволяет получить данные о структурах, имеющих незначительные различия по рентгеновской плотности (преимущество перед рентгеновской КТ).

Определены следующие показания к УЗИ плевры:

- визуализация метастазов в плевре при злокачественных новообразованиях;
- оценка распространенности онкологического процесса с органов грудной клетки на плевру;
- проведение дифференциальной диагностики плевральных изменений;
- выявление небольших количеств (≤ 100 мл) жидкости в плевральной полости;
- оценка состояния прилежащих тканей.

Биопсия плевры с гистологическим исследованием имеет важное диагностическое значение при дифференциальной диагностике туберкулезного плеврита. Материал получают с помощью метода закрытой биопсии плевры с помощью иглы Абрамса (Харрис Э. и соавт., 2006). УЗИ (с учетом его высокой информативности) можно использовать для трансторакальной аспирационной биопсии объемных образований плевры. Выделяют три вида биопсии плевры: пункционную (закрытая трансторакальная), торакоскопическую и операционную (малую торакотомия). Закрытая (или «слепая») биопсия проводится, к примеру, при подозрении на ТБ плевры, при этом туберкулезный процесс чаще распространяется по париетальной плевре. С большой степенью вероятности в биоптатах плевры гистологическими методами выявляется гранулематозное воспаление с казеозным некрозом. Проводится окраска на кислотоустойчивые бактерии и посев на питательные среды. При этом невозможно получить плевральную жидкость для цитологического исследования.

При наличии злокачественного плеврита диагностическая ценность торакоскопической биопсии значительно превосходит информативность закрытой биопсии. Этот метод имеет 2 основных показания: онкологический процесс и ТБ. Также визуализируются ПВ, гемоторакс, эмпиема. Основное предназначение торакоскопии — плевриты неуточненной этиологии (после проведения закрытой трансторакальной биопсии и плевральной цитологии).

Несмотря на многочисленные современные методы исследования, используемые в дифференциальной диагностике ТБ, у ряда больных отмечают трудности в ее проведении. В частности, это касается дифференциации цирроза легкого после неспецифического воспалительного процесса и плеврогенного цирротического ТБ легких. Пациенты с постпневмоническим циррозом сообщают о перенесенной пневмонии в средних или нижних отделах легких. При постпневмонических циррозах хрипы часто выслушиваются над нижними отделами легких. ФБС при циррозах неспецифической этиологии выявляет неспецифический эндобронхит. В отличие от посттуберкулезного цирроза легких, у больных наблюдается отсутствие обострений ТБ, стойкая абактериальность, стабильность процесса.

Массивные циррозы, особенно нижнедолевые, при рентгенологическом исследовании могут оцениваться как экссуда-

тивный плеврит. Причиной плеврогенного цирроза может быть патологический процесс в плевре, например эмпиема. При этом плевральная соединительная ткань врастает в легкое, плевра становится ригидной.

Для иллюстрации приводим следующее клиническое наблюдение.

Больной З., 46 лет, поступил в терапевтическое отделение с жалобами на кашель с выделением слизистой мокроты, одышку при незначительной физической нагрузке, повышение температуры тела до 39 °С, выраженную общую слабость. Из анамнеза болезни: заболел остро, в течение 2 дней после переохлаждения, появилась одышка, кашель со слизистой мокротой, госпитализирован. Из анамнеза жизни: состоял на учете в городском туберкулезном диспансере с диагнозом: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого, МБТ(–) в течение 12 мес. Проходил амбулаторное лечение ПТП на протяжении 8 мес после выявления заболевания.

Объективно: состояние средней тяжести, астенического телосложения, сколиоз II степени, кожные покровы обычной окраски. При перкуссии: притупление перкуторного звука ниже от угла левой лопатки. Аускультативно: жесткое дыхание над всей поверхностью легких, слева от угла лопатки и вниз — ослабленное. Над средними нижними отделами легких выслушивается множество сухих хрипов, над нижними отделами легких средне-пузырчатые хрипы, частота дыхательных движений — 20 в минуту, границы относительной сердечной тупости в норме, тоны сердца ритмичные, артериальное давление (АД) — 120/70 мм рт. ст., пульс — 122 уд./мин. Язык влажный, у корня — белый налет. Живот при пальпации безболезненный, нижний край печени пальпируется на 2 см ниже реберной дуги по правой средне-ключичной линии. Селезенка не пальпируется, перкуторно определяются размеры 8×5 см. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон, физиологические отправления в норме.

В общем анализе крови при поступлении: гемоглобин 101 г/л, эритроциты — $3,3 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты — $5 \cdot 10^9$ /л (эозинофильные гранулоциты — 0%, палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты — 2%, сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты — 64%, лимфоциты — 27%, моноциты — 7%), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 6 мм/ч. В последующем **общем анализе крови** гемоглобин — 92 г/л, эритроциты — $3,5 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты — $14,2 \cdot 10^9$ /л (эозинофильные гранулоциты — 0%, палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты — 4%, сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты — 79%, лимфоциты — 14%, моноциты — 3%), СОЭ — 55 мм/ч. В **биохимическом анализе крови**: билирубин общий — 16 мкмоль/л, глюкоза — 4,4 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) — 0,7 мкмоль/(ч·мл), аспарагинаминотрансфераза (АсАТ) — 0,3 мкмоль/(ч·мл), щелочная фосфатаза — 1870 нмоль/(с·л), общий белок — 59 г/л, тимоловая проба — 3 ЕД, креатинин — 76 мкмоль/л.

В общем анализе мочи: удельная плотность — 1012, белок — 0,12 г/л, глюкоза отсутствует, лейкоциты 3–4, эпителий 1–2 в поле зрения, ураты +, бактерии ++. **Анализ мочи по Нечипоренко:** лейкоциты — 1000, эритроциты — 500, цилиндры не выявлены. В **анализе мокроты:** лейкоциты — 40–50, эритроциты — 1–2, альвеолярный эпителий — 10–14 в поле зрения, атипичные клетки, микобактерии туберкулеза не определены. **Анализ мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам:** единичный рост дрожжевых грибов *Candida*.

На электрокардиограмме (ЭКГ): ритм синусовый, правильный, частота сердечных сокращений — 81 уд./мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Полная блокада правой ножки пучка Гиса.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки: слева над куполом диафрагмы затемнение средней интенсивности без четкого верхнего контура, инфильтрация в нижней доле правого легкого. Заключение: двусторонняя пневмония с локализацией в нижней доле правого легкого, полисегментарное поражение левого легкого, левосторонний гидроторакс.

Консультация фтизиатра — состоял на учете в течение 1 года с диагнозом: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого, МБТ(–). **При рентгенологическом исследовании** 2 мес тому назад в верхней доле правого легкого на уровне II межреберья — фиброз, мелкие интенсивные очаги; по сравнению с предыдущей рентгенограммой, проведенной 5 мес назад, — дальнейшее уплотнение очагов. В настоящее время данных об активном туберкулезе нет. На рентгенограмме при поступлении в отделение — данные о двустороннем пневмонии с полисегментарным поражением левого легкого, левосторонним экссудативным плевритом и сегментарной пневмонией в нижней доле правого легкого.

На основании обследования больного установлен **клинический диагноз:** внегоспитальная двусторонняя пневмония с локализацией в нижней доле правого легкого, полисегментарное поражение левого легкого, осложненное левосторонним экссудативным плевритом.

В соответствии с установленным диагнозом назначено: амоксициллин+клавулановая кислота 1200 мг в/в капельно 2 раза в сутки, Реамберин 400 мл в/в капельно 1 раз в сутки, амброксол 1 таблетка 3 раза в сутки, 400 мл раствора глюкозы 5%, 400 мл изотонического раствора хлорида натрия с 60 мг преднизолона, гепарин натрий по 1000 ЕД п/к 4 раза в сутки. Через 3 сут состояние больного оставалось тяжелым с выраженным интоксикационным синдромом, в вечернее время сохранялась лихорадка с температурой тела до 38 °С, кашель с гнойной мокротой. Введение в/в амоксициллина+клавулановой кислоты было продлено на 5 дней, в/в вводили раствор глюкозы 5% 400 мл с раствором аскорбиновой кислоты 10% (4 мл), назначены пробиотик, флуконазол 50 мг 1 раз

в сутки, пентоксифиллин 5 мл на 200 мл изотонического раствора.

Несмотря на проводимое лечение, продолжал беспокоить кашель с трудноотделяемой мокротой, одышка, сохранялась лихорадка с температурой тела до 38,2 °С. В **общем анализе крови** в динамике: лейкоцитоз $16 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 56 мм/ч. **При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки** через 10 дней наблюдалась отрицательная динамика: слева — гомогенное интенсивное затемнение до уровня IV ребра (по задним отделам).

С диагностической целью проведена **плевральная пункция**, получено 1100 мл светло-геморрагической жидкости, атипичные клетки и МБТ не выявлены. В антибактериальную терапию был введен азитромицин 500 мг в/в капельно на 400 мг изотонического раствора 3 дня, назначен *регос* флуконазол по 100 мг 1 раз в сутки, Лактовит по 1 капсуле 3 раза в сутки. Учитывая, что после этих назначений у больного сохранялись повышенная температура до 38,5–39 °С, выраженная интоксикация, назначен гатифлоксацин 400 мг в/в капельно.

При проведении повторной **плевральной пункции** жидкость не получена. При продолжении антибиотикотерапии сохранялась фебрильная температура. **При контрольном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки** в верхней доле правого легкого в I и II межреберных промежутках определяется участок деформации и сгущения легочного рисунка по типу пневмофиброза, связанного с корнем легкого. Слева до III ребра по задней поверхности снижение прозрачности с четкими контурами (без динамики по сравнению с предыдущей рентгенограммой). Заключение: левосторонний гидроторакс.

Повторная консультация фтизиатра (описание вышеприведенной рентгенограммы): в верхней доле правого легкого в I и II межреберных промежутках определяется пневмофиброз, слева до III ребра на боковой рентгенограмме затемнение располагается в нижней доле левого легкого, преимущественно по ходу позвоночного столба, междолевая плевра уплотнена, в переднеаружном отделе слева синус облитерирован. **Заключение фтизиатра:** отрицательная рентгенологическая динамика левосторонней пневмонии, левосторонний экссудативный плеврит. Активация туберкулезного процесса маловероятна.

УЗИ — по краю верхней лопатки визуализируется около 200 мл осумкованной жидкости. Учитывая геморрагический характер плевральной жидкости, полученной во время первой плевральной пункции, назначена консультация **заведующего торакальным отделением**. Рекомендовано: проведение плевральной пункции, КТ органов грудной клетки, ФБС, при недостаточной информативности этих методов — диагностическая торакоскопия.

По данным **УЗИ плевральной полости** произведена **плевральная пункция**, жидкость не получена. **Компьютерная томограмма (Philips Mx 8000):** на КТ-сканах

в S_2 правой верхней доли и в S_6 обеих нижних долей легочной рисунок усилен, деформирован, на его фоне в S_2 справа единичные очаги уплотнения 3–7 мм в поперечнике, в S_6 справа участок уплотнения 15×12 мм плотностью 20 HU (Hounsfield units — единица Хаунсфилда), ниже его неправильной округлой формы образование 20×15 мм плотностью 56 HU с деформированным наружным контуром. Левая нижняя доля в области S_{10} неоднородно уплотнена. На фоне уплотнения прослеживаются просветы бронхов. Медиастинальные лимфоузлы: ретрокардиальные — 9×8 мм, бифуркационные — 10×10 мм, аорто-пульмонального окна — 10×8 мм. В левом гемитораксе — следы жидкости. **Заключение по данным КТ:** признаки очаговой двусторонней пневмонии правого легкого, нижнедолевой полисегментарной пневмонии левого легкого, объемного образования верхушечного сегмента верхней доли правого легкого (формирующаяся туберкулома с распадом?).

Консультация фтизиатра — рекомендована ФБС.

У больного сохранялось состояние средней тяжести, лихорадка в течение 4 нед с температурой тела 37,8–38 °С, от обследования на ВИЧ отказывается. Отмечалось усиление одышки, слабости, интоксикации. В крови: лейкоциты — 16×10^9 /л, СОЭ — 32 мм/ч.

К лечению добавлен метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки в/в капельно.

ФБС: субатрофический бронхит с хондропатией?, очаговый эндобронхит I степени. Бронхогенной (центральной) онкологии нет. **Заключение:** признаки хронического воспалительного процесса. Лечение гатифлоксацином и метронидазолом неэффективно. **Консультация онкоторакального хирурга:** на основании изучения рентгенограмм, КТ органов грудной клетки, ФБС онкологический процесс сомнителен. Нельзя исключить туберкулез легких. Рекомендовано исследование плевральной жидкости (посев на среды для МБТ, ПЦР для определения ДНК МБТ). Повторная консультация фтизиатра.

Повторная консультация фтизиатра: при контрольном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки определяется ателектаз S_{10} нижней доли левого легкого, в верхней доле правого легкого деформирован легочной рисунок, линейный пневмофиброз. К корню легкого отходит фиброзная дорожка. По данным КТ в S_6 круглой формы образование до 15–20 мм с просветлением (распад). В левом легком определяется интенсивное затемнение в нижних участках за счет ателектаза S_{10} и жидкости в синусе. Органы средостения смещены влево. **Консультация фтизиохирурга:** хирургическое лечение в настоящий момент не показано. **Фтизиатр:** с учетом противоречивых мнений специалистов рекомендована консультация в ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины».

Выписка из истории болезни — находился на стационарном лечении в ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины»

с клиническим диагнозом: левосторонний неспецифический ригидный плеврит. Плеврогенный цирроз нижней доли левого легкого. ДН II ст., состояние после нижней плевралоэктомии слева с 4-реберной корригирующей торакопластикой.

Сопутствующие заболевания: остаточные явления туберкулезного процесса в виде туберкуломы в S_6 и фиброза.

Состояние при поступлении удовлетворительное, температура тела 36,6 °С, пульс 82 уд./мин, АД 120/80 мм рт. ст.

Данные лабораторного обследования: гемоглобин — 135 г/л, эритроциты — $4,3 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты — $8,5 \cdot 10^9$ /л, эозинофильные гранулоциты — 1%, палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты — 8%, сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты — 54%, лимфоциты — 30%, моноциты — 7%, СОЭ — 24 мм/ч. Биохимический анализ крови: билирубин общий — 11 мкмоль/л, АлАТ — 0,46 мкмоль/(ч·мл), мочевины — 3 ммоль/л, остаточный азот — 13,6 ммоль/л, калий — 4 ммоль/л, белок общий — 68 ммоль/л, глюкоза — 4 ммоль/л. Коагулограмма: протромбиновый индекс — 82%, время рекальцификации — 78 с, фибриноген — 288 мг/100 мл. Анализ мокроты на МБТ (трехкратно): МБТ(–). ЭКГ: ритм синусовый, правильный, нормальное положение электрической оси, вариант нормы. КТ грудной клетки при госпитализации: туберкулома нижней доли правого легкого, цирроз нижней доли левого легкого. Контрольная КТ органов грудной клетки: левосторонний неспецифический ригидный плеврит. Плеврогенный цирроз нижней доли левого легкого. Состояние после плеврэктомии с 4-реберной корригирующей торакопластикой. ФБС: гнойный эндобронхит нижнедолевого бронха. Цитологическое исследование: неспецифическое воспаление. Рентгенологическое исследование органов грудной полости: остаточные проявления туберкулеза в виде туберкуломы S_6 и фиброза в верхней доле правого легкого. Трансторакальная биопсия париетальной плевры слева, гистологическое заключение: хронический воспалительный процесс. Нельзя исключить туберкулезную этиологию.

Операция: нижняя плевралоэктомия слева с 4-реберной торакопластикой. Патогистологическое заключение: неспецифический пневмоцирроз нижней доли левого легкого. Консервативное лечение: изониазид, рифабутин, амикацин, левофлоксацин, цефтриаксон. Состояние при выписке удовлетворительное.

Рекомендации:

- Наблюдение у пульмонолога и фтизиатра по месту жительства.
- Изониазид, рифабутин в течение 1 мес.
- Рентгенологический контроль через 1 мес.

Представленный случай демонстрирует сложность дифференциального диагноза плеврогенного цирроза у пациента с неспецифическим ригидным плевритом. У ряда пациентов при циррозе легких как специфической, так и неспецифической природы формируются бронхоэктазы. Этим обусловлено сходство клинической симптоматики с выделением гнойной мокроты, длительной лихорадкой, потливостью, значительным

лейкоцитозом. При цирротическом ТБ легких определяются клинические признаки активности, туберкулезная интоксикация, склонность к обострениям, кровохарканье. Выявляется периодическое скудное выделение МБТ, исчезающее при применении туберкулостатических препаратов.

При цирротическом ТБ легких распространенность фиброзных изменений определяет выраженность признаков бронхо-легочно-плеврального синдрома, а интоксикационный синдром зависит от распространенности инкапсулированных очагов. При туберкулезном циррозе легкого преобладают фиброзные изменения над величиной и распространенностью инкапсулированных очагов ТБ, что клинически проявляется преобладанием бронхо-легочно-плеврального синдрома над интоксикационным.

При цирротическом ТБ легких температура тела чаще субфебрильная, до 37,5 °С, или нормальная. Кашель сухой или с выделением незначительного количества мокроты. Больные жалуются на прогрессирующую с каждым годом одышку, периодическое кровохарканье. У пациентов с перенесенным туберкулезным процессом при наличии цирроза легкого как осложнения ХНЗЛ интоксикация обусловлена активацией вторичной микрофлоры. Изменение архитектоники бронхов с ухудшением дренажа инфицированной мокроты, часто гнойного характера, может обуславливать длительную фебрильную лихорадку, выраженный лейкоцитоз со сдвигом влево, значительное ускорение СОЭ. При цирротическом ТБ лейкоцитоз умеренный, сдвиг влево, СОЭ обычно в пределах нормы или слегка повышена.

Массивные циррозы метапневмонического генеза, чаще нижнедолевые, на рентгенограммах могут оцениваться как экссудативный плеврит. Трудности в дифференциальной диагностике возникают при плеврогенном циррозе. При этом воспалительный процесс в плевре неспецифической этиологии, особенно гнойный плеврит, сопровождается врастанием соединительной ткани с плевры в легкое. Плевра становится ригидной, резко ухудшается вентиляция легких.

При осмотре больного и оценке рентгенограмм может наблюдаться:

- кашель, часто с выделением большого количества мокроты;
- отставание в акте дыхания соответствующего отдела грудной клетки, несимметричность правого и левого отдела грудной клетки;
- усиление голосового дрожания;
- влажные сухие хрипы на фоне жесткого дыхания;
- на рентгенограмме средостение смещено в сторону цирротического легкого;
- при наличии на рентгенограммах данных об экссудативном плеврите плевральная пункция подтверждает отсутствие экссудата.

КТ, ФБС с цитологическим и бактериологическим исследованием бронхоальвеолярной жидкости, ПЦР для выявления ДНК МБТ — неполный перечень методов, позволяющих распознать активацию процесса. При обострении ХНЗЛ у паци-

ентов с посттуберкулезными изменениями в легких неспецифическая флора активується чаще в функционально неполноценных пораженных отделах бронхов с фиброзной деформацией стенок. В пользу активации неспецифической микрофлоры свидетельствуют полная завершенность туберкулезного процесса, стойкое прекращение бактериовыделения при наличии неспецифического воспалительного процесса.

При локализации воспалительного процесса в нижних долях легких определяющее значение имеет боковая рентгенография. Инфильтраты неспецифического генеза дифференцируются с очагами туберкулезно-очаговой структуры с наличием у части больных обызвествлений в виде отдельных кальцинатов и наличием очагов диссеминации вокруг основного инфильтрата, туберкуломы.

Достоверными признаками обострения ТБ как специфического процесса является неоднократное выявление МБТ, в том числе методом посева. С учетом этиологической диагностики соблюдается основной принцип — обострение ТБ не регистрируется, если не доказано выделение МБТ. Активация неспецифической флоры обуславливает, прежде всего, местный иммунитет. На фоне вторичной иммунной недостаточности создаются благоприятные условия для активации МБТ. Интоксикационный синдром может быть обусловлен одновременной активацией неспецифической и специфической микрофлоры. Сочетание курсов антибактериальных и туберкулостатических препаратов у многих больных с наличием ХНЗЛ и остаточных изменений после перенесенного ТБ быстрее обуславливает ремиссию воспалительного процесса, вызванного активацией неспецифической микрофлоры.

Наиболее частая патология легких — неспецифические воспалительные процессы, ТБ и онкологические заболевания. Под влиянием многих факторов меняются клиничко-морфологические особенности течения заболеваний. Этот патоморфоз

наблюдается и у больных с неспецифическими ригидными плевритами и плеврогенным циррозом легких. Оптимальный выбор методов обследования у больных с перенесенным ТБ процессом — залог эффективного лечения.

Література

- Глаголев Н.А.** (2007) Комплексная (КТ, УЗИ) диагностика пристеночных образований грудной полости. Пульмонология, 5: 114–120.
- Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Базулина Л.М.** (2007) Диагностическая ценность цитологического метода при исследовании клеточного состава плевральной жидкости. Пульмонология, 3: 66–71.
- Мишин В.Ю.** (2008) Химиотерапия туберкулеза легких. Пульмонология, 3: 5–14.
- Петренко В.И. (ред.)** (2006) Фтизиатрия: Учебник. Нова Книга, Вінниця, 503 с.
- Салина Т.Ю., Морозова Т.И.** (2008а) Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени в диагностике туберкулеза легких. Проблема туберкулеза и болезней легких, 6: 12–14.
- Салина Т.Ю., Морозова Т.И.** (2008б) Современные технологии лабораторной диагностики туберкулеза (эффективность использования в клинической практике). Проблемы туберкулеза и болезней легких, 11: 42–44.
- Фещенко Ю.І., Мельник В.М.** (2007). Контроль за туберкулезом в условиях адаптированной ДОТС-стратегии. Медицина, Киев, 474 с.
- Харрис Э., Махер Д., Грехем С.** (2006) ТБ/ВИЧ: Клин. руковод., 2-е доп. изд. Весь Мир, Москва, 223 с.
- Ходош Э.М.** (2010) Внебольничная пневмония: ключи к пониманию тактики ведения и безуспешной антибактериальной терапии. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология, 1(30): 50–55.
- Ходош Э.М.** (2008) Этиология плеврального выпота: диагностический алгоритм. Пульмонология, 5: 114–118.

Сучасні методи обстеження у диференційній діагностиці туберкульозу

М.Ю. Кожушко, І.В. Євстигнєєв, В.І. Чорний, О.В. Базильська, Т.Г. Кравець, Н.Ю. Лелікова

Резюме. Діагностика оліго- та абацилярного туберкульозу у поєднанні з іншими захворюваннями легень важка, незважаючи на використання різних методів діагностики. Полімеразна ланцюгова реакція у реальному часі — високоспецифічний метод діагностики туберкульозу, що дозволяє поліпшити розпізнавання патологічного процесу в оліго- й абацилярних пацієнтів. Диференційна діагностика неспецифічного й туберкулезного цирозу легень потребує сучасних методів лабораторної діагностики для розпізнавання патологічного процесу у легенях.

Ключові слова: туберкульоз, методи обстеження, диференційний діагноз.

Modern methods of examination in differential diagnosis of tuberculosis.

M.U. Kojushko, I.V. Yevstigneev, V.I. Cherniy, O.V. Bazil'skaya, T.G. Kravets, N.U. Lelikova

Summary. The diagnosis of oligo- and abacillar pulmonary tuberculosis is difficult in spite of application of various diagnostic methods. Real-time PCR is highly specific and sensitive diagnostic test for tuberculosis which considerably improves the recognition of a pathological process in oligo- and abacillar patients. Differential diagnosis of nonspecific and tuberculous pulmonary cirrhosis requires modern methods of laboratory diagnostics for recognition of pathological process in lungs.

Key words: tuberculosis, methods of examination, differential diagnosis.

Адрес для переписки:

Євстигнєєв Ігорь Володимирович
49044, Днепропетровск,
ул. Дзержинского, 9
Днепропетровская государственная
медицинская академия,
кафедра госпитальной терапии № 2

Реферативна інформація

Затверджено новий клінічний протокол антиретровірусної терапії

За матеріалами www.stop-aids.gov.ua

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України затвердило новий клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, підготовлений робочою групою МОЗ України з питань удосконалення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію. Документ дає чіткі рекомендації лікарям щодо визначення у пацієнтів клінічної стадії ВІЛ-інфекції, необхідного у кожному конкретному випадку обсягу обстеження та лікування із застосуванням різних комбінацій наявних сучасних антиретровірусних препаратів. При підготовці протоколу враховано досвід вітчизняних лікарів-інфекціоністів з лікування хворих на ВІЛ-інфекцію, принципи доказової медицини, стандарти надання медичної допомоги міжнародного рівня та рекомендації Бюро ВООЗ в Україні. Це сприятиме підвищенню якості надання медичної допомоги більше ніж 100 тис. хворим на ВІЛ-інфекцію/СНІД в Україні, які перебу-

вають на обліку в регіональних центрах профілактики і боротьби зі СНІДом.

Затверджено нові норми оплати праці офіційних опонентів

За матеріалами www.rada.gov.ua

Спільним наказом Вищої атестаційної комісії (ВАК) України і Міністерства праці та соціальної політики України від 27.05.2010 р. № 296/110 затверджено нові норми оплати праці офіційних опонентів. За підготовку відгуку про докторську дисертацію з 01.01.2010 р. платня становитиме 192 грн., з 01.04.2010 р. — 196 грн. За підготовку відгуку про кандидатську дисертацію платня становитиме 119 і 122 грн. відповідно.

Норми оплати праці офіційних опонентів змінюються з 01.01.2010 р. в установленому порядку пропорційно підвищенню розміру посадового окладу (тарифної ставки) працівника першого тарифного розряду.

Наказ набирає чинності з дня його офіційного опублікування та застосовується з 01.01.2010 р.