

Дифференциальная диагностика микобактериальной инфекции легких

М.В. Павлова¹, А.И. Анисимова², Е.В. Истомина¹, Н.В. Сапожникова²,
Л.И. Арчакова¹, И.С. Маменко¹, П.К. Яблонский^{1,3}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Противотуберкулезный диспансер № 5, Санкт-Петербург

³Санкт-Петербургский государственный университет

Differential diagnostics of disseminated processes in the lungs

M. Pavlova¹, A. Anisimova², Ye. Istomina¹, N. Sapozhnikova²,
L. Archakova¹, I. Mamenko¹, P. Yablonskiy^{1,3}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

²TB Dispensary No. 5, St. Petersburg

³St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

Введение. Диссеминированные процессы в легких (ДПЛ) — это гетерогенная группа патологических состояний, общим признаком которых является рентгенологический синдром легочной диссеминации.

Цель: повышение эффективности диагностики диссеминированных процессов легких микобактериальной этиологии. **Материалы и методы исследования.** В отделении терапии туберкулеза легких были проанализированы медицинские карты 183 пациентов с диагнозом (при поступлении в клинику) «диссеминированный процесс в легких неясной этиологии (МКБ-10: Z03.0)». Диагноз верифицирован у всех пациентов: диссеминированный туберкулез легких доказан у 91 пациента, микобактериоз органов дыхания — у 59 человек, саркоидоз органов дыхания — у 20, неспецифическое воспаление — у 7; опухоли злокачественной природы — у 5 и силикоз — у 1 больного. В дальнейшем проанализировано 150 пациентов с доказанной микобактериальной инфекцией. **Результаты.** В сравнительном аспекте установлены достоверно значимые отличия туберкулезной и микобактериальной инфекции (микобактериоза): туберкулезом

достоверно чаще болеют мужчины, поражение, как правило, верхнедолевой локализации (82,4%), положительный тесты (Диаскинтест и T-spot) установлены у 89%, наличие бронхоэктазов достоверно реже у пациентов с туберкулезом. У всех пациентов с туберкулезом диагноз подтвержден наличием положительного посева на МБТ или ДНК МБТ методом ПЦР. При микобактериозе чаще болеют женщины (93,2%), нижнедолевая локализация процесса и двусторонние поражения установлены у 94,9%, в том числе наличие бронхоэктазов — у 38 (64,4%). Достоверно чаще отрицательный Диаскинтест или T-spot. В анализе мокроты выделены НТМБ дважды или в смывах с бронхов методом посева на плотных или жидких питательных средах. **Заключение.** Микобактериальные инфекции легких (туберкулез и микобактериоз) имеют статистически значимые отличия по таким признакам, как пол, локализация поражения, наличие бронхоэктазов и результатов таких тестов, как Диаскинтест и T-spot.

Ключевые слова: туберкулез легких, микобактериоз органов дыхания, рентгенологические особенности, бактериологическая верификация

Summary

Introduction. Disseminated lung disease (ZL) is a heterogeneous group of pathological conditions, the common feature of which is the radiological syndrome of pulmonary dissemination. The purpose of this study was to study clinical and radiological features in patients with pulmonary TB and mycobacteriosis. **Research materials and methods.** Medical records of 183 patients with a diagnosis (upon admission to the clinic) of disseminated lung process of unknown etiology (ICD10-Z03.0) were analysed at the pulmonary TB therapy department. The diagnosis was verified in all patients: disseminated pulmonary tuberculosis proven in 91 patients, mycobacteriosis of the respiratory organs in 59 patients, sarcoidosis of respiratory organs in 20 patients, nonspecific inflammation in 7 patients, oncology in 5 patients, and silicosis in 1 patient. Subsequently, 150 patients with proven mycobacterial infection were analyzed. **Results.** Upon

comparison, honestly significant differences between tuberculosis and mycobacterial infection (mycobacteriosis) have been established: tuberculosis is significantly more common in men, with the lesion, as a rule, of the upper lobe localization (82.4%), positive tests (Diaskin and Tspot) were found in 89%, bronchiectasis was significantly less common in patients with tuberculosis. In all patients with tuberculosis, the diagnosis was confirmed positive culture for MBT or MBT DNA by PCR. **Conclusion.** Mycobacterial infections of the lungs (tuberculosis and mycobacteriosis) have statistically significant differences in patients' gender, lesion localization, presence of bronchoectases, and the results of such tests as Diaskin and Tspot.

Keywords: pulmonary tuberculosis, mycobacteriosis of respiratory organs, radiological features, bacteriological verification

Введение

Диссеминированные процессы в легких (ДПЛ) — это гетерогенная группа патологических состояний, общим признаком которых является рентгенологический синдром легочной диссеминации. Более 150 заболеваний характеризуются синдромом легочной диссеминации. Чаще всего рентгенологическим синдромом диссеминации представлены следующие заболевания: диссеминированный туберкулез легких, саркоидоз органов дыхания, экзогенные аллергические альвеолиты, опухолевые диссеминации и микобактериозы легких [1–5]. Диагностика диссеминированного туберкулеза легких из-за многообразия симптомов, изменений со стороны лабораторных анализов и рентгенологической картины бывает неоднозначной, поскольку эти проявления могут наблюдаться при других нозологиях [6, 7]. Дифференциальная диагностика диссеминаций представляет определенные трудности и нередко приводит к гипо- или гипердиагностике туберкулеза органов дыхания, саркоидоза и микобактериозов легких. В последнее время отмечается рост заболеваемости микобактериозами. Это связано с увеличением количества больных с хроническими неинфекционными заболеваниями легких, ростом частоты заболеваний со сниженным иммунным статусом и увеличением количества и качества их диагностики [8]. С появлением новых, более точных и совершенных диагностических методик идентификации КУМ появилась возможность более раннего подтверждения диагноза микобактериозов. В России отсутствуют статистические данные о распространенности микобактериозов и данные о видовой структуре

нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), особенностях эпидемиологии. Значительной проблемой является отсутствие нормативных документов, регламентирующих основные этапы проведения лабораторной диагностики данной группы заболеваний и их лечения.

Совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики микобактериальных инфекций легких в современных условиях позволит значительно уменьшить диагностические ошибки при легочной диссеминации.

Цель

Повышение эффективности диагностики диссеминированных процессов легких микобактериальной этиологии.

Материалы и методы исследования

В отделении терапии туберкулеза легких были проанализированы медицинские карты 183 пациентов с диагнозом (при поступлении в клинику) «диссеминированный процесс в легких неясной этиологии».

Пациентам выполнен стандартный клинико-диагностический минимум: лабораторные анализы, анализы мокроты методами посева на МБТ на жидкие и плотные среды или ДНК МБТ методом ПЦР, Диаскинтест и тест T-spot, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Также всем пациентам выполнена стандартная бронхоскопия с взятием смывов из бронхов и чрезбронхиальная щипцовая биопсия или криобиопсия легкого под рентгеноскопическим контролем из зон, наиболее измененных по данным МСКТ.

Результаты

На основании проведенных клинико-рентгенологических, лабораторных, инструментальных методов исследования диагноз был верифицирован: диссеминированный туберкулез легких — у 91 пациента, микобактериоз органов дыхания — у 59, саркоидоз органов дыхания — у 20, онкология — у 5, неспецифическое воспаление в легких — у 27, силикоз — у одного больного (рисунок).

Таким образом, микобактериальная этиология поражения легких составила 74% всех случаев диссеминированных изменений легких. В дальнейшем проанализировано 150 пациентов с доказанной микобактериальной инфекцией.

Диагноз диссеминированного туберкулеза легких доказан у 91 (61,7%) пациента, при этом у 10 пациентов (11%) установлена широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ); множественная лекарственная устойчивость микобактерий к препаратам (МЛУ МБТ) выявлена у 39 (42,9%) человек, и у 42 (46,1%) пациентов была сохранена лекарственная чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам. Пациентов-мужчин с диссеминированным туберкулезом было 55 (60,5%), женщин значительно меньше — 36 (39,5%). Возраст пациентов с диссеминированным туберкулезом легких колебался от 18 до 55 лет. Симптомы интоксикации у пациентов с туберкулезом определялись у 34 (37,4%), в основном у лиц старшего возраста. Наблюдались клинические проявления диссеминированного туберкулеза: повышение температуры до субфебрильной, слабость, недомогание, со стороны клинических показателей крови — умеренное увеличение СОЭ и реже увеличение количества лейкоцитов. В группе с туберкулезом органов дыхания были диагностированы двусторонние диссеминированные процессы у 75 (82,4%) человек, что достоверно чаще по сравнению с односторонними, которые выявлены лишь у 16 (17,6%) пациентов. Рентгенологическая картина при туберкулезе представлена диссеминацией, преимущественно в верхних отделах легких у 83 человек (91,2%), нижнедолевые процессы встречались значительно реже — у 8 человек (8,8%).

Пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) показали у большинства больных положительные результаты — 81 (89%), лишь у 10 человек (11%) Диаскинтест оказался отрицательным. Патоморфологическое исследование биоптата при туберкулезе выявило преобладание гранулематозной реакции с некрозом, наличием КУМ при окражке препарата по Цилю–Нильсену.

В сравнительном аспекте мы проанализировали 59 пациентов с доказанным диагнозом микобактериоза легких, что составило 39,3%.



Рисунок. Факторы риска

Среди пациентов с микобактериозом органов дыхания преобладали женщины, соответственно 55 (93,2%), мужчин было всего 4 (6,7%) человека. Возраст пациентов с микобактериозами составил в среднем от 45 до 69 лет. При ретроспективном анализе установлены следующие факторы риска, которые наблюдались при микобактериозе легких и могли косвенно способствовать развитию болезни: бронхоэктазы (64,4%), курение в анамнезе (22,0%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (15,6%), бронхиальная астма (БА) (15,6%) и сердечно-сосудистые заболевания (15,6%), заболевания желудочно-кишечного тракта (9,1%), сахарный диабет (6,8%) (см. рисунок).

Диаскинтест — пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным показали отрицательный результат у 52 (94,5%) больных ($p < 0,001$), достоверно реже по сравнению с больными туберкулезом. В анамнезе пациентов с микобактериозами выявлены бронхоэктазы у 38 (64,4%), ХОБЛ — у 9 (15,3%), БА — у 9 (15,3%), СД — у 4 (6,8%) больных. Важным фактом является курение в настоящем или далеком прошлом — у 13 (22%) человек. Больные микобактериозами жаловались на кашель с трудно отделяемой мокротой, нередко на субфебрильную температуру, одышку при физической нагрузке.

Клиническая картина заболевания микобактериозами зависит от длительности течения процесса, распространенности воспалительных изменений по типу бронхоолита и наличия бронхоэктазов. Среди пациентов с микобактериозами преобладали двусторонние процессы — у 56 (94,9%), односторонние поражения — у 3 пациентов (5,1%).

Рентгенологическая картина диссеминированных микобактериозов у 26 (61%) пациентов в основном

представлена двусторонней диссеминацией в сочетании с выраженными бронхоэктазами у 38 (64,4%) (бронхоэктатическая форма); у 9 (15,3%) человек — диссеминация в легких сочеталась с полостями распада — полостные формы микобактериоза, и у 12 (20,3%) — ограниченная форма диссеминированного процесса, отличалась крупными очагами — очаговая форма микобактериоза. Среди возбудителей микобактериозов в 72,9% (43) наблюдений преобладала MAC-инфекция; *M. chelonae* отмечалась в 11,9% (7), *M. kansasii* — в 11,9% (7), *M. fortuitum* — всего лишь в 3,4% случаев (2).

У пациентов с микобактериозом легких выявлена тотальная лекарственная устойчивость НТМБ к определяемым препаратам в 57,6% (34), у 42,4% (25) пациентов наблюдалось сохранение лекарственной чувствительности к макролидам (кларитромицин) и другим антибактериальным препаратам, таким как фторхинолоны, аминогликозиды и линезолид.

Таким образом, по представленным данным микобактериозом чаще болеют женщины, имеющие факторы риска: бронхоэктазы, курение в анамнезе, ХОБЛ, БА. Рентгенологически преобладает двустороннее поражение легких с локализацией процесса в средних и нижних отделах обоих легких ($p < 0,001$), у которых результат Диаскинтеста в 94,5% оставался отрицательным ($p < 0,001$). При гистологическом исследовании у больных микобактериозом определялись изменения в виде гранулематозного воспаления без некроза. Туберкулезом чаще болеют мужчины, пробы с АТР (Диаскинтест) достоверно чаще были положительными по сравнению с больными микобактериозом. При туберкулезе достоверно чаще преобладают верхнедолевые локализации процесса ($p < 0,001$). В ходе ис-

следования бронхоэктазы у пациентов с микобактериозами выявлены достоверно чаще по сравнению с туберкулезными больными ($p < 0,001$); при туберкулезе преобладали гранулемы с некрозом и наличием КУМ при окраске препарата по Цилю–Нильсену.

Основным методом дифференциальной диагностики между туберкулезом и микобактериозом легких остаются культуральные исследования диагностического материала (мокрота, трахеобронхиальный смыв, ткани легкого и др.), однако выявлены факторы, по которым эти заболевания имеют статистически значимые различия: пол, локализация, односторонность или двусторонность поражения, наличие бронхоэктазов и таких тестов, как Диаскинтест и Т-spot.

Выводы

1. На основании проведенных клинико-рентгенологических, лабораторных, инструментальных исследований диагноз был верифицирован у 183 пациентов: диссеминированный туберкулез легких — у 91 (44,8%) пациента, микобактериоз органов дыхания — у 59 (29,1%), саркоидоз органов дыхания у 20 (9,8%) человек, неспецифическое воспаление в легких — у 7 (13%), онкологические заболевания — у 5 (2,5%), силикоз — у одного больного.

2. Среди диссеминированных поражений легких первое место занимает микобактериальная инфекция (73,9%): туберкулез — у 44,8%, микобактериоз — у 29,1%.

3. Пациенты с туберкулезом и микобактериозом статистически значимо различались по таким факторам, как пол, локализация, односторонность или двусторонность поражения, наличие бронхоэктазов и таких тестов, как Диаскинтест и Т-spot.

Список литературы

1. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П., Макарова М.В., Хачатурьянц Е.Н. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт. Практическая медицина 2011; 3 (51): 39–50. [Guntulova L.D., Borisov S.E., Solovyeva I.P., Makarova M.V., Khachaturiyants E.N. Mikobacteriosis in Mycobacteriosis in phthiisipulmonology: a review of literature and own experience. Prakticheskaya meditsina 2011; 3 (51): 39–50 (In Russ.)].
2. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Илькович Ю.М. Диссеминированные заболевания легких в практике семейного врача. Российский семейный врач 2012; 16 (2): 16–22. [Il'kovich M.M., Novikova L.N., Il'kovich Yu.M. Disseminated lung diseases in the practice of a family doctor. Rossiyskiy semeynyy vrach 2012; 16 (2): 16–22 (In Russ.)]. doi: 10.17816/RFD2012216-22.
3. Зимица В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н., Кулабухова Е.И., Русакова Л.И., Фесенко О.В. Микобактериозы: современное состояние проблемы 2017; 19 (4): 276–282. [Zimica V.N., Degtyareva S.Y., Beloborodova E.N., Kulabukova E.I.,

Rusakova L.I., Fesenko O.V. Mycobacteriosis: the current state of the problem. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2017; 19 (4): 276–282 (In Russ.)].

4. Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Жестков А.В., Ковалев А.М., Барышников Л.А., Неняйкин С.С. Сравнительный анализ методов идентификации нетуберкулезных микобактерий, выделенных из клинического материала. Инфекция и иммунитет 2017; 7 (3): 285–291. [Lyamin A.V., Ismatullin D.D., Zhestkov A.V., Kovalev A.M., Baryshnikova L.A., Nenyaykin S.S. Comparative analysis of methods of identification of non-tubercular mycobacterium, selected from clinical material. Infektsiya i immunitet 2017; 7 (3): 285–291 (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-285-291.
5. Jorgensen J.H., Carroll K.C., Funke G., Landry M.L., Richter S.S., Warnock D.W. Manual of Clinical Microbiology. 11th ed. 2015; 1: 536–570. doi: 10.1128/9781555817381.
6. Старкова Д.А., Журавлев В.Ю., Вязовая А.А., Соловьева Н.С., Куликова О.Н., Нарвская О.В. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо-Западного федерального округа России. Туберкулез и болезни легких 2019; 97(6): 16–22.

[Starkova D.A., Zhuravlev V.Yu., Vyazovaya A.A., Solovyova N.S., Kulikova O.N., Narvskaya O.V. Species diversity of non-tuberculous mycobacteria in patients mycobacteriosis in the territories of the Northwestern Federal District of Russia. Tuberculosis and lung diseases 2019; 97 (6): 16–22 (In Russ.). <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-16-22>.

7. Conger N.G., O`Connell R.J., Laurel V.L., Olivier K.N., Graviss E.A., Williams-Bouyer N. Mycobacterium simiae outbreak associated

with water supply hospital. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2004; 25: 1050–1055. doi: 10.1086/502342.

8. Rossi M., Flepp M., Telenti A., Schiffer V., Egloff N., Bucher H., Vernazza P., Bernasconi E., Weber R., Rickenbach M., Furrer H. Disseminated M. avium complex infection in the swiss HIV cohort study: declining incidence, improved prognosis and discontinuation of maintenance therapy. Swiss Med. Wkly. 2001; 131: 471–478. doi: 10.4414/smw.2001.09728.

Поступила в редакцию: 05.09.2023 г.

Сведения об авторах:

Павлова Мария Васильевна — ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: mv@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-9472-8136;

Анисимова Анастасия Ильинична — врач-фтизиатр Противотуберкулезного диспансера № 5; 195067, Санкт-Петербург, Бестужевская ул., д. 48; e-mail: anisimova_59@mail.ru; ORCID 0000-0003-4991-3663;

Истомина Евгения Викторовна — врач-фтизиатр Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ORCID 0000-0003-0477-7338;

Сапожникова Надежда Валентиновна — кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр Противотуберкулезного диспансера № 12; 190103, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д. 152А; ORCID 0000-0003-0977-3002;

Арчакова Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: spbniif_a@mail.ru; ORCID 0000-0002-7988;

Маменко Игорь Сергеевич — кандидат медицинских наук, стажер-исследователь научно-исследовательской лаборатории «Интервенционная пульмонология» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ORCID 0000-0002-8370-8594;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; проректор по медицинской деятельности, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.