

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

НАЗИФА НАГИ кызы САТТАРОВА

**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ
ПРИ РАЗНЫХ ФАЗАХ АКТИВНОСТИ**

3228.01 – фтизиатрия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2014

Работа выполнена в НИИ легочных заболеваний МЗ Азербайджанской Республики

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Ф.Ф.АГАЕВ

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Н.А.АББАСОВ

доктор философии по медицине

М.А.ШИХЛИНСКАЯ

Ведущая организация: Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, кафедра фтизиатрии

Защита состоится «__30__» __10__ 2014 г. в _____ часов на заседании Диссертационного Совета FD 03.012 при Азербайджанском медицинском университете

Адрес: AZ 1022, г. Баку, ул. Бакиханова, 23

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского медицинского университета

Автореферат разослан «____» _____ 2014 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета FD 03.012

доктор медицинских наук, профессор

С.Ш.ГАСАНОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Диагностика туберкулеза периферических лимфатических узлов (ТПЛУ) в структуре лимфаденопатий (ЛП) неустановленной этиологии относится к наиболее актуальным проблемам фтизиатрии. В современных эпидемических условиях отмечается увеличение заболеваемости внелегочными (ВЛ) формами туберкулеза, в том числе ТПЛУ. Поражение периферических лимфатических узлов (ПЛУ) в структуре ВЛ форм туберкулеза практически перешло на первое место [O'Neill J., 2010; Кнох J., Lant G., Wong J. et al., 2011].

В результате роста лимфотропных инфекций отмечается повышение распространенности ЛП различной этиологии в десятки раз. ТПЛУ, являющийся одним из видов ЛП, в структуре заболеваемости ВЛ туберкулезом перешел с последнего места на первое.

В связи с высокой распространенностью ЛП различной этиологии, в современных условиях отмечается увеличение заболеваемости ВЛ формами туберкулеза [Lanoix J., Douadi Y., Borel A. et al., 2011]. Диагностика ТПЛУ остается актуальной и сложной проблемой фтизиатрии. Отсутствие патогномичных симптомов заболевания затрудняет клиническую диагностику ТПЛУ. Для диагностики туберкулезных лимфаденитов (ЛД) используется комплекс методов. Диагностика туберкулезных ЛП сводится к выявлению облигатных морфологических и бактериологических обоснований для установления специфичности патологического процесса. Однако основной метод установления диагноза, основанный на цитоморфологическом исследовании биоптатов лимфатических узлов (ЛУ), в ряде случаев не дает точных результатов из-за схожести морфологического симптомокомплекса при туберкулезе и других заболеваниях (хламидиоз, саркоидоз и др.). По данным ряда авторов, в последние годы снизилась частота точного цитоморфологического диагноза ТПЛУ. Бактериологический метод, в связи с олигобациллярностью при ВЛ туберкулезе, а также и при поражении ЛУ в частности, имеет ограниченное значение [Lee A., Yoo J., 2010; Ligthelm L., Nicol M., Hoek K. et al., 2011].

Трудности, которые возникают при диагностике ТПЛУ, чаще всего на ранней их стадии, связаны с отсутствием клинических патогномичных признаков этих заболеваний. В настоящее время, сложности диагностики ТПЛУ, которые возникают на амбулаторном уровне, приводят к позднему направлению пациентов в противотуберкулезные учреждения и, в связи с этим, к осложнённому течению специфич-

ческого процесса [Sayin I., Bişkin S., Cakabay T. et al., 2010; Tuma J., Novakova B., 2011].

Дифференциальная диагностика ТПЛУ относится к наиболее актуальным проблемам фтизиатрии. В практической медицине единственным общепринятым методом, позволяющим установить точный диагноз, принято считать гистологическое исследование хирургически биопсированных ЛУ, а также поиски в их ткани кислотоустойчивых микобактерий туберкулеза (МБТ) путём окраски гистологического материала на питательные среды. Этот метод эффективен при типичных, выраженных и осложнённых туберкулёзных поражениях ЛУ [Zaatar R., Biet A., Smail A., 2010].

Таким образом, верификация диагноза ТПЛУ на основании одного из исследований – морфологического, клинического или бактериологического – нередко бывает недостаточной. Принимая во внимание данный факт, комплексное проведение вышеперечисленных методов исследования, определение фазы воспалительного процесса, является важными проблемами улучшения диагностики ТПЛУ.

Цель исследования. Выявить клинические и морфологические признаки ТПЛУ при различных фазах заболевания и разработать диагностический алгоритм.

Задачи исследования:

1. Выявить трудности при дифференциальной диагностике ТПЛУ среди лимфаденопатий другой этиологии;
2. Выработать диагностический минимум исследований при ТПЛУ, включающий бактериологическое, цитологическое и морфологическое изучение материалов биоптатов и представить клинико-морфологическую характеристику;
3. На основании клинико-морфологических признаков ТПЛУ при различных фазах заболевания разработать диагностический алгоритм.

Научная новизна:

- Впервые определено значение клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования в диагностике ТПЛУ;
- Изучена структура лимфаденопатий, наиболее часто дифференцируемых с ТПЛУ;
- Впервые разработан диагностический алгоритм ТПЛУ с учетом клинических и морфологических характеристик и фазы заболевания.

Практическая значимость:

- Определена диагностическая тактика ТПЛУ среди лимфаденопатий неясной этиологии;
- Выделение фазы специфического процесса при ТПЛУ, позволяющей оптимизировать диагностику и дифференциальную диагностику данной патологии;
- Выработан диагностический алгоритм ТПЛУ при различных фазах заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Данные результатов цитоморфологических исследований биопсированных ПЛУ разрешают разделить лимфадениты на следующие основные группы – туберкулезный лимфаденит, гранулематозные лимфаденопатии неясной этиологии (ГЛНЭ) и негранулематозные лимфаденопатии (НЛ). С целью верификации диагноза у пациентов с гранулематозными лимфаденопатиями, в том числе неустановленной этиологии, необходимо проведение дополнительных исследований (бактериологических, серологических), а также при необходимости и пробной противотуберкулезной тест-терапии;
2. Результаты морфологической структуры при ТПЛУ позволили установить малоактивную, активную и прогрессирующие фазы специфического процесса, которые имеют характерные клинические и лабораторные проявления, что является причиной совершенствования диагностики и дифференциальной диагностики ТПЛУ;
3. С целью верификации диагноза ТПЛУ основным методом диагностики считается биопсия ПЛУ с их дальнейшим морфологическим и бактериологическим исследованиями. Лишь в случаях, когда выявлены причины местного ЛД с положительными результатами адекватной терапии и при обнаружении МБТ в содержимом из свищей, хирургическая биопсия лимфоузлов не показана.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в работу НИИ легочных заболеваний МЗ Азербайджанской Республики и 5-го Противотуберкулезного диспансера Наримановского района города Баку.

Связь исследования с проблемным планом медицинских наук. Диссертационная работа являлась частью тематического плана научно-исследовательской работы «Изучение современных задач диагно-

стики и лечения при внелегочных туберкулезных процессах» НИИ легочных заболеваний МЗ Азербайджанской Республики (гос. регистр. № 0110AZ4061).

Апробация диссертации. Основные положения диссертации доложены на: II Республиканской научно-практической конференции по туберкулезу и легочным заболеваниям (Баку, 2009); III Республиканской научно-практической конференции по туберкулезу и легочным заболеваниям и I Национальном респираторном конгрессе (Баку, 2010); V Международной научно-практической конференции по туберкулезу и легочным заболеваниям (Баку, 2011).

Первичная апробация работы состоялась на собрании ученого совета НИИ Легочных Заболеваний МЗ Азербайджанской Республики (30 ноября 2012 года).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 132 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 187 источников. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 15 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В начале настоящего исследования, для определения клинических и лабораторных особенностей ТПЛУ по сравнению с ЛП другой этиологии, была сформирована группа больных с периферическими лимфаденопатиями, обратившихся в отделение Внелегочного туберкулеза НИИ легочных заболеваний МЗ Азербайджанской Республики в период с 2007 по 2009 годы – 219 больных, в том числе женщин – 106 (48,9%), мужчин – 113 (51,1%) человек. Основным критерием включения пациентов в исследование являлось цитоморфологическое исследование ПЛУ.

Для проведения гистологического исследования резектаты фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Среды толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону, Циллю-Нильсену и Грамму в модификации Броун-Хоппс. Цитологическое исследование пунктатов ЛУ проводили после того, как мазки фиксировали в смеси Никифорова и окрашивали азур эозином, по Романовскому-Гимзе, Циллю-Нильсену.

Бактериоскопическое исследование. Мазок для бактериоскопического исследования делался из необработанного материала. Мазок должен занимать в длину 2-3 см, а в ширину – 1-1,5 см предметного стекла. После приготовления стекла сушили при комнатной температуре. Высушенные стекла трижды держали над пламенем спиртовки в течение 3-5 сек. На приготовленные стекла клали фильтровальную бумагу и сушили при комнатной температуре. Мазки для выявления МБТ окрашивали по Цилю-Нильсену. Сначала мазок окрашивали раствором карбол-фуксина, раствор наливался на мазок в достаточном количестве и держался над пламенем спиртовки до появления пара. Далее его промывали под струей воды и обесцвечивали 25%-ной серной кислотой или 3%-ным спиртовым раствором соляной кислоты. МБТ, окрашенные фуксином, сохраняли цвет, а другие бактерии и морфологические элементы обесцвечивались. Мазок ополаскивали под струей воды, высушивали, окрашивали метиленовым синим, еще раз промывали водой и высушивали. Препарат изучали под микроскопом. На фоне синего препарата МБТ имели продолговатый вид бацилл красного цвета.

По результатам полученных цитоморфологических исследований ткани удаленных ЛУ периферические лимфадениты были разделены на следующие группы: ТПЛУ – 137 (62,5%), ГЛНЭ – 25 (11,5%) больных и НЛ – 57 (26%) больных. Специфическая этиология лимфаденитов устанавливалась на основании цитоморфологических признаков туберкулеза, подтвержденных в некоторых случаях бактериологическим исследованием.

Среди цитоморфологических признаков специфического лимфаденита были определены факультативные и облигатные (достоверные) признаки. Верификация диагноза ТПЛУ устанавливалась при выявлении патогномичного цитоморфологического симптомокомплекса, который включал сочетание в различных соотношениях не менее двух облигатных признаков, а также подтверждался дальнейшими динамическими наблюдениями за пациентами и положительными результатами противотуберкулезной терапии.

В случаях выявления только факультативных патоморфологических признаков устанавливался диагноз гранулематозные лимфаденопатии, при отсутствии гранулематозных признаков в материале – негранулематозные лимфаденопатии. С целью выявления различий между группами была проведена их сравнительная характеристика.

На следующем этапе проведенной работы, для выделения фаз ак-

тивности специфического процесса при ТПЛУ и результатов их клинико-морфологических проявлений, было проведено исследование 117 больных с ТПЛУ. Основным критерием выбора больных было гистологическое исследование хирургически биопсированных лимфоузлов. Было выделено 3 группы наблюдения в зависимости от фазы активности патологического процесса и проведен их сравнительный анализ для определения достоверных клинических и лабораторных признаков. Критериями включения пациентов в каждую из групп был характер гистологической картины биопсированных лимфатических узлов: 1-я группа – преимущественно гранулематозно-продуктивные изменения (малоактивная фаза), 2-я – продуктивно-некротическая тканевая реакция (активная фаза), 3-я – преобладание гнойно-некротического поражения, переход процесса на окружающую жировую клетчатку и кожу (скрофулодерма) и формирование свищей (фаза прогрессирования).

На последнем этапе проведенной работы с учетом полученных данных был составлен алгоритм дифференциальной диагностики ТПЛУ.

Обследование пациентов проводилось по плановой методике, которая включала сбор данных анамнеза, клинический (включающий описание локального статуса согласно стандартному плану), лучевой (рентгенографическое исследование органов грудной клетки, дополненное при необходимости томографическим исследованием), лабораторный (общеклиническое исследование), бактериологический методы (ткани удаленных лимфоузлов и/или отделяемого из свищей на МБТ), определение туберкулиновой чувствительности с помощью пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

Полученные результаты цифровых данных подверглись статистической обработке с помощью методов медицинской статистики с учетом современных требований. Для анализа выборки показателей использовался χ^2 -критерий (критерий согласия Пирсона).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По результатам данных цитоморфологического исследования ткани ЛУ все случаи периферических лимфаденитов по отношению к туберкулезу были разделены на три группы наблюдения: ТПЛУ – у 137 (62,6%) пациентов, ГЛНЭ – у 25 (11,4%) больных и НЛ – у 57 (26,0%) пациентов (рис. 1).



Рис. 1. Морфологическая характеристика лимфаденопатий.

При выявлении патогномоничного для специфического лимфаденита морфологического симптомокомплекса устанавливался диагноз ТПЛУ. К данному морфологическому симптомокомплексу было отнесено сочетание различных морфологических признаков, которые можно расценивать как облигатные, так и факультативные для туберкулеза: К облигатным морфологическим признакам относится наличие эпителиоидноклеточных гранул с центральными микронекрозами («казеифицированные» гранулемы); наличие участков эозинофильного коагуляционного некроза почти без клеточной реакции в центральной зоне («казеозный» некроз) с эпителиоидноклеточным валом по периферии; наличие «специфической» грануляционной ткани, представленной из светлых эпителиоидных клеток, эпителиоидноклеточными гранулемами и лимфоцитарно-гистиоцитарными клетками; наличие «старых» фиброзно-казеозных очажков и кальцинатов; обнаружение при бактериоскопии кислотоустойчивых микобактерий туберкулеза. Факультативные морфологические признаки при ТПЛУ были следующие: некрозы с нейтрофильной инфильтрацией; эпителиоидноклеточные гранулемы с микроабсцессами в центре; одиночные эпителиоидноклеточные гранулемы с микронекрозами; эпителиоидноклеточные гранулемы без некроза («неказеифицированные»).

При патоморфологической диагностике ТПЛУ выявлялось два и более морфологических признака, отнесенных к облигатным. Также определялось еще несколько факультативных признаков. Достоверность диагноза подтверждалась дальнейшими наблюдениями и положительными результатами специфической терапии. При выявлении только факультативных морфологических признаков устанавливался диагноз «гранулематозные лимфаденопатии», в том числе и неустановленной этиологии. Основным морфологическим критерием диагностики НЛ являлось отсутствие гранулематозных изменений в исследованном материале.

Пик заболеваемости среди мужчин приходится на возраст до 20-и лет – 55 (25,1%) больных, в то время как у женщин наибольшая заболеваемость ЛП отмечалась в возрасте от 21-го до 30-и лет – 36 (16,4%) больных. В общем, среди обследуемых наибольшее количество больных приходилось на возрастные группы до 20-и лет и 21-30 лет, соответственно 86 (39,3%) и 69 (31,5%) человека, что говорит о распространении заболеваемости среди детского и молодого возраста. В целом ЛП незначительно, но чаще болели мужчины – 113 (51,6%) человека.

Большинство пациентов анализируемых групп страдали сопутствующей патологией. При этом патология ЛОР-органов, которая могла быть источником неспецифических лимфаденитов, отмечалась в 17,5±5,0% случаев, при НЛ против 13,9±3,0% при ТПЛУ.

Отмечены различия по характеру начала заболевания. При ГЛНЭ чаще было подострое начало (24,0±8,5% против 15,3±3,1% при ТПЛУ и 3,5±2,4% при НЛ), тогда как при НЛ преобладало бессимптомное начало (93,0±3,4% соответственно против 75,9±3,7% при ТПЛУ), когда единственным проявлением заболевания были увеличенные ЛУ. У 25,5% больных с ТПЛУ отмечалось образование свища (против 20% при ГЛНЭ), а при НЛ наличие свища не наблюдалось.

Анализ туберкулиновой чувствительности показал, что во всех группах преобладали положительные пробы Манту. Среди положительных проб Манту, при ТПЛУ статистически чаще встречались гиперергические пробы (17,9%), реже – гипоергические пробы Манту (11,9%).

Стандартными бактериологическими методами возбудитель был обнаружен у 21,5±2,1% больных с ЛП: у 5,5±1,5% – только методом посева, у 11,4±1,3% – только путем бактериоскопии и у 4,6±1,0% пациентов – обоими методами. У пациентов с гранулематозными лимфаденопатиями и НЛ микобактерии туберкулеза не были выявлены

при бактериологическом исследовании ткани удаленных ЛУ.

В нашем исследовании изучены трудности диагностики ТПЛУ среди всех лимфаденопатий. Тщательный анализ нашего материала показал, что основными причинами трудностей диагностики и дифференциальной диагностики являются следующие:

- I. Позднее обращение больных к врачу.
- II. Поздняя диагностика.
- III. Интерпретация клинической картины заболевания и результатов обследования.

I. Позднее обращение больных к врачу.

1. Отсутствие и/или маловыраженность клинических симптомов заболевания.

Достоверно статистически чаще наблюдались острое и подострое начала заболевания при ТПЛУ, по сравнению с НЛ (соответственно $8,8 \pm 2,4\%$ и $15,3 \pm 3,1\%$, против $3,5 \pm 2,4\%$, $p_1 < 0,05$) и реже, чем при ГЛНЭ (соответственно $20,0 \pm 8,0\%$ и $24,0 \pm 8,5\%$, $p_1 > 0,05$). Таким образом, из общего количества пациентов у $91,2 \pm 2,4\%$ с ТПЛУ наблюдалось подострое и бессимптомное начало заболевания, что, соответственно, являлось причиной позднего обращения к врачу.

2. Социальный статус и условия проживания больных.

В частности, немаловажное значение также имеют санитарное состояние, род занятий, условия проживания и др. Около половины больных при ГЛНЭ, ТПЛУ, и НЛ составили работающие: $48,0 \pm 10,0\%$, $51,8 \pm 4,3\%$, $54,4 \pm 6,6\%$ соответственно, что свидетельствует о периодических профилактических обследованиях этой группы пациентов.

3. Активный туберкулез и посттуберкулезные изменения.

Нами было выявлено $27,4 \pm 3,0\%$ случаев сочетания ЛП с активными и посттуберкулезными изменениями как в органах грудной клетки, так и с ВЛ-локализацией. У $8,2 \pm 1,9\%$ пациентов имел место активный туберкулез. Остальные $7,3 \pm 1,8\%$ больных, вследствие малоинформированности, появление гиперплазированных ЛУ принимали как проявление симптомов других заболеваний, что являлось причиной позднего обращения пациентов к врачу.

4. Наличие туберкулезного контакта.

Изучая результаты анамнеза среди контактов туберкулезом 64 ($29,2 \pm 3,1\%$) больных было установлено, что поводом позднего обращения к врачу $12,3 \pm 2,2\%$ пациентов было отсутствие знаний о взаимосвязи туберкулеза с ЛП.

II. Поздняя диагностика.

1. Неадекватное отношение пациентов с лимфаденопатиями при наличии сопутствующих заболеваний.

У больных с НЛ и ГЛНЭ достоверно статистически часто отмечались сопутствующие заболевания, по сравнению с ТПЛУ (соответственно $68,4 \pm 6,2\%$ и $60,0 \pm 9,8\%$, против $48,2 \pm 4,3\%$, $p_1 < 0,01$). Как было нами установлено, большинство обследованных больных с сопутствующими заболеваниями симптомы сопутствующей патологии воспринимали не так серьезно, как основное заболевание.

2. Первое обращение больных к врачам общего профиля (парамедикам, работникам общего лечебного профиля).

Одним из причин позднего обращения пациентов по поводу ЛП к специалисту являлась более выраженная клиническая картина сопутствующей патологии по сравнению с симптомами гиперплазии ЛУ. Другой причиной позднего обращения к врачу было то, что ЛП пациенты непосредственно связывали с сопутствующим (как они считали основным) заболеванием и расценивали его как одно из их проявлений.

3. Сроки установления верифицированного диагноза.

Анализ клинического материала показал, что давность заболевания от начала его до установления верифицированного диагноза составила при ТПЛУ в среднем $12,4 \pm 0,2$ мес., при ГЛНЭ – в среднем $3,1 \pm 0,1$ мес., при НЛ – $5,1 \pm 0,1$ мес.

III. Интерпретация клинической характеристики заболевания и результатов обследования

Клиническая картина ЛП характеризовалась признаками местных проявлений гиперплазированных лимфоузлов – консистенция, размер, количество узлов, подвижность, болезненность, изменения кожных покровов поверхности увеличенных лимфоузлов, а также наличие или отсутствие свища. Среди 2-х групп ЛП (ТПЛУ и ГЛНЭ) достоверно статистически пальпировалась мягкая консистенция периферических лимфоузлов – соответственно $2,2 \pm 1,3\%$ и $8,0 \pm 5,4\%$ больных, $p_1 < 0,001$.

Во всех трех группах ЛП при пальпации статистически превалировали малоподвижные ЛУ при туберкулезных ЛП ($62,8 \pm 4,1\%$ против $80,0 \pm 8,0\%$ и $57,9 \pm 6,5\%$ случаев соответственно при ГЛНЭ и НЛ, $p_1 < 0,001$). У подавляющего большинства больных с НЛ кожный покров гиперплазированных ЛУ имели физиологическую окраску ($96,5 \pm 2,4\%$ против $80,0 \pm 8,0\%$ и $79,6 \pm 3,4\%$ случаев соответственно при

ГЛНЭ и ТПЛУ, $p_2 < 0,05$). Наличие рубцов после свищей было выявлено лишь при туберкулезных лимфаденитах и ГЛНЭ – $5,8 \pm 2,0\%$ и $8,0 \pm 5,4\%$ случаев соответственно. Гиперемированная поверхность ЛУ одинаково часто наблюдались у больных с ТПЛУ и ГЛНЭ ($13,1 \pm 2,9\%$ и $12,0 \pm 6,5\%$ пациентов соответственно, против $3,5 \pm 2,4\%$ при НЛ, $p_1 < 0,05$). Синюшность кожного покрова поверхности выявлена в $1,5 \pm 1,0\%$ случаев только у больных с туберкулезными ЛП. Отсутствие болезненности увеличенных лимфоузлов статистически более, чем в половине случаев приходилось на долю больных с ТПЛУ ($56,2 \pm 4,2\%$, против $36,0 \pm 9,6\%$ и $38,6 \pm 6,4\%$ соответственно с ГЛНЭ и НЛ, $p_1 < 0,05$).

Изучение гистологических препаратов у 117 пациентов со специфическим лимфаденитом показал, что особенности патоморфологической структуры при ТПЛУ выражаются, прежде всего, фазой активности воспалительного процесса в лимфатическом узле. На основании морфологических признаков нами выделено три группы больных с патологическим процессом в разных ФА: 1-я группа – малоактивная фаза (15 пациентов; 12,8%) – преимущественно имела гранулематозно-продуктивные изменения; 2-я группа (43 пациента; 36,8%) – продуктивно-некротические (активная фаза воспаления), 3-я (59 больных; 50,4%) – преимущественно некротические поражения лимфоузла с минимальными гранулематозными изменениями, нагноением, развитием скрофулодермы и формированием свищей (прогрессирующая фаза) (рис. 2).

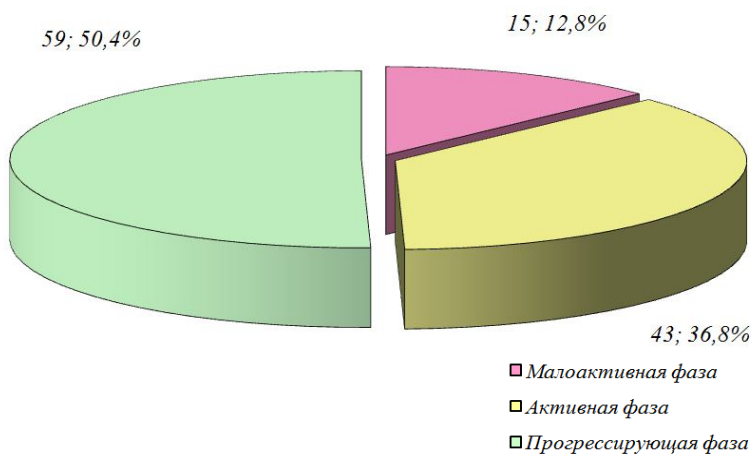


Рис. 2. Фазы активности туберкулезного процесса.

При сравнении клинической картины в указанных группах отмечались различия по характеру начала и течения болезни. Течение при остром начале с выраженной интоксикацией и частым расплавлением лимфоузлов чаще отмечалось при активной и прогрессирующей фазах ТПЛУ ($7,0\pm 3,9\%$ и $11,9\pm 4,2\%$ случаев соответственно, $p>0,05$). В то время, как при малоактивной и активной фазах статистически чаще наблюдалось бессимптомное начало ($80,0\pm 10,3\%$ и $79,1\pm 6,2\%$ больных соответственно против $71,2\pm 6,2\%$ человек из 3-й группы), когда единственным симптомом были случайно обнаруженные увеличенные лимфоузлы.

Пациентов в 3-й группе достоверно статистически чаще беспокоили симптомы интоксикации ($74,6\pm 5,7\%$ случаев против $20,0\pm 10,3\%$ и $32,6\pm 7,1\%$ в 1-й и 2-й группах соответственно, $p<0,001$), из которых были: общая слабость – статистически чаще наблюдалась в прогрессирующей фазе ($13,6\pm 4,5\%$ против $6,7\pm 6,4\%$ в 1-й и $7,0\pm 3,9\%$ во 2-й группах); повышенная температура тела (в $11,9\pm 4,2\%$ случаев против $9,3\pm 4,4\%$ во 2-й группе, $p>0,05$). Также у пациентов 3-й группы чаще отмечалась болезненность области поражения в начале заболевания (в $32,2\pm 6,1\%$ случаев против $13,3\pm 8,8\%$ в 1-й и $30,2\pm 7,0\%$ во 2-й группах) и у $67,8\pm 6,1\%$ больных имелся свищ.

Существенные различия между рассматриваемыми группами отмечались в зависимости от локальных проявлений заболевания. При прогрессирующей фазе ТПЛУ (3-я группа наблюдения) достоверно статистически чаще определялись гиперемия кожного покрова ($28,8\pm 5,9\%$ случаев против $2,3\pm 2,3\%$ во 2-й группе, $p<0,001$), пальпировались конгломераты узлов ($50,8\pm 6,5\%$ случаев против $13,3\pm 8,8\%$ и $18,6\pm 5,9\%$ случаев в 1-й и 2-й группах соответственно), ЛУ размером более 2-х см и более ($84,7\pm 4,7\%$ больных против $51,2\pm 7,6\%$ во 2-й группе), малоподвижные ($79,7\pm 5,2\%$ против $33,3\pm 12,2\%$ в 1-й и $62,8\pm 7,4\%$ во 2-й группах).

Кроме того, у больных с прогрессирующей фазой ТПЛУ статистически чаще встречались свищи и длительно незаживающие послеоперационные раны. При малоактивной и активной фазах достоверно статистически чаще пальпировались единичные (в $46,7\pm 12,9\%$ и $25,6\pm 6,7\%$ случаев соответственно, против $6,8\pm 3,3\%$ в 3-й группе, $p<0,001$), подвижные ($66,7\pm 12,2\%$ и $37,2\pm 7,4\%$ соответственно против $18,6\pm 5,1\%$, в 3-й группе, $p<0,01$), ЛУ размером до 2-х см ($20,0\pm 10,3\%$ и $48,8\pm 7,6\%$ соответственно против $15,3\pm 4,7\%$, $p<0,001$). При этом у больных с активной фазой ТПЛУ достоверно статистически чаще, чем

у пациентов с малоактивной фазой, определялись конгломераты узлов (в $50,8 \pm 6,5\%$ случаев против $13,3 \pm 8,8\%$, $p < 0,001$) размером более 2-х см ($84,4 \pm 4,7\%$ против $80,0 \pm 10,3\%$, $p < 0,001$).

Данные туберкулиновой чувствительности показали, что при малоактивной фазе ТПЛУ чаще регистрировались гиперергические пробы Манту (у $33,3 \pm 12,2\%$ больных, против $7,0 \pm 3,9\%$ во 2-й и $10,2 \pm 3,9\%$ в 3-й группах), не было ни одного случая гиперергической реакции и, в целом, величина папулы была достоверно меньше, чем при активной и прогрессирующей фазах.

Стандартными бактериологическими методами МБТ в 1-й группе наблюдения не были обнаружены, во 2-й группе (у больных с активной фазой ТПЛУ) возбудитель определялся у $16,3 \pm 5,6\%$ пациентов: у $11,6 \pm 4,9\%$ – только методом посева, у $4,7 \pm 3,2\%$ – методами бактериоскопии и посева. В 3-й группе МБТ были выявлены в $28,8 \pm 5,9\%$ случаев: в $11,6 \pm 4,5\%$ – только методом бактериоскопии, в $10,2 \pm 3,9\%$ – только посевом, в $5,1 \pm 2,9\%$ – обоими методами.

На основании результатов исследований, мы предложили алгоритм при диагностике ТПЛУ (рис. 3). Как видно из представленного рисунка, алгоритм диагностики ТПЛУ включает последовательно проводимые этапы уточнения диагноза. У пациентов молодого возраста, с одиночно расположенными и безболезненно увеличенными лимфатическими узлами, с мягкой консистенцией, размерами не более 2-х см, было необходимо проведение неспецифической противовоспалительной терапии, в течение 2-3-х недель.

Учитывая возраст пациентов (40-70 лет), сочетанную локализацию поражения, размеры (2 см и более), подвижность, консистенцию, болезненность гиперплазированных лимфоузлов, появлялась необходимость в бактериологическом и цитоморфологическом уточнении генеза ЛП на материалах биопсий. Молодой возраст, активные и посттуберкулезные изменения в органах грудной клетки, местные проявления туберкулеза свидетельствовали о специфическом генезе заболевания. Наличие гранулематозных изменений с отсутствием признаков туберкулезного воспаления и МБТ при цитоморфологическом изучении биопсийных материалов позволяли установить диагноз саркоидоза, лимфогранулематоза, а вероятностный диагноз ТПЛУ подлежал пробной тест-терапии.

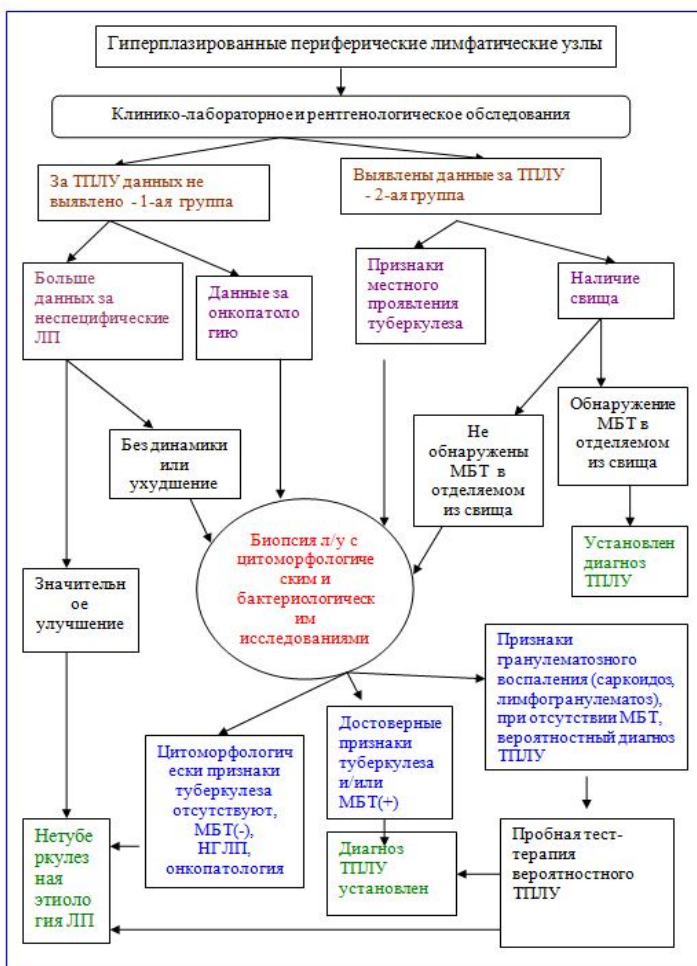


Рис. 3. Алгоритм диагностики туберкулеза периферических лимфатических узлов.

ВЫВОДЫ

1. По данным цитоморфологического исследования ткани биопсийных материалов ПЛУ установлены облигатные и факультативные признаки, на основании которых выделены 3 группы ЛП: 1-я группа (ТПЛУ) – 137(62,5%) пациентов; 2-я группа (гранулематозные лимфаденопатии, в том числе неустановленной этиологии) – 25

- (11,5%); 3-я группа (негранулематозные лимфаденопатии) – 57 (26,0%) пациентов.
2. Причинами трудностей диагностики ТПЛУ были позднее обращение пациентов, включающее отсутствие и/или маловыраженность симптомов заболевания ($91,2 \pm 3,7\%$), социальный статус ($51,8 \pm 4,3\%$ работающие), туберкулезные изменения других органов ($19,2 \pm 2,7\%$) и наличие туберкулезного контакта ($23,4 \pm 3,6\%$); поздняя диагностика, включающая наличие сопутствующих заболеваний ($48,2 \pm 4,3\%$), первое обращение больных к врачам общего профиля ($83,9 \pm 3,1\%$) и сроки установления верифицированного диагноза ($81,0 \pm 3,4\%$).
 3. Одной из причин трудностей диагностики ЛП являлась интерпретация локальных проявлений заболевания, заключающаяся в следующих признаках: одиночные лимфоузлы – $51,1 \pm 4,3\%$, $28,0 \pm 9,0\%$ и свищи – $25,5 \pm 1,45\%$, $20,0 \pm 5,4\%$ при ТПЛУ и ГЛНЭ; плотно-эластичная консистенция лимфоузлов – $54,0 \pm 4,3\%$, $64,0 \pm 9,6\%$, $56,1 \pm 6,6\%$; размеры от 2-х см и более – $67,2 \pm 4,0\%$, $48,0 \pm 10,0\%$, $63,2 \pm 6,4\%$; малоподвижность – $62,8 \pm 4,1\%$, $80,0 \pm 8,0\%$, $57,9 \pm 6,5\%$; физиологическая окраска кожного покрова – $79,6 \pm 3,4\%$, $80,0 \pm 8,0\%$, $96,5 \pm 2,4\%$; отсутствие болезненности – $56,2 \pm 4,2\%$, $36,0 \pm 9,6\%$, $38,6 \pm 6,4\%$ при ТПЛУ, ГНЛЭ и НЛ соответственно.
 4. В результате анализа патогистологических данных биопсии лимфоузлов были выделены 3 фазы активности патологического процесса: малоактивная (гранулематозно-продуктивные изменения) – 12,8% больных, активная (продуктивно-некротические изменения) – 36,8% и прогрессирующая (гнойно-некротические изменения) – 50,4% больных. Бессимптомное течение специфического лимфаденита было выявлено при малоактивной ($80,0 \pm 2,3\%$) и активной фазах ($79,1 \pm 4,2\%$) патологического процесса. Прогрессирующая фаза характеризовалась острым началом заболевания с выраженной интоксикацией ($74,6 \pm 4,1\%$), с местными признаками воспаления и распространением поражения на кожу ($44,1 \pm 5,3\%$), формированием фистул ($59,3 \pm 6,4\%$), а также более частым обнаружением МБТ в ткани лимфоузла ($16,8 \pm 2,1\%$).
 5. В процессе диагностики ТПЛУ целесообразно использовать алгоритм, включающий последовательно проводимые этапы, которые состоят из диагностических и лечебных действий, что необходимо для своевременной и достоверной верификации диагноза туберкулезного лимфаденита.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Своевременная диагностика ЛП различного генеза, в том числе туберкулезного, требует установления причин позднего обращения и поздней диагностики, а также интерпретации клинических данных.
2. Для установления генеза ЛП и определения фазы активности ТПЛУ необходимо цитоморфологическое и бактериологическое изучение биопсийных материалов, полученных из гиперплазированных лимфоузлов.
3. Выявление гранулематозных изменений при отсутствии туберкулезного воспаления и МБТ свидетельствует в пользу саркоидоза, лимфогранулематоза, а вероятностный диагноз ТПЛУ подлежит пробной тест-терапии.
4. Для улучшения диагностики и дифференциальной диагностики ЛП, в том числе и ТПЛУ, необходимо использовать алгоритм диагностических действий, включающий последовательно проводимые этапы исследования.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Современные методы диагностики туберкулеза периферических лимфатических узлов // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, 2008, № 4, с. 22-26 (соавт.: Ф.Ф.Агаев).
2. Сравнительная характеристика методов выявления туберкулеза периферических лимфатических узлов / Матер. III науч.-практ. семинара «Изучение применения научно-исследовательских работ новых информационных технологий». Баку, 2008, с. 116 (соавт.: Ф.Ф.Агаев).
3. Трудности диагностики туберкулеза периферических лимфатических узлов // *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, 2008, №4, с.20-22 (соавт.: Ф.Ф.Агаев).
4. Клинико-морфологическая характеристика туберкулеза периферических лимфатических узлов // *Медицинские новости Грузии*, 2009, № 9, с. 36-39 (соавт.: Ф.Ф.Агаев).
5. Роль туберкулинодиагностики и иммунологических методов исследований в диагностике туберкулеза периферических лимфатических узлов / Материалы II Республиканской научно-практической конференции по туберкулезу и легочным заболеваниям. Баку, 2009, с. 23-24 (соавт.: Ф.Ф.Агаев, А.В.Алхасова).
6. Роль туберкулинодиагностики и иммунологических методов исследований в диагностике туберкулеза периферических лимфатических узлов // *Sağlamlıq*, 2009, № 8, с. 188-190 (соавт.: Ф.Ф.Агаев, А.В.Алхасова).
7. Клиническая характеристика туберкулеза периферических лимфатических узлов / Материалы III Республиканской научно-практической конференции и I Национального респираторного конгресса по туберкулезу и легочным заболеваниям. Баку, 2010, с. 28 (соавт.: Ф.Ф.Агаев, Р.Ф.Магеррамова).
8. Клинико-морфологическая характеристика туберкулеза периферических лимфатических узлов / Материалы V Международной научно-практической конференции по туберкулезу и легочным заболеваниям. Баку, 2011 с.102-105 (соавт.: Ф.Ф.Агаев, Р.Ф.Магеррамова).
9. Алгоритм диагностики туберкулеза периферических лимфатических узлов при разных фазах активности патологического процесса // *Sağlamlıq*, 2012, № 3, с. 108-113.
10. Сочетание туберкулеза периферических лимфатических узлов со специфическими поражениями // *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*, 2012, № 12, с. 395-397 (соавт.: Ф.Ф.Агаев, Р.Ф. Магеррамова).

**MÜXTƏLİF AKTİVLİK FAZALARINDA PERİFERİK LİMFA
DÜYÜNLƏRİ VƏRƏMİNİN DİAQNOSTİKASININ ALQORİTMİ**

XÜLASƏ

Müasir dövrdə ambulator şəraitdə periferik limfa düyünləri vərəminin diaqnostikasında yaranan çətinliklər xəstələrin vərəm əleyhinə müəssisələrə gec göndərişinə səbəb olur və spesifik prosesin ağır keçməsinə gətirib çıxarır.

Tədqiqatın məqsədi periferik limfa düyünlərinin klinik və morfoloji əlamətlərinin təyini və diaqnostik alqoritmin işlənilməsi olmuşdur.

Tədqiqatın əsasını 219 xəstənin müayinələrin nəticəsi təşkil edir. Bunlardan 106 (48,9%) – qadın, 113 (51,1%) – kişi olmuşdur. Müayinəyə daxilolmanın əsas meyarı limfa düyünlərinin sitomorfoloji müayinəsidir və bunun nəticəsində limfadenopatiyaların 3 qrupu ayırd edilmişdir: periferik limfa düyünləri vərəmi – 62,5%, naməlum mənşəli qranulematoz limfadenopatiyalar – 11,5% xəstə, qeyri-qranulematoz limfadenopatiya – 26,0% xəstə. Periferik limfa düyünlərinin vərəmi olan 117 xəstəyə limfa düyünlərinin histoloji müayinəsi aparılmışdır. Patoloji prosesin fazalarının aktivliyinin 3 qrupu ayırd edilmiş və onların müqayisəli analizi aparılmışdır: 1-ci qrup – az aktiv, 2-ci – aktiv və 3-cü – progressiv fazalar təyin edilmişdir.

Periferik limfa düyünləri vərəminin fazalarının aktivliyinin klinik-morfoloji əlamətləri təyin edilmişdir. Patoloji prosesin az aktiv (80,0%) və aktiv (79,1%) fazalarında spesifik proses xoşgədişli olmuşdur. Progressiv fazada prosesin dəriyə yayılması (44,1%) və fistulanın əmələ qəlməsi (59,3%), daha çox kəskin başlanğıcla və güclü intoksikasiya əlamətləri (74,6%), yerli iltihab əlamətlərin daha kəskin (32,2%) və daha çox vərəm mikobakteriyalarının təyini (28,85) ilə gedir. Progressiv spesifik limfadenitə xas olan klinik və laborator əlamətlər olduqda və vərəm mikobakteriyaları təyin edildikdə, hər hansı bir xəstəliyə şübhə olduqda və aparılmış müvafiq müalicə nəticəsində müsbət nəticə əldə edildikdə limfa düyünlərinin biopsiyası məsləhət görülmür.

Periferik limfa düyünləri vərəminin dəqiq və vaxtında diaqnostikası üçün spesifik limfadenitinin diferensiasiyasında istifadə olunan müayinə üsullarının alqoritmını istifadə etmək lazımdır.

**A DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR PERIPHERAL
LYMPH NODE TUBERCULOSIS IN DIFFERENT STAGES
OF ACTIVITY**

SUMMARY

Today, the difficulties with peripheral lymph node tuberculosis PLNTB diagnostics, that arise at outpatient level, result in the belated referral of patients to TB facilities, and, consequently, cause complications in the specific clinical course.

Aim of the research – to detect clinical signs and morphological characters of PLNTB, and develop an appropriate diagnostic algorithm.

The results of follow-up supervision of 219 patients, including 106 women (48,9%) and 113 men (51,1%) form the basis of the present research. Cytomorphological study on lymph nodes was the main criterion for the inclusion of these patients, and resulted in the identification of three classifications of lymphadenopathy: PLNTB (62,5% patients), granulomatous lymphadenitis of unknown aetiology (11,5%), non-granulomatous lymphadenitis (26,0%). A histological study of lymph nodes was conducted among 117 patients with PLNTB. Subsequently, three groups of the stages of activity of pathologic process – low-activity, active, and progressive – were identified and subjected to a comparative analysis.

Clinical and laboratory character of activity stages during PLNTB were ascertained. Besides, the clinical course of specific lymphadenitis proved to be favorable at low-activity (80%) and active (79,1%) phases. At the progressive stage, the affections of the skin (44,1%) and fistula formation (59,3%) were observed, and the stage itself takes an acute course at the beginning, with apparent intoxication (74,6%), evident signs of inflammation (32,2%), and the increased frequency of detection of mycobacterium tuberculosis (28,8%). Lymph node biopsy for diagnostic precision is not recommended during clinical laboratory manifestations that are typical for progressive specific lymphadenitis (14,5%) and the detection of mycobacterium tuberculosis, and the suspicion of any disease to have positive results of adequate therapy.

For accurate and timely diagnosis of PLNTB, an algorithm for diagnostic study techniques shall apply to the differential diagnosis of PLNTB.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВЛ	– внелегочный
ГЛНЭ	– гранулематозные лимфаденопатии неясной этиологии
ЛД	– лимфаденит
ЛП	– лимфаденопатии
ЛУ	– лимфатический узел
МБТ	– микобактерии туберкулеза
НИИ	– научно-исследовательский институт
НЛ	– негранулематозные лимфаденопатии
ПЛУ	– периферические лимфатические узлы
ТПЛУ	– туберкулез периферических лимфатических узлов
ФА	– фазы активности

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

NƏZİFƏ NAĞI QIZI SƏTTAROVA

**MÜXTƏLİF AKTİVLİK FAZALARINDA PERİFERİK LİMFA
DÜYÜNLƏRİ VƏRƏMİNİN DİAQNOSTİKASININ ALQORİTMİ**

3228.01 – ftiziatriya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2014