

О.И. Гурьева ¹, В.А. Аксенова ²**ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**¹ Научно-практический центр «Фтизиатрия» МЗ Республики Саха (Якутия) (Якутск)² НИИ фтизиопульмонологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

С целью повышения эффективности диагностики туберкулеза ПЛУ у детей и подростков разработан метод диагностики и дифференциальной диагностики с неспецифическим лимфаденитом с применением определения активности фермента аденозиндеаминазы (АДА). В клинический раздел исследования включены 102 ребенка и подростка.

В результате проведенного исследования определены клинические особенности течения туберкулеза ПЛУ у детей и подростков путем сравнительного анализа с неспецифическим лимфаденитом. Разработан метод диагностики с применением определения активности фермента АДА на фоне туберкулиновой пробы с 5 ТЕ или 10 ТЕ в зависимости от туберкулиновой чувствительности. В случае отрицательного результата данной пробы можно исключить специфический процесс в периферических лимфатических узлах без проведения биопсии и гистологического исследования, что позволяет сократить сроки постановки диагноза.

Ключевые слова: дети, подростки, туберкулез периферических лимфатических узлов, аденозиндеаминаза (АДА)

DIAGNOSIS OF PERIPHERAL TUBERCULOUS LYMPHADENITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTSO.I. Gurieva ¹, V.A. Aksenova ²¹ Research-Practice Center «Phthiisiatry», Ministry of Health, Sakha Republic (Yakutia), Yakutsk² Research Institute of Phthiopulmonology named after I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

We sought for ways of enhancing diagnosis of peripheral lymph node tuberculosis in children and adolescents, and with that purpose developed a diagnostic-differential procedure intended for diagnosing pediatric peripheral lymph node tuberculosis simultaneously with differential diagnosis of nonspecific lymphadenitis, based on adenosine deaminase assay. The clinical study comprised 102 children and adolescents.

Distinctive clinical features for pediatric peripheral lymph node tuberculosis were determined, as a result of comparative analysis against nonspecific lymphadenitis. A diagnostic procedure was developed, using adenosine deaminase assay concurrently with tuberculin skin test with 5 or 10 TU (depending on tuberculin sensitivity). If the skin test is negative, the presence of a specific activity within peripheral lymph nodes can be excluded without biopsy or histological examination, saving time to final diagnosis.

Key words: children, adolescents, tuberculosis of peripheral lymph nodes, adenosine deaminase (ADA)

ВВЕДЕНИЕ

Современными авторами [3, 4] подчеркивается скрытая угроза роста числа больных, вследствие трудностей при диагностике внелегочных форм туберкулеза, в том числе периферических лимфатических узлов (ПЛУ). Одного из исследований: клинического, морфологического или бактериологического чаще бывает недостаточно для постановки диагноза [1, 2].

В последнее время к числу наиболее значимых методов диагностики внелегочных форм туберкулеза стали относить показатель активности фермента аденозиндеаминазы (АДА) [6, 7, 8]. Антигенная стимуляция лимфоцитов сопровождается повышением активности АДА, повышение ее в сыворотке крови свойственно при заболеваниях, характеризующихся напряженностью клеточного иммунитета [5, 8]. При исследовании активности АДА в сыворотке крови у детей выявлено, что высокий уровень сывороточного фермента встречается с одинаковой частотой при туберкулезной интоксикации, малых формах туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и латентной туберкулезной инфекции [9, 10, 11, 12].

Цель исследования: повысить эффективность диагностики туберкулеза периферических лимфатических узлов у детей и подростков путем разработки метода диагностики с использованием определения активности аденозиндеаминазы в сыворотке крови на фоне туберкулиновой пробы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе детского стационара ГУНПЦ «Фтизиатрия» Минздрава Республики Саха (Якутия) и Республиканского детского туберкулезного санатория им. Т.П. Дмитриевой. Всего в исследование включены 102 ребенка и подростка, которых мы разделили на 2 группы. 1-я (основная) группа — 56 детей и подростков, с установленным диагнозом туберкулез периферических лимфатических узлов. 2-я (контрольная) группа — 46 детей и подростков, состоящих на диспансерном учете у фтизиатра по поводу положительного результата пробы Манту с 2 ТЕ с неспецифическим лимфаденитом.

Всем пациентам проведено полное клиническое, биохимическое, рентгенологическое (с применением компьютерной томографии), микробиологи-

ческое, цитологическое и гистологическое исследования. При сборе анамнеза внимание уделено сведениям о вакцинации и ревакцинации БЦЖ, динамике туберкулиновых проб, перенесенных заболеваний, наличии сопутствующей соматической патологии, приводящей к увеличению периферических лимфатических узлов. Подробно собран анамнез о контакте с больным активным туберкулезом.

Использованы следующие туберкулиновые пробы: реакция Манту со стандартным разведением (2 ТЕ ППД-Л), реакция Манту с различными разведениями туберкулина для определения порога туберкулиновой чувствительности, провокационная проба Манту с 5 ТЕ и 10 ТЕ в зависимости от порога туберкулиновой чувствительности. Углубленная туберкулинодиагностика проведена методом градуированной кожной пробы (ГКП) по стандартной методике с 100%, 25%, 5%, 1% растворами сухого туберкулина и пробой Манту в разведении № 5, № 6 и по показаниям № 7, № 8.

В зависимости от порога туберкулиновой чувствительности проведены провокационные пробы с 5 ТЕ и 10 ТЕ по стандартной методике с определением уровня АДА до пробы и через 48 часов после постановки туберкулиновой пробы.

Активность АДА в сыворотке крови определена по методу **Giusti согласно методическими рекомендациями**, разработанными коллективом авторов в ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» [7].

Биопсия лимфатических узлов с последующим гистологическим исследованием проведена детям и подросткам по показаниям. Пункционная аспирационная биопсия проведена детям из основной группы по стандартной методике с последующим цитологическим и бактериологическим исследованием пунктатов лимфатических узлов.

Бактериологический метод исследования включал метод люминесцентной микроскопии и метод посева пунктатов лимфатических узлов на плотные среды Левенштейна — Йенсена и Финна-2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для определения клинических особенностей течения туберкулеза ПЛУ у детей и подростков проведен сравнительный анализ 2-х групп. При сопоставлении больных по полу и возрасту нами выявлено следующее. Туберкулезом ПЛУ достоверно чаще болели дети в возрасте от 4 до 15 лет — 41 больной (73,2 %). По половому признаку в 1-й группе достоверных различий не выявлено — 32 мальчика (57 %), 24 девочки (43 %). В контрольной группе также значительных различий по полу не выявлено, но девочек с неспецифическим лимфаденитом незначительно больше, чем мальчиков (27 (58,7 %) и 19 (41,3 %) соответственно). По возрасту неспецифическим лимфаденитом также как и туберкулезным достоверно чаще болеют дети от 4 до 15 лет — всего 38 пациентов (82,6 %).

Большинство детей проживали в городах (1-я группа — 41 больной (73,2 %), 2-я группа — 34 пациента

(73,9 %)). Среди сельских жителей контакт с домашними животными больными туберкулезом не выявлен.

Контакт с больным бактериовыделителем установлен у 24 больных (42,8 %) из основной группы. У остальных больных источник заражения микобактериями туберкулеза установить не удалось. В контрольной группе у всех пациентов контакт с больным активным туберкулезом не установлен.

Симптомы туберкулезной интоксикации оценены при объективном осмотре. В основной группе у 18 больных (32,1 %) выявлены 3 и более признака туберкулезной интоксикации, у 26 пациентов (46,5 %) — не более 2-х признаков, у 12 детей и подростков (21,4 %) присутствовал 1 признак. В контрольной группе у всех 46 пациентов симптомы туберкулезной интоксикации не выявлены ($p < 0,001$).

У детей и подростков при туберкулезе ПЛУ в большинстве случаев (77 %) поражаются шейные лимфатические узлы, как и при неспецифическом воспалении лимфатических узлов (86,9 %).

При анализе локальных проявлений лимфаденита выявлено (табл. 1), что при сравнении больных с туберкулезными лимфаденитами (41,1 %) и пациентов с неспецифическими лимфаденитами, лимфатические узлы достоверно чаще ($p < 0,01$) имели размер менее 2,0 см (31 ребенок (67,4 %) во 2-й группе). При туберкулезном лимфадените, независимо от сочетания с туберкулезом органов дыхания, консистенция лимфатических узлов достоверно чаще (в 50,0 %) является плотной, когда как при неспецифическом воспалении лимфатические узлы имеют в большинстве случаев (63,1 %) мягкую консистенцию ($p < 0,005$). Наличие свища может встречаться при туберкулезном воспалении лимфатического узла (8,9 %), при неспецифическом воспалении наличие свища не наблюдалось. Периаденит чаще (до 82 %) встречается при туберкулезном лимфадените, чем при неспецифическом воспалении лимфатических узлов (26 %) ($p < 0,005$).

При туберкулезе ПЛУ чаще встречалась выраженная (размер папулы 12—16 мм) туберкулиновая чувствительность (26 больных, 46,4 %). В контрольной группе результат пробы Манту с 2 ТЕ у 12 пациентов (26,1 %) показал отрицательную реакцию. При туберкулезе ПЛУ у детей и подростков существенно преобладали нормергические (38 больных, 67,8 %) результаты ГКП над гиперергическими (18 детей (32,2 %), $p < 0,005$). У детей и подростков с туберкулезом ПЛУ достоверно чаще преобладали с 5-го по 8-е пороговые разведения туберкулина (47 больных, 83,9 %), чем 3-е и 4-е разведения (9 пациентов (16,1 %), $p < 0,001$).

Всем детям и подросткам из основной и контрольной групп проведено исследование показателей периферической крови. При туберкулезном лимфадените повышение уровня СОЭ наблюдается у 18 больных (32,1 %), тогда как при неспецифическом лимфадените СОЭ было повышено у всех наблюдаемых (100 %). При туберкулезе ПЛУ встречалось снижение числа лимфоцитов (до 27 %), чего нельзя сказать о неспецифических лимфаденитах ($p < 0,001$).

Цитологическое и гистологическое исследование патологического материала, полученного путем

аспирационной или оперативной биопсии, проведено по показаниям. При этом у 7 больных (12,5 %) 1-й группы выявлена инфильтративная форма туберкулеза ПЛУ при гистологическом исследовании, цитологическая картина у этих пациентов не имела характерных элементов для туберкулезного воспаления. У 13 детей и подростков (23,2 %) на основании гистологического исследования определена казеозная форма туберкулеза ПЛУ.

При бактериологическом исследовании методом люминесцентной микроскопии и посева на твердые питательные среды содержимого лимфатических узлов из общего количества больных с туберкулезом ПЛУ микобактерии туберкулеза обнаружены у 15 детей и подростков (26,7 %).

Из таблицы 2 видно, что исходный уровень активности АДА у детей с неспецифическим лимфаденитом достоверно оказался ниже, чем ее уровень у детей и подростков с туберкулезным лимфаденитом. У детей с первичным инфицированием МБТ (VI А группа ДУ) уровень активности АДА составил $20,5 \pm 2,6$ ед/л, у детей с гиперэргической туберкулиновой пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л (VI Б группа ДУ) – $20,4 \pm 5,0$ ед/л, у детей с нарастанием пробы (VI В группа ДУ) – $21,4 \pm 5,2$ ед/л. У детей и подростков с подтвержденным диагнозом туберкулеза ПЛУ исходный уровень активности АДА составил $25,0 \pm 4,4$ ед/л.

Повышения температуры тела на фоне проведения провокационной пробы у детей с неспецифи-

ческим лимфаденитом не наблюдалось, в группе детей с туберкулезным лимфаденитом отмечалось повышение температуры тела у 3 детей. За все время проведения пробы изменений общего состояния у детей обеих групп не наблюдалось. Показатели периферической крови, белков крови и уровня активности АДА в сыворотке крови отражены в таблице 3. В 1-й группе отмечается снижение числа лимфоцитов от 34,2 до 24,3 через 24 часа (снижение на 29,2 %) и до 25,8 через 48 часов (снижение на 24,5 %) ($p < 0,01$). Число моноцитов через 24 часа повысилось до 6,2 (7,1 %) и через 48 часов сравнялось с исходным показателем. Показатель СОЭ в 1-й группе на фоне провокационной пробы повысился от 16,5 до 28,4 мм/ч через 24 часа (на 72,1 %) и до 26,7 мм/ч через 48 часов (на 61,8 %) ($p < 0,01$). У детей из 2-й группы показатели крови на фоне провокационной пробы существенно не менялись. Показатель белков крови на фоне туберкулиновой провокации у детей из обеих групп достоверно не изменился. Показатель уровня активности АДА в группе детей с диагнозом туберкулез ПЛУ в результате провокации туберкулином повысился на $7,4 \pm 0,5$ ед/л от исходного уровня через 48 часов ($p < 0,05$). Во 2-й группе показатель уровня активности АДА на фоне пробы повысился не более $0,7 \pm 0,1$ ед/л через 48 часов ($p < 0,05$).

Таким образом, исследования по определению АДА в сыворотке крови у детей и подростков с

Таблица 1

Характеристика локальных проявлений лимфаденита

	1-я группа (туберкулез ПЛУ)		2-я группа (неспецифический лимфаденит)	
	абс.	%	абс.	%
Размеры:				
от 1,0 до 2,0 см	23	41,1*	31	67,4
2,0 см более	23	41,1	15	32,6
конгломерат	10	17,8	–	–
Консистенция:				
мягкая	3	5,4**	29	63,1
плотноэластичная	25	44,6	17	36,9
плотная	28	50,0**	–	–
Свищ:				
есть	5	8,9	–	–
нет	51	91,1	46	100
Периаденит:				
есть	46	82,2**	12	26,1
нет	10	17,8**	34	73,9

Примечание: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,005$ при сравнении с контрольной группой.

Таблица 2

Значение исходного уровня активности АДА в сыворотке крови у детей и подростков с лимфаденитом (ед/л)

	Основная группа (туберкулез ПЛУ) (n = 12)	Контрольная группа (неспецифический лимфаденит)		
		VI А (n = 8)	VI Б (n = 8)	VI В (n = 22)
M ± m	$25,0 \pm 4,4$	$20,5 \pm 2,6^*$	$20,4 \pm 5,0^*$	$21,4 \pm 5,2^*$

Примечание: * – $p < 0,01$ при сравнении с группой детей с туберкулезом ПЛУ.

Таблица 3
Показатели клеточного состава периферической крови, белков крови и активности АДА на фоне провокационной пробы Манту ($M \pm m$)

Показатели крови	1-я группа (n = 6)			2-я группа (n = 19)		
	исходно	через 24 ч	через 48 ч	исходно	через 24 ч	через 48 ч
лейкоциты	$7,3 \pm 1,7$	$7,9 \pm 2,1$	$8,1 \pm 1,5$	$5,8 \pm 1,4$	$5,8 \pm 1,1$	$6,1 \pm 1,3$
лимфоциты	$34,2 \pm 10,9$	$24,3 \pm 8,2^*$	$25,8 \pm 9,1^*$	$43,6 \pm 4,8$	$37,5 \pm 5,9^*$	$41,6 \pm 4,2^*$
моноциты	$5,8 \pm 2,6$	$6,2 \pm 2,8^*$	$5,9 \pm 2,5$	$4,6 \pm 1,8$	$5,2 \pm 1,7$	$4,2 \pm 2,4$
эозинофилы	$3,5 \pm 2,5$	$5,0 \pm 2,0$	$4,8 \pm 2,7$	$2,0 \pm 1,0$	$3,4 \pm 1,3$	$2,7 \pm 1,2$
СОЭ (мм/ч)	$16,5 \pm 8,8$	$28,4 \pm 6,2^*$	$26,7 \pm 5,7$	$7,2 \pm 3,5$	$7,4 \pm 2,9^*$	$6,8 \pm 2,8$
АДА (ед/л)	$23,8 \pm 2,8$	—	$31,2 \pm 3,3^*$	$21,5 \pm 3,6$	—	$22,1 \pm 3,5^*$
альбумин	$47,2 \pm 2,6$	—	$47,5 \pm 1,4$	$44,4 \pm 3,8$	—	$44,8 \pm 6,5$
глобулин	$31,4 \pm 1,8$	—	$32,2 \pm 2,3$	$30,6 \pm 5,7$	—	$31,9 \pm 4,6$

Примечание: * — $p < 0,01$ при сравнении с исходным показателем.

туберкулезом ПЛУ показали, что исходный его уровень составляет 25,0 ед/л и при проведении провокационной пробы повышение уровня активности АДА происходит в среднем до 8,0 ед/л. При неспецифическом же воспалении лимфатического узла исходный уровень составляет не более 20 ед/л и при провокационной пробе повышение уровня его в среднем более 1,0 ед/л не происходит.

ВЫВОДЫ

1. Для постановки диагноза туберкулез ПЛУ у детей и подростков необходимо учитывать результаты комплексного обследования, включающего изучение анамнеза, клинические особенности течения болезни, туберкулиновую чувствительность, патоморфологическую картину содержимого лимфатического узла.

2. Включение в диагностический комплекс метода определения активности АДА на фоне туберкулиновой пробы способствует повышению эффективности дифференциальной диагностики туберкулеза ПЛУ у детей и подростков. В случае отрицательной провокационной пробы туберкулезный лимфаденит у детей и подростков можно исключить без проведения диагностической биопсии.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова В.А. Внегочный туберкулез у детей в России // Актуальные вопросы выявления внегочного туберкулеза: тр. Всеросс. науч.-практ. конф. — СПб., 2006. — С. 15—17.
- Бубочкин Б.П., Ободзинский В.Н., Харламов А.А. Некоторые проблемы диагностики туберкулеза периферических лимфатических узлов // Пробл. туб. — 1998. — № 1. — С. 26—28.
- Левашев Ю.Н., Беллендир Э.Н., Ариэль Б.М. Патогенез и дифференциальная диагностика туберкулеза периферических лимфатических узлов (пособие для врачей). — СПб., 2003. — 31 с.

4. Левашев Ю.Н., Гришко А.Н., Шеремет А.В. Современные эпидемиологические тенденции внегочного туберкулеза // Актуальные вопросы выявления, диагностики и лечения внегочного туберкулеза: тр. Всерос. науч.-практ. конф. — СПб., 2006. — С. 23—26.

5. Макарова У.Е. Клинико-морфологическая характеристика туберкулеза периферических лимфатических узлов // Пробл. туб. — 2008. — № 1. — С. 17—19.

6. Солдатова Н.В., Титаренко О.Т., Прохорович Н.А. Активность АДА крови при специфическом лимфадените у подростков и лиц молодого возраста // Новые технологии в диагностике и лечении туберкулеза различных органов и систем. — СПб., 1998. — С. 97—100.

7. Титаренко О.Т., Дьякова М.Е., Чужова Н.М. Критерии диагностики туберкулеза с использованием аденозиндеаминазы: методические рекомендации — СПб., 2000. — 14 с.

8. Титаренко О.Т., Потапенко Е.И., Хокканен В.М. Аденозиндеаминаза в комплексной диагностике различных форм внегочного туберкулеза // Пробл. туб. — 2006. — № 4. — С. 14—17.

9. Bansal S.K. Serum adenosin deaminase in pulmonary tuberculosis, malignancy and non-tubercular respiratory diseases // Indian J. Chest. Dis. Allied Sci. — 1991. — Oct/Dec. — Vol. 3, N 4. — P. 189—193.

10. Conde M.B., Marincio S.R., Pereira M.F. The usefulness of serum adenosin deaminase 2 (ADA2) activity in adults for diagnosis of pulmonary tuberculosis // Respir. Med. — 2002. — Aug. — Vol. 96, N 8. — P. 607—610.

11. Kuyucu N. et al. Adenosin deaminase in childhood pulmonary tuberculosis: diagnostic value in serum // J. Trop. Pediatr. — 1999. — Aug. — Vol. 45, N 4. — P. 245—247.

12. Mishra O.P. et al. Adenosin deaminase activity and lysozyme levels in children with tuberculosis // J. Trop. Pediatr. — 2000. — Jun. — Vol. 46, N 3. — P. 175—178.

Сведения об авторах

Аксенова Валентина Александровна — д.м.н., профессор, руководитель лабораторией по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова
Гурьева Ольга Ивановна — научный сотрудник ГУ НПЦ «Фтизиатрия» Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) (677005, г. Якутск, ул. Петра Алексеева, 93; раб. тел.: (4112) 44-83-83; e-mail: gurievaolga@mail.ru)