

Н.В.Мусатова, Н.В.Кузьмина

Диагностика и дифференциальная диагностика милиарного туберкулеза легких

Сургутский государственный университет, г. Сургут

N.V.Musatova, N.V.Kuzmina

Diagnosis and differential of miliary lung tuberculosis

В последнее десятилетие в большинстве стран мира отмечается рост распространенности туберкулеза и смертности от него, увеличивается число пациентов с тяжелыми, быстро прогрессирующими формами этого заболевания. При этом более половины из них, как правило, обращаются за медицинской помощью в лечебные учреждения общей медицинской сети, где верный диагноз подчас устанавливается поздно, и больные поступают в специализированные противотуберкулезные учреждения в тяжелом состоянии. Поэтому своевременная диагностика остро прогрессирующих форм является актуальной проблемой не только фтизиатрии, но и общей медицины.

Милиарный туберкулез, или острая гематогенная диссеминация туберкулеза легких, является одной из самых сложных для диагностики и лечения форм заболевания и без специфической терапии почти всегда заканчивается летально. Благодаря вакцинации его классическая форма у маленьких детей, возникающая при первичном инфицировании микобактериями туберкулеза (МБТ), стала редкостью. Вместе с тем за последние десятилетия увеличилась его частота среди лиц среднего и пожилого возраста [1].

Патогенез и патологическая анатомия милиарного туберкулеза

Милиарный туберкулез никогда не развивается сразу вслед за первичным заражением, т. к. необходимыми условиями этого являются повторная бактериемия, общая сенсibilизация и резкое снижение сопротивляемости организма. Генез данной формы всегда гематогенный, развивается остро в результате генерализации инфекции в организме и связан с наличием микобактериемии [3, 4]. *А.Я.Штернберг* отмечал склонность туберкулеза распространяться по органам, родственным по своему происхождению (развившимся из одного зародышевого листка). Преимущественно поражаются серозные оболочки, легкие, лимфатические узлы, селезенка, почки, костный мозг [3]. Генерализация очагов туберкулезного воспаления может развиваться при любой форме туберкулеза, особенно гематогенного. При этом уже через 7–10 дней после гематогенной диссеминации поражаются капилляры и мелкие вены. Отмечается гиперергическая реакция капилляров в виде де-

зорганизации коллагена и фибриноидного некроза стенки, что приводит к повышению проницаемости стенки капилляров. Создаются условия для проникновения микобактерий из крови в легкие и развития васкулитов, лимфангитов. В межальвеолярных перегородках, реже в альвеолах, образуются в основном продуктивные бугорки, диаметром 1–2 мм, по ходу сосудов, что приводит к развитию в легких острых микроциркуляторных дистрофических изменений, острой эмфиземы, возможно формирование тонкостенных полостей распада – так называемых штампованных каверн. Легкие при милиарном туберкулезе поражаются на всем протяжении, но иногда процесс может локализоваться только в верхних долях. При микроскопическом исследовании в центре бугорка обнаруживается казеоз, окруженный эпителиоидными и единичными гигантскими клетками, а по периферии – клетками лимфоидного ряда. Лимфоцитами инфильтрированы и альвеолярные перегородки [2, 3].

Возникновению микобактериемии в значительной мере способствует гиперсенсibilизация организма на почве бактериальной или вирусной (корь, грипп) инфекции, аллергических и иммунных расстройств, авитаминоза, нарушения белкового и других видов обмена [2]. Особую патогенетическую роль в развитии милиарного туберкулеза играют иммунодефицитное состояние и нарушение фагоцитарной функции макрофагов [1]. Макрофаги разрушаются в зоне специфического воспаления в легких. Это ведет к выделению ферментов лизосом, простагландинов в окружающую ткань, что в значительной степени определяет характер и выраженность специфического воспаления, повышает проницаемость сосудистой стенки и создает условия для диссеминации МБТ в различные органы и системы организма. В этих процессах важная роль отводится МБТ, которые на фоне выраженного иммунодефицита имеют повышенную вирулентность, специфически сенсibilизируя стенки сосудов и легочную ткань. Существенное влияние могут оказывать эндокринные нарушения, которые развиваются в связи с физиологическими факторами (во время беременности, после родов, при старческом увядании организма) или патологическими состояниями (при поражении гипофиза, адреналовой системы и др.) [2, 4].

Клинические проявления и течение милиарного туберкулеза

Течение милиарного туберкулеза характеризуется преимущественно подострым началом, при этом практически у всех пациентов отмечаются симптомы интоксикации и бронхолегочные проявления заболевания. Даже при наличии выраженных симптомов заболевания в течение 1 месяца после их появления в лечебную сеть обращаются только 10 % больных милиарным туберкулезом [5, 6]. Вначале больные жалуются на общее недомогание, ухудшение сна и аппетита, диспепсические расстройства, головную боль, субфебрильную температуру тела. У таких пациентов кашель чаще сухой, надсадный или с выделением небольшого количества слизистой мокроты, в которой редко обнаруживаются МБТ. При физикальном исследовании легких определяется тимпанит, жесткое дыхание, иногда небольшое количество сухих и мелкопузырчатых влажных хрипов. Характерно быстрое, в течение 1-2 недель, ухудшение состояния, нарастание симптомов интоксикации: повышение температуры тела до 39–40 °С, появление ночной потливости, нарастание слабости, адинамии, тахикардии, акроцианоза, одышки.

В зависимости от преобладания отдельных клинических симптомов условно выделяют тифоидную, легочную и менингеальную формы милиарного туберкулеза. Тифоидная форма, описанная *Н.И.Пироговым* в 1842–1848 гг., характеризуется чертами острой тяжелой общей инфекции. Как и при брюшном тифе, возможно появление розеолезной сыпи на коже, увеличение печени и селезенки. От брюшного тифа милиарный туберкулез отличается более внезапным началом заболевания с повышением температуры до 39–40 °С, лихорадкой неправильного типа, тахикардией, одышкой, цианозом, лимфопенией, нормальным содержанием лейкоцитов или небольшим лейкоцитозом, тотальным мелкоочаговым обсеменением легких. В настоящее время дифференцировать милиарный туберкулез и брюшной тиф приходится редко в связи с низкой распространенностью последнего. При легочной форме милиарного туберкулеза преобладают упорный сухой кашель, тяжелая одышка, цианоз, гектическая лихорадка с профузными потами, могут выслушиваться мелкопузырчатые влажные субкрепитирующие хрипы. Перкуторный тон над грудной клеткой равномерно укорочен с коробочным оттенком [7].

При появлении диссеминации в мозговых оболочках и веществе мозга развиваются признаки менингита: ригидность затылка, положительные симптомы *Кернига* и *Бабинского*. В таких случаях необходима люмбальная пункция и исследование спинномозговой жидкости. В настоящее время у большинства больных наблюдается генерализация туберкулезного процесса с поражением, помимо легких, печени, селезенки, почек, серозных оболочек, лимфатических узлов. Гематологические сдвиги свидетельствует о значении недостаточности иммунной системы при возникновении этой формы туберкулеза и подтверждают остроту заболевания.

На начальном этапе развития милиарного туберкулеза отмечается лейкоцитоз до $15\text{--}18 \times 10^9/\text{л}$, который по мере прогрессирования сменяется лимфопенией и тромбоцитопенией. Одновременно наблюдаются эозинопения, лимфопения, абсолютный и относительный нейтрофилез со сдвигом влево, но без токсической зернистости цитоплазмы. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) резко повышена до 40–50 мм/ч. В моче иногда определяются белок, микрогематурия, положительная диазореакция. Реакция Манту с 2 ТЕ ППД-Л в большинстве случаев бывает отрицательной, что связано с выраженными явлениями вторичного иммунодефицита, характерного для данной категории больных.

При милиарном туберкулезе рентгенологическая картина в первые дни заболевания характеризуется диффузным понижением прозрачности легких со смазанностью сосудистого рисунка, а затем появлением мелкопетлистой сетки вследствие воспалительного уплотнения интерстициальной ткани. На этом фоне определяются множественные, округлой формы, хорошо отграниченные и расположенные в виде цепочек очаги размером 1–2 мм в диаметре. Интенсивность очагов малая или средняя, они не сливаются между собой, расположены симметрично — гуще в средних и нижних отделах легких. Этот феномен объясняется неодинаковой в различных отделах легких суммацией теней на рентгенограмме [2, 3, 8]. Характерная рентгенологическая картина может сформироваться не одновременно с клиническими проявлениями, а через 1–2 недели, что связано с разрешающими возможностями рентгенографии. В этих случаях компьютерная томография позволяет установить факт наличия диссеминации на самых ранних этапах болезни при отсутствии этих изменений на рентгенограмме [1, 8].

Диагностика милиарного туберкулеза легких

Диагностика милиарного туберкулеза включает оценку анамнестических данных, особенностей клинической картины заболевания, микробиологические, лучевые, инструментальные и другие методы исследования.

В обязательный диагностический минимум входит сбор анамнеза, объективное исследование, анализы крови и мочи, рентгенография органов грудной клетки, исследования мазков мокроты на МБТ. Дополнительные методы исследования включают расширенную микробиологическую диагностику мокроты, крови и другого патологического материала с обязательным его посевом на питательные среды, углубленную лучевую диагностику, в том числе компьютерную томографию.

Из инструментальных (инвазивных) методов исследования наиболее значимое диагностическое значение имеет бронхоскопия с различными видами биопсий, таких как аспирационная, щеточная, трансхраеальная, трансбронхиальная и др., с обязательным цитологическим и гистологическим изучением полученного материала. Биопсия печени и костного

мозга дает положительный результат примерно в $\frac{2}{3}$ случаев, что связано с гематогенным распространением инфекции [6].

Анализ причин несвоевременного выявления туберкулеза легких врачами лечебных учреждений общей медицинской сети показал, что при проведении диагностики туберкулеза легких недостаточное внимание придается эпидемиологическому и социальному анамнезу, а также не учитывается, относится ли пациент к одной из групп повышенного риска [9].

Группы повышенного риска заболевания туберкулезом:

- 1) пациенты с рентгенологическими признаками остаточных посттуберкулезных изменений в легких и внутригрудных лимфатических узлах в виде кальцинатов, фиброзных очагов, плевральных спаек, участков пневмосклероза;
- 2) пациенты из следующих социальных групп: лица без определенного места жительства, беженцы, мигранты, освобожденные из пенитенциарных учреждений, лица, проживающие в приютах, ночлежках, интернатах для престарелых, пациенты наркологических и психиатрических учреждений;
- 3) пациенты, имеющие различные сопутствующие заболевания, такие как профессиональные (пылевые) заболевания легких, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, инфицированные ВИЧ или больные СПИДом;
- 4) лица, получавшие цитостатическую, кортикостероидную и лучевую терапию, лица молодого возраста, перенесшие экссудативный плеврит, женщины в послеродовом периоде.

Обязательный учет перечисленных анамнестических данных в значительной степени позволит заподозрить у пациента милиарный туберкулез. Основой этиологического диагноза туберкулеза легких является обнаружение МБТ в биологическом материале (мокрота, кровь, биоптат) или выявление в биоптатах морфологических признаков туберкулезного воспаления (казеоз, эпителиоидные и многоядерные клетки *Пирогова–Лангханса*). Однако при милиарном туберкулезе бактериовыделение выявляется лишь у незначительной части пациентов.

Большое значение для этиологической диагностики имеет также люминесцентная микроскопия мазков капиллярной крови, окрашенных аураминол и родамином по методу *Боя*, модифицированного *В.П.Пузановым и др.* [2]. Кроме того, важен осмотр глазного дна, где даже при начальных проявлениях заболевания можно увидеть мелкие очаги специфического воспаления [8].

Определенное диагностическое значение при милиарном туберкулезе имеет тест-терапия противотуберкулезными препаратами, когда в течение 2 месяцев назначают изониазид, рифампицин, пипразинамид и этамбутол. При выраженном рассасывании очаговых изменений легких процесс расценивают как специфический и противотуберкулезную терапию продолжают.

Такие иммунологические тесты, как проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, иммуноферментный анализ опреде-

ления противотуберкулезных антител и туберкулезных антигенов в сыворотке крови, особого диагностического значения при милиарном туберкулезе не имеют ввиду иммунодефицита с развитием отрицательной анергии.

Дифференциальная диагностика милиарного туберкулеза легких

Острый милиарный туберкулез приходится дифференцировать от диссеминированных процессов в легких, которые на рентгенограммах представлены симметричными мелкоочаговыми тенями и сопровождаются интоксикационным синдромом различной степени выраженности и бронхолегочными проявлениями заболевания. При этом наиболее часто встречающимися заболеваниями, вызывающими ошибки в диагностике, являются экзогенные аллергические альвеолиты (ЭАА), карциноматоз и саркоидоз легких II стадии с поражением легких.

Карциноматоз легких может быть следствием гематогенного метастазирования из первичного очага, находящегося как в самом легком, так и в других органах и тканях. Он характеризуется симптомами первичной опухоли, раковой интоксикацией, прогрессирующей дыхательной недостаточностью. В диагностике решающее значение имеет обнаружение основной опухоли (или анамнез оперированного рака), метастазов другой локализации, опухолевых клеток в мокроте. В ряде случаев приходится прибегать к биопсии легкого. При карциноматозе на рентгенограмме обнаруживают множественные несимметричные очаговые изменения. Очаги разной величины могут сливаться между собой.

Заболевание, от которого наиболее часто приходится дифференцировать милиарный туберкулез, — это саркоидоз легких II стадии, согласно классификации *K. Wurm*. Для симптомокомплекса саркоидоза, когда он проявляется диссеминацией в легких, характерны скудные клинические проявления в виде кашля, затрудненного дыхания, отсутствие признаков интоксикации (лихорадки, слабости, повышенной потливости), нормальная или умеренно повышенная СОЭ, отрицательная туберкулиновая реакция, саркоидозная гранулема в биоптате, лимфоцитоз в жидкости БАЛ. Узловатая эритема, артралгии при общем удовлетворительном состоянии пациента и отрицательной туберкулиновой реакции позволяют диагностировать саркоидоз у 35–40 % больных. Рентгенологическая картина саркоидоза легких характеризуется двусторонней мелкоочаговой диссеминацией, обычно имеет место двустороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов.

ЭАА — группа заболеваний, характеризующихся развитием аллергической реакции в легких в результате гиперчувствительности к определенным антигенам. Этиологическими агентами заболевания являются различные бактерии, грибы, антигены животного и растительного происхождения, некоторые химические соединения (диизоцианаты, соли тяжелых металлов) и лекарства (антибиотики). В данное время

число больных ЭАА составляет около 3 % от общего числа пациентов пульмонологического профиля. Распространенность ЭАА зависит от профессии, бытовых условий, состояния окружающей среды. Поэтому в дифференциальной диагностике милиарного туберкулеза и ЭАА важное значение имеет анамнез: длительный и массивный контакт с вредными веществами, санитарно-гигиеническая оценка условий труда и мест проживания.

Симптомокомплекс, свойственный ЭАА, включает симптомы интоксикации и хронического бронхита, часто с обструктивным синдромом, приступы удушья (бронхиальная астма), рецидивирующую пневмонию и другие клинические проявления (артралгии, аллергический ринит, конъюнктивит). На рентгенограммах обычно выявляются мелкоочаговые и интерстициальные изменения.

Для верификации диагноза ЭАА должна быть доказана специфическая сенсибилизация к этиологически значимым аллергенам (куриный антиген, антиген табака, древесины) или предполагаемому лекарству (амидорон и т. д.). Диагноз устанавливается на основании выявления специфических антител, эпителиоидных клеток в биоптате, полученном при бронхоскопии, и быстрой положительной динамики клинических проявлений и рентгенологических изменений у больных ЭАА на фоне прекращения контакта с этиологически значимым аллергеном или кортикостероидной терапии. Окончательную верификацию диагноза обычно осуществляют с помощью чрезбронхиальной биопсии легких. Информативность этого метода составляет 86–92 %.

Лечение

При раннем выявлении и своевременном начале лечения милиарного туберкулеза исход благоприят-

ный даже при тотальной генерализации. Лечение проводится в соответствии со стандартными режимами химиотерапии с обязательным применением десенсибилизирующей, противовоспалительной и сосудистой терапии, симптоматических средств. Назначение в качестве десенсибилизирующей противовоспалительной терапии глюкокортикостероидов в настоящее время затруднено в связи с высокой распространенностью лекарственной устойчивости к антибактериальным препаратам.

Литература

1. Баласаняц Г.С. Клиническая характеристика милиарного туберкулеза в современных условиях. *Клин. мед.* 1999; 9: 22–23.
2. Кузьмина Н.В. Течение и эффективность лечения больных диссеминированным туберкулезом легких в период напряженной эпидемической ситуации: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003.
3. Корнетова Н.В. Острый милиарный туберкулез. *Пробл. туб.* 199; 1: 37–40.
4. Мишин В.Ю., Демихова О.В., Кузьмина Н.В. Диагностика и дифференциальная диагностика гематогенно-диссеминированного туберкулеза легких. *Consilium Medicum* 2002; 96: 498–503.
5. Мишин В.Ю., Назарова Н.В., Кононец А.С. Течение и эффективность лечения инфильтративного туберкулеза легких. *Пробл. туб.* 2006; 10: 7–12.
6. Перельман М.И., Корякин В.А. Фтизиатрия. М.: Медицина; 2004.
7. Путов Н.В. Диссеминированные процессы в легких. М.: Медицина; 1984.
8. Мурова Т.Ф. Диссеминированный туберкулез легких. *Мед. помощь* 2005; 2: 15–19.
9. Хоменко А.Г. Туберкулез. М.; 1996.

Поступила 01.08.07
© Мусатова Н.В., Кузьмина Н.В., 2008
УДК 616.24-002.511-07