

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ ТУБЕРКУЛЕМЕ ЛЕГКОГО И ВЕРОЯТНЫЕ ПРИЧИНЫ НЕВЫСОКОГО УРОВНЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

И. В. Лискина, С. Д. Кузовкова, Л. М. Загаба, Л. И. Песковец

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», Киев

Резюме. Проанализированы результаты микробиологического и гистологического исследований биологического материала 311 больных с туберкулемой легкого. В результате проведенного микробиологического исследования мокроты и/или операционного материала микобактерии туберкулеза (МБТ) были обнаружены в 22,83 % случаев. При наличии признаков распада в туберкулеме, по рентгенологическим данным, частота выявления МБТ достоверно выше, чем у больных без деструктивных изменений и составляет 34,20 % случаев. Установлено, что при морфологически низкой степени активности специфического воспаления достоверно ниже частота выявления МБТ, чем у больных с умеренной степенью активности специфического воспаления, ($15,2 \pm 3,7$) против ($26,6 \pm 3,6$) % ($p < 0,05$). Сформулированы основные вероятные причины низкой частоты обнаружения МБТ в случае туберкулемы легкого.

Ключевые слова: туберкулема легкого, микобактерия туберкулеза, микробиология, гистология, диагностика.

ЧАСТОТА ВИЯВЛЕННЯ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОМІ ЛЕГЕНІ ТА МОЖЛИВІ ПРИЧИНИ НИЗЬКОГО РІВНЯ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

*І. В. Ліскіна, С. Д. Кузовкова,
Л. М. Загаба, Л. І. Песковець*

Резюме. Проаналізовані результати микробиологічного та гістологічного методів дослідження біологічного матеріалу 311 хворих з туберкульозом легень. В результаті проведенного микробиологічного дослідження мокротиння та/або операційного матеріалу мікобактерії туберкульозу (МБТ) були виявлені у 22,83 % випадків. При наявності ознак розпаду в туберкульозах, за рентгенологічними даними, частота виявлення МБТ достовірно вища, ніж у хворих без деструктивних змін і складає 34,20 %. Встановлено, що при морфологічно низькому ступені активності специфічного запалення достовірно нижча частота виявлення МБТ, ніж у хворих з помірним ступенем активності специфічного запалення, ($15,2 \pm 3,7$) проти ($26,6 \pm 3,6$) % ($p < 0,05$). Сформульовані основні ймовірні причини низької частоти виявлення МБТ у випадку туберкульозу легень.

Ключові слова: туберкульоз легень, мікобактерія туберкульозу, микробиологія, гістологія, діагностика.

THE INCIDENCE OF M. TUBERCULOSIS AT PULMONARY TUBERCULOMAS AND POSSIBLE REASONS OF LOW LEVEL OF THE LABORATORY DIAGNOSTIC

*I. V. Liskina, S. D. Kuzovkova,
L. M. Zagaba, L. I. Peskovets*

Summary. The results of microbiological and histological studies of the biological material 311 patients with lung tuberculoma. As a result of microbiological examination of sputum and/or surgical specimens *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) were detected in 22.83 % of cases. If there are signs of decay in the tuberculoma, the X-ray data, the incidence of MBT significantly higher than in patients without destructive changes, and is 34.20 % of cases. It is established that the morphologically low-grade inflammation of the specific activity was significantly lower incidence of MBT, than in patients with a moderate degree of activity of specific inflammation, ($15,2 \pm 3,7$) vs. ($26,6 \pm 3,6$) % ($p < 0,05$). The basic probable cause lower frequency of detection by the Office in the case of tuberculoma of the lung.

Key words: tuberculoma of the lung, mycobacterium tuberculosis, microbiology, histology, diagnostics.

Адрес для переписки:

Лискина Ирина Валентиновна

*д-р мед. наук, заведующая лабораторией патоморфологии
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»*

03680, Киев, ул. Н. Амосова, 10

e-mail: liskina@ifp.kiev.ua

ВСТУПЛЕНИЕ

Выявление микобактерий туберкулеза (МБТ) в мокроте и другом биологическом материале пациентов имеет решающее значение для установления диагноза туберкулезной инфекции, согласно современным рекомендациям ВОЗ [9]. Именно микробиологическая идентификация возбудителя

туберкулеза является основным и бесспорным критерием, свидетельствующим о специфической природе заболевания. Следует также учитывать, что непосредственное обнаружение МБТ имеет значение не только в диагностике туберкулеза, но и для последующего контроля над течением заболевания при назначенном курсе химиотерапии;

оценки ее эффективности; дальнейшая идентификация возможной медикаментозной резистентности МБТ позволяет выбирать наиболее оптимальную схему химиотерапевтического лечения пациента. В связи с этим не теряет своей актуальности вопрос совершенствования микробиологической диагностики туберкулеза, так как показатели уровня выявления МБТ у больных с туберкулезом в нашей стране заметно ниже, чем общепринятые мировые стандарты [3].

Среди публикаций встречаются работы, где представлен анализ выявляемости МБТ при микробиологическом исследовании разными методами и при гистологическом исследовании тканей в разных лечебных учреждениях. В частности, согласно исследованию, включающему данные противотуберкулезных учреждений 12 областей Украины, частота обнаружения кислото-устойчивых палочек методом микроскопии составила 13,4 – 16,8 % при различных формах туберкулеза легких у взрослых [3], а культуральным методом – соответственно, 17,8 и 20,2 %. По данным зарубежного исследования [8], при проведении трансбронхиальной биопсии легкого для верификации диагноза туберкулеза среди пациентов без наличия МБТ в мокроте, проводили микроскопическое исследование легочной ткани на выявление кислото-устойчивых палочек, в результате МБТ были обнаружены только в 6 из 21 биопсий (28,6 %), при исследовании отпечатков биопсий МБТ обнаружены в 3 (14,3 %), а при окраске биопсийной ткани легкого по Цилю-Нильсену – только в 2 (9,5 %) случаях. У больных с впервые диагностированным туберкулезом легких и морфологически верифицированной формой туберкулеза (фиброзно-кавернозный туберкулез и туберкулема легкого) частота выявления МБТ микробиологическими методами, по данным литературы, достигала 30,89 % [4].

В мокроте при сформированной туберкулезе легкого, по литературным данным, редко удается найти микобактерии, как правило, они обнаруживаются при явно прогрессирующем процессе, когда возникает сообщение между туберкулезом и дренирующими бронхами, отмечается специфическое поражение концевых отделов бронхов и при кашле выделяется мокрота [5, 7]. Кроме того, еще в классической монографии М. М. Авербаха [1] по изучению туберкулемы было показано, что скопления МБТ, как правило, обнаруживаются в фокусах расплавленного казеоза, тогда как в плотных казеозных массах и в самой стенке туберкулемы микобактерии обнаруживаются крайне редко.

А. И. Барбовой [2] проведен сравнительный анализ современных методов бактериологической диагностики туберкулеза легких в Украине, при этом доказана наибольшая диагностическая ценность метода посева на плотную питательную среду, результативность которого может достигать 80 % положительных результатов у больных с различными формами легочного туберкулеза по данным 2010 г.

Целью нашего исследования было определение частоты выявления МБТ при микробиологическом исследовании мокроты и/или операционного материала среди больных с туберкулезом легкого и анализ вероятных причин недостаточно высокого уровня лабораторной диагностики туберкулеза.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективное исследование включены больные, которые были прооперированы по поводу туберкулемы легкого в ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины» в течение 2001 – 2010 гг. Согласно клинко-патологоанатомической классификации форм легочного туберкулеза, у всех пациентов был установлен диагноз «туберкулема легкого». За исследуемый период оперативные вмешательства были проведены 331 пациенту. Среди них было 178 мужчин (53,77 %) и 153 женщины (46,23 %), средний возраст пациентов составил $(31,41 \pm 2,24)$ года. Микробиологические исследования мокроты и/или операционного материала проведены у 311 из 331 пациента, у 20 – такие исследования не проводились. Согласно записям в клинических направлениях на культуральное микробиологическое исследование, в лабораторию было доставлено всего 169 фрагментов операционного материала, в маркировке которых значилось: содержимое туберкулемы – у 158 (93,49 %) пациентов, «операционный материал» – у 6 (3,55 %), казеоз – у 3 (1,77 %) и стенка туберкулемы – у 2 (1,18 %).

Все пациенты были разделены на 2 основные группы: 1-я группа – пациенты, которым было проведено только одно микробиологическое исследование (мокроты или операционного материала), 2-я группа – пациенты, которым проводили оба микробиологических исследования: мокроты и операционного материала.

В зависимости от результатов выявления МБТ в мокроте и/или операционном материале пациенты были распределены на следующие подгруппы:

- 1-я подгруппа – пациенты, у которых проводилось только микробиологическое исследование мокроты (142 больных);
- 2-я подгруппа – пациенты, которым проводилось микробиологическое исследование только операционного материала (13 больных);
- 3-я подгруппа – пациенты, у которых по результатам микробиологического исследования и мокроты, и операционного материала были обнаружены МБТ (20 больных);
- 4-я подгруппа – пациенты, у которых был получен положительный результат микробиологического исследования мокроты, в операционном материале МБТ не обнаружены (13 больных);
- 5-я подгруппа – пациенты, у которых по результатам микробиологического исследования в операционном материале были обнаружены МБТ, в мокроте МБТ не обнаружены (12 больных);

6-я підгрупа – пацієнти, у яких при мікробіологічному дослідженні мокроты і операційного матеріала МТБ не були виявлені (111 хворих).

Робота виконана за рахунок коштів державного бюджету.

РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результати виявлення МБТ при мікробіологічному дослідженні мокроты і/або операційного матеріала, згідно виділеним підгрупам пацієнтів, представлені в таблиці 1.

Аналіз отриманих результатів показує, що спостерігається приблизно рівномірне кількість хворих, яким проводили тільки 1 (у 49,84 % випадків) або 2 (у 50,16 %) мікробіологічних дослідження мокроты і/або операційного матеріала. Сопоставлення результатів 1-ї і 2-ї підгруп дослідження показало, що мікробіологічне дослідження тільки мокроты проводилось в переважній більшості випадків (у 91,61 %), а культуральне дослідження операційного матеріала – в рідких випадках (у 8,39 %). МБТ в 1-й підгрупі були виявлені у 18 (11,61 %) пацієнтів, негативний результат мікробіологічного дослідження мокроты спостерігався в більшості випадків – 124 пацієнта (80,0 %). У пацієнтів, яким було проведено тільки одне культуральне дослідження операційного матеріала, спостерігали декілька більше кількості отриманих позитивних результатів порівняно з негативними – відповідно в 8 (5,16 %) і 5 (3,23 %) випадках.

Во 2-й групі пацієнтів, у яких було проведено мікробіологічне дослідження як мокроты, так і операційного матеріала, позитивний результат по обоим видам біологічного матеріала спостерігався тільки у 20 (12,82 %) хворих; в переважній більшості випадків, у 111 (71,15 %) хворих, отриман негативний результат мікробіологічного дослідження.

Крім того, встановлено приблизно рівномірне кількісне розподілення пацієнтів, у яких при проведенні досліджень двох видів біоматеріала був отриманий тільки один позитивний результат: МБТ в мокроті виявлені у 13 (8,33 %) пацієнтів, при негативному результаті посіву операційного матеріала і, відповідно, – у 12 (7,69 %) хворих МБТ виявлені методом посіву операційного матеріала при негативному результаті виявлення МБТ в мокроті.

Слід відзначити, що абсолютне число випадків виявлення МБТ серед всіх випадків клінічно діагностованої туберкулеми легкого з морфологічним підтвердженням цього діагнозу було достатньо низьким – у 71 (22,83 %) пацієнта, в переважній більшості випадків МТБ не були виявлені ні в мокроті, ні в операційному матеріалі – у 240 (77,17 %) пацієнтів.

Додатково нами була встановлена активність специфічного запального процесу при гистологічному дослідженні операційного матеріала в кожній з виділених підгруп пацієнтів, результати дослідження представлені в таблиці 2.

Гистологічне дослідження операційного матеріала дало можливість встановити ступінь активності специфічного запального процесу згідно морфологічним показателям. Виявилось, що серед пацієнтів з туберкулемою легкого на момент оперативного втручання переважає морфологічно помірний ступінь активності туберкульозного запального процесу, вона встановлена в 154 (49,52 %) випадках. Висока і низька ступені активності специфічного запального процесу спостерігалися у 65 (20,9 %) і 92 (29,58 %) пацієнтів, відповідно.

В групі пацієнтів з морфологічно високою ступенню активності специфічного запалення тільки у 24,62 % пацієнтів були виявлені

Таблиця 1
Результати мікробіологічного дослідження по виявленню МБТ серед пацієнтів, оперированих по поводу туберкулеми легкого, абс. число (%)

Підгрупа хворих	МБТ				Загальне кількість досліджень
	МБТ (+)		МБТ (-)		
	мокрота	операційний матеріал	мокрота	операційний матеріал	
1-я група – 155 (49,84 %)					
1-я	18 (11,61)		124 (80,0)		142 (91,61)
2-я		8 (5,16)		5 (3,23)	13 (8,39)
Всього	18	8	124	5	155
2-я група – 156 (50,16 %)					
3-я	20 (12,82)	20 (12,82)			40 (12,82)
4-я	13 (8,33)			13 (8,33)	26 (8,34)
5-я		12 (7,69)	12 (7,69)		24 (7,69)
6-я			111 (71,15)	111 (71,15)	222 (71,15)
Всього	33	32	123	124	312

Результаты морфологически установленной степени активности туберкулезного воспалительного процесса в операционном материале и частота выявления МБТ, абс. число

Подгруппа больных	Степень активности специфического воспалительного процесса					
	высокая		умеренная		низкая	
	МБТ (+)	МБТ (-)	МБТ (+)	МБТ (-)	МБТ (+)	МБТ (-)
1-я	6	28	11	59	1	37
2-я	1	3	6	2	1	-
3-я	4	-	12	-	4	-
4-я	3	-	5	-	5	-
5-я	2	-	7	-	3	-
6-я	-	18	-	52	-	41
Всего	16	49	41*	113	14*	78

Примечание. * – значения соответствующих показателей достоверно отличаются при низкой и умеренной степенях активности специфического воспаления, $p < 0,05$.

МТБ в мокроте и/или операционном материале, при умеренной активности — в 26,63 % и при низкой — в 15,22 %. Негативный результат микробиологического исследования мокроты и/или операционного материала при высокой степени активности туберкулезного воспалительного процесса наблюдался в 75,38 % случаев, при умеренной степени — в 73,37 % и при низкой — в 84,78 %.

Статистическая обработка полученных данных с целью выявления возможной зависимости различной морфологически установленной степени активности туберкулезного воспалительного процесса и результатами микробиологического исследования биоматериала позволила установить следующее. Выявлено достоверное различие в количестве полученных положительных результатов микробиологического исследования мокроты и/или операционного материала у больных с морфологически низкой и умеренной степенями активности специфического воспаления — $(15,2 \pm 3,7)$ против $(26,6 \pm 3,6)$ % ($p < 0,05$). Для случаев с морфологически высокой степенью активности наблюдается такая же тенденция, как и для случаев с умеренной степенью активности, но без статистической установленной достоверности — $(15,2 \pm 3,7)$ против $(24,6 \pm 5,3)$ % соответственно. То есть, у больных с морфологически низкой степенью активности воспаления реже получают положительный результат посева мокроты и/или операционного материала, чем у больных с умеренной и высокой степенями активности специфического воспаления.

Также сопоставлены количественные результаты случаев наличия или отсутствия деструктивных изменений в туберкулезе по рентгенологическим данным по соотношению к частоте выявления МТБ в мокроте и/или операционном материале. Результаты представлены в таблице 3.

Согласно полученным результатам, частота выявления МБТ в мокроте и/или операционном материале у больных с наличием признаков распада в туберкулезе была достоверно выше, чем у больных без деструктивных изменений, что со-

ставляло по нашим данным $(34,2 \pm 5,3)$ против $(18,5 \pm 2,6)$ %, $p < 0,01$. Полученный нами результат коррелирует с аналогичными результатами ранее проводимых исследований [1].

Обобщая результаты проведенных исследований, можно выделить следующие, наиболее вероятные, причины низкого уровня лабораторной диагностики в случаях развития туберкулемы легкого.

Во-первых, известно, что в случаях туберкулемы легкого у большинства пациентов МБТ в мокроте не обнаруживаются, а часть из таких пациентов вообще не выделяет мокроту. Согласно нашим исследованиям, МТБ в мокроте не были обнаружены у 247 (79,42 %) пациентов.

Во-вторых, в ходе выполнения оперативного вмешательства для проведения культурального исследования проводят забор внутреннего содержимого туберкулемы случайным образом — это может быть как плотный казеоз, так и расплавленные казеозные массы. Как было ранее установлено, МБТ чаще обнаруживаются в расплавленном детрите, и крайне редко — в плотном [1, 8]. Это обстоятельство, очевидно, оказывает влияние на конечную результативность микробиологического исследования операционного материала.

Кроме того, в 60 – 70-х гг. прошлого века при проведении культурального исследования использовались другие питательные среды, что также влияло на уровень результативности выявления МБТ [1].

Таблиця 3

Распределение случаев в зависимости от наличия или отсутствия признаков деструкции в туберкулезе и результатов микробиологического исследования, абс. число (%)

Туберкулема легкого, n = 311			
Деструкция (+), n = 79 (25,4)		Деструкция (-), n = 232 (74,6)	
МБТ (+)	МБТ (-)	МБТ (+)	МБТ (-)
27 (34,2)*	52 (65,8)	43 (18,5)*	189 (81,5)

Примечание. * – значения показателя достоверно отличаются при наличии или отсутствии деструкции, $p < 0,01$.

В-третьих, согласно морфологическим исследованиям туберкулемы легкого, в большинстве случаев преобладали умеренная и, в меньшей степени, низкая степени активности специфического воспалительного процесса (154 (49,52 %) и 92 (29,58 %) пациента, соответственно), что естественным образом связано с низким уровнем выявления МБТ. Кроме того, согласно данным литературы [8], проведение противотуберкулезной терапии в течение 2 – 3 мес значительно снижает частоту обнаружения МБТ в биоматериале. Следует заметить, что всем пациентам, включенным в наше исследование, до проведения оперативного вмешательства обязательно был проведен основной курс химиотерапии.

В-четвертых, согласно ранее установленным фактам [6], отрицательные результаты бактериологического исследования также могут быть обусловлены плохим качеством или недостаточным количеством биологического материала, нарушением условий хранения и транспортировки биоматериала в лабораторию микробиологии, нарушениями технологического процесса в ходе микробиологического исследования. Нельзя полностью исключить влияние этих факторов и на результаты нашего исследования.

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По результатам нашего исследования, при проведении микробиологического исследования мокроты и/или операционного материала среди всех пациентов с туберкулемой легкого МБТ были обнаружены в 22,83 % случаев.

Частота выявления МБТ в мокроте и/или операционном материале у больных с наличием распада в туберкулеме возрастает, и составила соответственно 34,2 % случаев.

Гистологическое исследование операционного материала показало, что в исследовании количественно преобладают случаи с морфологически умеренной степенью активности туберкулезного воспалительного процесса — 154 (49,52 %) пациента. Высокая и низкая степени активности специфического воспалительного процесса наблюдались у 65 (20,9 %) и 92 (29,58 %) пациентов, соответственно.

Основными причинами низкого уровня частоты выявления МБТ можно считать: особенности возникновения и развития собственно исследуемой клинично-анатомической формы туберкулезного поражения легких (туберкулема), количест-

венное преобладание случаев с умеренно-низкой степенью активности самого специфического воспаления на момент оперативного вмешательства, случайный характер забора операционного материала для последующего микробиологического исследования, плохое качество или недостаточное количество биологического материала, нарушение условий хранения и транспортировки биоматериала, нарушения технологического процесса в ходе микробиологического исследования биологического материала.

Дальнейшие исследования, по нашему мнению, должны быть связаны с усовершенствованием в целом методов выявления микробактерий туберкулеза, а также с повышением результативности их выявления — как в мокроте, так и в операционном материале больных с туберкулемой легкого за счет преодоления влияния некоторых из вышеупомянутых негативных факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М.М. Туберкуломы легкого / М.М. Авербах. — М. : Медгиз, 1962. — 344 с.
2. Барбова А.І. Порівняльний аналіз сучасних бактеріологічних і деяких генетичних методів діагностики туберкульозу // А.І. Барбова. — Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція — 2010. — № 2. — С. 24–27.
3. Ефективність методу мікробіологічного дослідження у виявленні хворих на туберкульоз легень / Ю. І. Фещенко, В.М. Мельник, В.Г. Матусевич, П.М. Дорошенко // Укр. пульмонолог. журн. — 2004. — № 3. — С. 5–7.
4. Загаба Л.М. Частота виявлення мультирезистентного туберкульозу середі больних з вперше діагностованим туберкульозом легких / Л.М. Загаба // Матеріали ІІ Міжнародної науково-практичної конференції “Інтегративний підхід к проблемам туберкульозу і ВІС-інфекції”. 12–13 мая 2011 года, г. Гомель, Республика Беларусь. — С. 75–76.
5. Значение микробиологического исследования мокроты для выявления нижнедолевого туберкулеза легких / И.М. Абашев, А.И. Козлова, К.Н. Щербаткина // Проблемы туберкулеза — 2007. — № 5. — С. 14–16.
6. Лабораторна діагностика туберкульозу та контроль за якістю бактеріоскопічних досліджень / Г. М. Ліпкан [та ін.]. — К.: Медицина, 2006. — 128 с.
7. Особенности патоморфоза и тактики лечения туберкулем легких в условиях региона крайнего севера / В.А. Краснов, Т.А. Колпакова, И.И. Винокуров // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 217–218.
8. CT-guided transthoracic core biopsy for pulmonary tuberculosis: diagnostic value of the histopathological findings in the specimen / H. Fukuda, K. Ibukuro, T. Tsukiyama, R. Ishii // Cardiovasc. Intervent. Radiol. — 2004. — Vol. 27. — P. 226–230.
9. World Health Organization. Treatment of tuberculosis Guidelines — 4th ed. — Word Health Organization, 2009. — 147 p.