

Г.С. Баласанянц¹, В.В. Данцев¹, М.С. Матинина²,
Б.В. Зарецкий¹, Р.Д. Мучаидзе¹

Особенности диагностики туберкулеза периферических лимфатических узлов

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Городская туберкулезная больница № 2, Санкт-Петербург

Резюме. Проведен анализ особенностей диагностики туберкулеза периферических лимфатических узлов в современных условиях. Для этого были изучены 28 историй болезни пациентов, страдающих туберкулезом периферических лимфатических узлов, из которых 85,7% имели сочетание туберкулеза и инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Всем больным выполняли биопсии или операции по поводу удаления лимфатических узлов; полученный материал был исследован с использованием микробиологических молекулярно-генетических и гистологических методов. 85,7% пациентов имели рецидивы с различным сроком давности, в среднем 3–4 года и неоднократными периодами активации туберкулеза. У всех пациентов лимфатические узлы были увеличены, поражались в основном шейные (71,4%) и подмышечные (67,9%) лимфатические узлы; размеры варьировали от 1 до 5 см, в среднем $2,2 \pm 1,6$ см. У 78,6% больных туберкулез периферических лимфатических узлов характеризовался флюктуацией узлов и выделением при биопсии от 30 до 80 мл сливкообразного гноя без запаха. Обнаружено, что туберкулез периферических лимфатических узлов является частью распространенного туберкулезного поражения организма, особенно у больных туберкулезом, ассоциированным с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Туберкулез периферических лимфатических узлов развивается одновременно со специфическим поражением других групп лимфатических узлов – внутригрудных (75%), внутрибрюшных (57,1%), что позволяет говорить о генерализованном туберкулезе лимфатической системы. При выполнении фибробронхоскопии у 35,7% больных выявляли остаточные изменения после перенесенного туберкулеза бронхов, у 14,3% – активную свищевую форму туберкулеза бронхов. Бактериоскопическое исследование биопсийного материала в 78,6% случаях было отрицательным, тогда как культуральное обследование выявляло микобактерии туберкулеза в 100%, а молекулярно-генетические исследования обнаруживали дезоксирибонуклеиновую кислоту микобактерий туберкулеза у 64,3% больных.

Ключевые слова: туберкулез, периферические лимфатические узлы, микробиологическое исследование, бактериоскопия, молекулярно-генетическое исследование мокроты, сочетание туберкулеза и инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, фибробронхоскопия, биопсия лимфатических узлов, генерализованный туберкулез лимфатической системы.

Введение. Внегочный туберкулез, составляющий важную часть фтизиатрии, всегда имел сложности распознавания, что отражалось в неоправданно низких показателях его заболеваемости [6, 7]. Диагностика различных форм внегочного туберкулеза была и остается актуальной проблемой фтизиатрии; появление новых диагностических возможностей позволяет сделать этот процесс более быстрым и качественным [4, 16].

Среди внегочных вариантов туберкулеза наиболее доступным в отношении возможностей диагностики является туберкулез периферических лимфатических узлов (ТПЛУ). Поверхностное расположение лимфатических узлов, возможность проведения биопсийного исследования позволяет широко использовать не только гистологические, но и микробиологические методы верификации диагноза [1, 10, 18].

Это особенно важно в настоящее время ввиду неуклонного роста числа больных туберкулезом в сочетании с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией), во всем мире

и в России [8, 15]. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции туберкулез становится распространенным, со множественностью локализаций, среди которых ТПЛУ занимает одно из ведущих мест [2, 5, 16]. Однако особенностью ВИЧ-инфекции в стадии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) является сочетание с несколькими инфекционными и неинфекционными заболеваниями [14, 19]. Поэтому верификация всех локализаций туберкулеза, а также своевременное определение других заболеваний приобретает решающее значение для правильного лечения больных [5, 11].

Цель исследования. Изучить особенности диагностики ТПЛУ в современных условиях.

Материалы и методы. Основным критерием включения в исследование пациентов было наличие у них увеличенных лимфатических узлов и выполнение их биопсии. Для этого были изучены 28 историй болезни таких пациентов, находившихся на лечении в специализированном отделении туберкулезной

больницы № 2 Санкт-Петербурга, в том числе 16 (57,1%) мужчин и 12 (42,9%) женщин, средний возраст больных составил $39,6 \pm 13,2$ года. 24 (85,7%) пациента были неработающими трудоспособного возраста, 4 (14,3%) пациента имели инвалидность по туберкулезу. Двое (7,1%) больных были лицами без определенного места жительства (лицами-БОМЖ), 3 (10,7%) жили в общежитии, 8 (28,6%) пациентов были одиночками.

Все больные курили, 15 (53,6%) человек употребляли наркотики, 11 (39,3%) – злоупотребляли алкоголем.

Контакт с больными туберкулезом был зафиксирован у 18 (64,3%) человек, в том числе в местах лишения свободы в 12 (42,9%) случаях. Только у 4 (14,3%) пациентов ТПЛУ был диагностирован без ВИЧ-инфекции, 24 (85,7%) человека имели сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции, и у всех больных была диагностирована стадия СПИД, а также вирусный гепатит С.

Уровень CD4-клеток у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции варьировал в широком интервале – от 33 до 531 клеток/мл, медиана составила 173 клеток/мл. Вирусная нагрузка не обнаруживалась или была менее 40 копий/мл у 24 (85,7%) больных, что было связано с получением антиретровирусной терапии (АРВТ). У 4 (14,3%) больных, не получавших АРВТ, показатели вирусной нагрузки были очень высокими (более 100000 копий/мл).

Все пациенты были обследованы согласно алгоритму, предписанному в клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» [3]. Одновременно им выполняли биопсии лимфатических узлов (35,7%) или операции по поводу удаления лимфатических узлов (89,3%). Полученный материал исследовался с использованием микробиологических (бактериоскопия – окрашивание по Цилю – Нельсону, посев на жидкие питательные среды) и молекулярно-генетических (технологии «Gene-Xpert», «Hain») методов, выполнялись тесты для определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ). Кроме того, во всех случаях проводились гистологические исследования биопсийного и операционного материала.

Статистическая обработка проводилась с помощью комплекта программ Microsoft Office с использованием методов описательной статистики.

Результаты и их обсуждение. Впервые выявленный туберкулез был диагностирован только у 4 (14,3%) больных; 24 (85,7%) пациента имели рецидивы с различным сроком давности, в среднем 3–4 года, и неоднократными периодами активации туберкулеза. Такое течение туберкулеза было обусловлено как социальным статусом пациентов, так и наличием у них ВИЧ-инфекции.

Состояние средней тяжести было зафиксировано у 6 (21,4%) пациентов, у 4 (14,3%) больных состояние оценивали как тяжелое (в дальнейшем эти пациенты умерли), у остальных 18 (64,3%) пациентов состояние было относительно удовлетворительное.

Локальные жалобы, в основном в виде болезненности и увеличения лимфатических узлов, предъявляли все пациенты; интоксикационные признаки заболевания (слабость, повышение температуры, потливость) имели 17 (60,7%) больных, респираторные (в основном боль и одышка) – 9 (32,1%) человек.

Изолированный ТПЛУ был диагностирован только у 2 (7,1%) пациентов, остальные 26 (92,9%) имели генерализованный туберкулез, и ТПЛУ был одной из локализаций туберкулеза, что является особенностью современного ТПЛУ. В 12 (42,9%) случаях ТПЛУ был в фазе абсцедирования.

Изменения в легких отмечены в 20 (71,4%) случаях, чаще всего в виде диссеминаций гематогенного или лимфогенного генеза, у двух пациентов определяли локальные поражения: у одного – множественные туберкулемы с распадом и еще у одного – фиброзно-кавернозный туберкулез легких.

Наряду с поражением периферических лимфатических узлов у 20 (75%) больных выявлен туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, в 16 (57,1%) случаях – туберкулез внутрибрюшных лимфатических узлов. Одновременно у 10 (35,7%) больных при выполнении фибробронхоскопии определяли рубцы в бронхах как остаточные изменения после перенесенной свищевой формы туберкулеза бронхов, которую считают осложнением туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов [3, 8], у 4 (14,3%) пациентов была выявлена активная свищевая форма туберкулеза бронхов.

Такое множественное поражение указывает на возможные глубокие нарушения в важнейшей части периферической иммунной системы, к которой относят лимфатические узлы [5, 13, 17], и его можно обозначить как генерализованное поражение лимфатической системы. Является ли лимфатическая генерализация туберкулезного процесса причиной или следствием общего генерализованного течения туберкулеза, как влияет на этот процесс ВИЧ-инфекция, неизвестно, эти вопросы требуют дальнейшего исследования.

22 (78,6%) пациента выделяли с мокротой МБТ, у 11 (50%) человек из бактериовыделителей наряду с положительными микробиологическими тестами определяли дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) МБТ путем полимеразно-цепной реакции (ПЦР), в основном с использованием катриджной технологии «Gene-Xpert».

Лекарственно чувствительные МБТ выявляли только у двух бактериовыделителей (7,1%). 20 (90,9%) больных с идентифицированным бактериовыделением имели рифампицин-резистентные МБТ, в том числе у двух пациентов определяли МБТ с широкой лекарственной устойчивостью, что, по-видимому, также влияло на неблагоприятное течение туберкулезного процесса с развитием рецидивов и абсцедирования.

У всех пациентов периферические лимфатические узлы были увеличены. При этом у 20 (71,4%) больных поражались в основном шейные узлы, у 19 (67,9%) – подмышечные, у 13 (46,3%) – подчелюстные, у 15

(53,6%) – над- и подключичные лимфатические узлы; размеры узлов варьировали от 1 до 5 см, в среднем $2,2 \pm 1,6$ см.

У 2 (7,1%) больных увеличенные лимфатические узлы были без выделения гноя – отмечалось только уплотнение ткани узла. Скudное выделение гноя определяли у 4 (14,3%) больных. У 22 (78,6%) пациентов ТПЛУ характеризовался флюктуацией лимфатических узлов и выделением при биопсии от 30 до 80 мл сливкообразного гноя без запаха, свидетельствовавшего о казеозном перерождении лимфатического узла. Об этом же у 9 (32,1%) больных свидетельствовали свищи, образованные в результате абсцедирования.

Результаты посевов гноя на неспецифическую флору, которые были выполнены у 16 (57,1%) пациентов, во всех случаях были отрицательными, т. е. гнойное расплавление лимфатических узлов было обусловлено исключительно туберкулезным поражением.

При гистологическом исследовании биоптатов и удаленных лимфатических узлов у всех больных наряду с обильными казеозными массами определяли гигантоклеточные и эпителиоклеточные гранулемы с клетками Ланганса, подтверждавшие туберкулезную природу поражения лимфатических узлов. Это важно прежде всего потому, что при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе у пациентов в стадии СПИД наряду с туберкулезом могут обнаруживаться поражения лимфатических узлов нетуберкулезной природы [2, 14]. Поэтому независимо от результатов исследования мокроты каждая дополнительная локализация туберкулеза должна быть доказана.

Микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование биопсийного материала и гнойных выделений из лимфатических узлов выполнялись для каждого пациента из одной и той же пробы. При бактериоскопическом исследовании (окрашивание по Цилю – Нельсону), являющемся обязательным для медицинских организаций нефтизиатического профиля, кислотоупорные микобактерии (КУМ) обнаружены только в 6 (21,4%) случаях, причем это были пациенты со скудным выделением мокроты или отсутствием гноя; КУМ определяли в виде зерен и укороченных палочек.

У 22 (78,6%) больных бактериоскопический ответ был отрицательным, и это были больные с гнойным истечением из лимфатических узлов и обилием казеозных масс в самом узле.

В то же время у всех пациентов посева гноя из лимфатических узлов дали положительные результаты, при этом в 18 (64,3%) случаях бактериовыделение оценивалось как обильное. При молекулярно-генетических исследованиях ДНК МБТ были выделены также у 18 (64,3%) больных. По спектру лекарственной чувствительности результаты совпадали с таковыми в мокроте.

Сопоставление полученных данных наглядно показывает, что отрицательные результаты бактериоскопии были обусловлены не отсутствием МБТ в исследуемом материале, а другими причинами. Эти данные

согласуются с исследованиями В.А. Цинзерлинга, М.М. Агапова и А.Н. Орлова [12], которые обнаружили, что МБТ могут утрачивать кислотоустойчивость. Поэтому бактериоскопия биологического материала, которая, согласно Порядку оказания медицинской помощи (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 932н [9]), является обязательной для диагностики любого внегочного туберкулеза в общей лечебной сети, должна дополняться посевом. Посевы биологического материала на МБТ также упомянуты в приказе, но в практической деятельности исследование проводится крайне редко.

В целом проведенное исследование, выполненное на небольшом клиническом материале, дало интересные результаты, отражающие особенности диагностики туберкулеза периферических лимфатических узлов.

Выводы

1. Туберкулез периферических лимфатических узлов является частью распространенного туберкулезного поражения организма, особенно у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

2. Туберкулезный процесс в периферических лимфатических узлах развивается одновременно со специфическим поражением других групп лимфатических узлов – внутригрудных, внутрибрюшных, что позволяет говорить о генерализованном туберкулезе лимфатической системы.

3. Бактериоскопическое исследование биопсийного материала из лимфатического узла для верификации диагноза ТПЛУ часто дает отрицательные результаты, поэтому оно обязательно должно быть дополнено культуральным (посев) и/или молекулярно-генетическим исследованием.

Литература

1. Загдын, З.М. Биопсия периферических лимфатических узлов может ускорить выявление туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / З.М. Загдын [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 84–90.
2. Зимица, В.Н. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний / В.Н. Зимица [и др.] // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 5–8.
3. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. – М., 2020. – 121 с.
4. Кульчавеня, Е.В. Альманах внегочного туберкулеза / Е.В. Кульчавеня, В.А. Краснов, А.В. Мордык // Новосибирск: Сибпринт, 2015. – 247 с.
5. Кульчавеня, Е.В. Туберкулез периферических лимфатических узлов: эпидемиологическая характеристика / Е.В. Кульчавеня [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 30–34.
6. Мордык, А.В. Актуальность проблемы внегочного туберкулеза в современных эпидемиологических условиях / А.В. Мордык [и др.] // Тихоокеан. мед. журн. – 2015. – № 3. – С. 19–21.
7. Мушкин, А.Ю. Внегочный туберкулез в Российской Федерации: сопоставление некоторых официальных данных и результатов анкетного скрининга / А.Ю. Мушкин, Е.М. Беликовский, А.А. Першин // Мед. альянс. – 2013. – № 1. – С. 80–85.

8. Привалихина, А.В. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: особенности морфологической картины у пациентов, не получающих противовирусную терапию. Причины смерти / А.В. Привалихина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – 9 с.
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 г. № 932н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом». – М., 2012. – 93 с.
10. Човдурбаев, Н.Ж. Эпидемиология и патогенез туберкулеза периферических лимфатических узлов (обзор литературы) // Проблемы современной науки и образования. – 2017. – Т. 9, № 91. – С. 98–102.
11. Цинзерлинг, В.А. Современные подходы к морфологической диагностике туберкулеза / В.А. Цинзерлинг, М.М. Агапов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 7–12.
12. Цинзерлинг, В.А. Информативность различных методов идентификации кислотоустойчивых микобактерий в зависимости от степени активности туберкулезного процесса / В.А. Цинзерлинг, М.М. Агапов, А.Н. Орлов // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 3. – С. 40–45.
13. Jamwal, S.V. Mycobacterial escape from macrophage phagosomes to the cytoplasm represents an alternate adaptation mechanism / S.V. Jamwal [et al.] // Sci Rep. – 2016. – № 6. – P. 230–89.
14. Kwara, A. Development of opportunistic infections after diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients / A. Kwara [et al.] // AIDS Patient Care STDS. – 2004. – Vol. 18, № 6. [et al.]. – P. 341–347.
15. Montales, M.T. HIV Associated TB Syndemic: A Growing Clinical Challenge Worldwide / M.T. Montales [et al.] // Front Public Health. – 2015. – № 3. – P. 281–283.
16. Naing, C. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis / C. Naing [et al.] // Lung. – 2013. – № 191. – P. 27–34.
17. Popescu, M. R. Lymph node tuberculosis – an attempt of clinico-morphological study and review of the literature / M.R. Popescu [et al.] // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2014. – Vol. 55, 2 Suppl. – P. 553–567.
18. Shivakoti, R. Association of HIV infection with extrapulmonary tuberculosis: a systematic review / R. Shivakoti [et al.] // Infection. – 2017. – Vol. 45, № 1. – P. 11–21.
19. Soumyajit, D. Head and Neck Tuberculosis: Scenario in a Tertiary Care Hospital of North Eastern India / D. Soumyajit [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 4–7.

G.S. Balasaniantc, V.V. Dantsev, M.S. Matinina, B.V. Zarecky, R.D. Muchaidze

Features of diagnostics of the peripheral lymph nodes tuberculosis

Abstract. *The analysis of the features of diagnostics of peripheral lymph nodes tuberculosis in modern conditions is carried out. For this 28 case histories of patients suffering from tuberculosis of peripheral lymph nodes were studied and 85,7% of them had a combination of tuberculosis and infection caused by the human immunodeficiency virus. All patients were undergoing biopsies or surgery of lymph nodes, and the material was examined using microbiological molecular, genetic and histological methods. 85,7% of patients had relapses with different periods of time, on average, 3–4 years, and repeated periods of tuberculosis activation. At all patients the lymph nodes were enlarged, mainly cervical (71,4%) and axillary (67,9%), the sizes of nodes varied from 1 to 5 cm, on average, $2,2 \pm 1,6$ cm. In 78,6% cases tuberculosis of peripheral lymph nodes was characterized by fluctuation of nodes and the discharge of 30 to 80 ml of odorless creamy pus. It was found that tuberculosis of peripheral lymph nodes is part of a widespread tuberculous lesions especially at patients with tuberculosis associated with an infection caused by the human immunodeficiency virus. Tuberculosis of peripheral lymph nodes develops simultaneously with a specific lesion of other groups of lymph nodes – intrathoracic (75%), intra-abdominal (57,1%), which allows to generalized tuberculosis of the lymphatic system. Fibrobronchoscopy showed in 35,7% patients residual bronchial tuberculosis changes, at 14,3% – an active fistulous form of bronchial tuberculosis. Microscopy of biopsy material was negative at 78,6% of cases, while cultural examination revealed Mycobacterium tuberculosis – in 100% and molecular genetic studies – deoxyribonucleic acid of Mycobacterium tuberculosis – in 64,3% patients.*

Key words: *tuberculosis, peripheral lymph nodes, microbiological examination, microscopy, molecular genetic examination of sputum, combination of tuberculosis and infection caused by the human immunodeficiency virus, fibrobronchoscopy, lymph node biopsy, generalized tuberculosis of the lymphatic system.*

Контактный телефон: +7-911-294-05-79; e-mail: vmeda-nio@mil.ru