

Лекция

Первичный туберкулезный комплекс

Старший научный сотрудник, к.м.н.
Корнева Наталья Вячеславовна

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Содержание

- ✓ Введение
- ✓ Сокращения
- ✓ Терминология
- ✓ Учебный материал
 - Классификация
 - Патогенез
 - Клиническая картина
 - Диагностика
 - Лечение
- ✓ Задания для самоконтроля
- ✓ Информационные источники



Введение

Цели:

- ✓ подготовка врача-педиатра к практической деятельности в современных условиях сложной эпидемической ситуации по туберкулезу,
- ✓ обучение навыкам раннего выявления первичного туберкулезного комплекса, у детей, следования стандартам обследования и лечения.

Задачи:

Приобретение врачом-педиатром знаний о:

- ✓ современных методах клинической, лабораторной, инструментальной, лучевой диагностики;
- ✓ критериях постановки диагноза;
- ✓ стандартах лечения первичного туберкулезного комплекса у детей.



Сокращения

- АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный
- БЦЖ вакцина – вакцина Кальмета и Герена
- ВК – врачебная комиссия
- КР – клинические рекомендации
- КУМ – кислотоустойчивые микроорганизмы
- ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция
- ЛУ – лимфатические узлы
- ЛЧ – лекарственная чувствительность к противотуберкулезным препаратам
- МБТ – микобактерии туберкулеза, *M. Tuberculosis*
- МКБ – международная классификация болезней
- МСКТ – мультисрезовая компьютерная томография
- ОЛС – общая лечебная сеть
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ТЛЧ – тесты на лекарственную чувствительность к противотуберкулезным препаратам
- ТВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
- УЗИ – ультразвуковое исследование

Терминология

Первичный туберкулезный комплекс (ПТК) – легочная форма первичного туберкулеза, характеризующаяся наличием клинической симптоматики, положительных иммунологических тестов (пр. Манту 2 ТЕ, Диаскинтест, Квантифероновый тест) и рентгенологических изменений (инфильтрацией в легочной ткани, увеличением внутригрудных лимфатических узлов и лимфангитом (триада).

(Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей (2015 г.)

Очаг Гона – кальцинированный первичный туберкулезный аффект.



Патогенез

Первичный туберкулезный комплекс (ПТК) — клиническая форма первичного туберкулеза, которая характеризуется развитием воспалительных изменений в легочной ткани с образованием очага или фокуса, лимфангита и поражением регионарных внутригрудных лимфатических узлов.

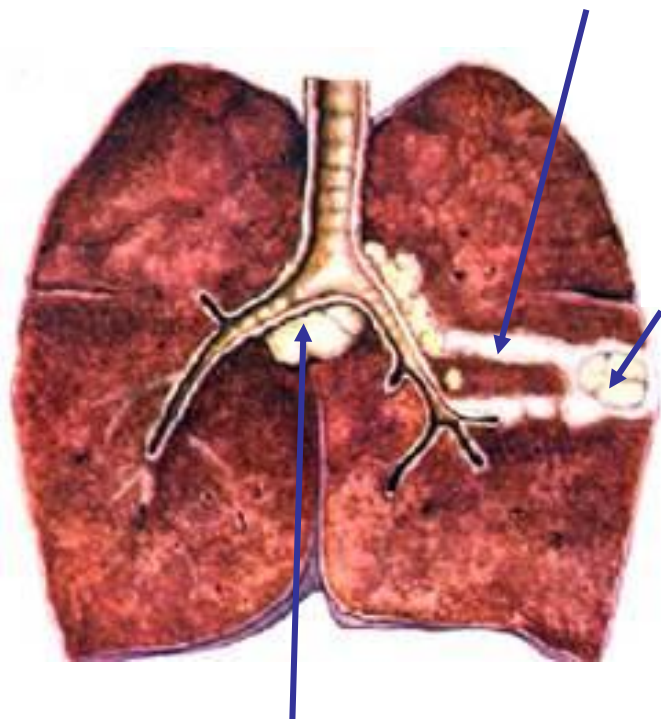
Лимфангоит

(воспаление лимфатических сосудов корня легкого)

первичный аффект

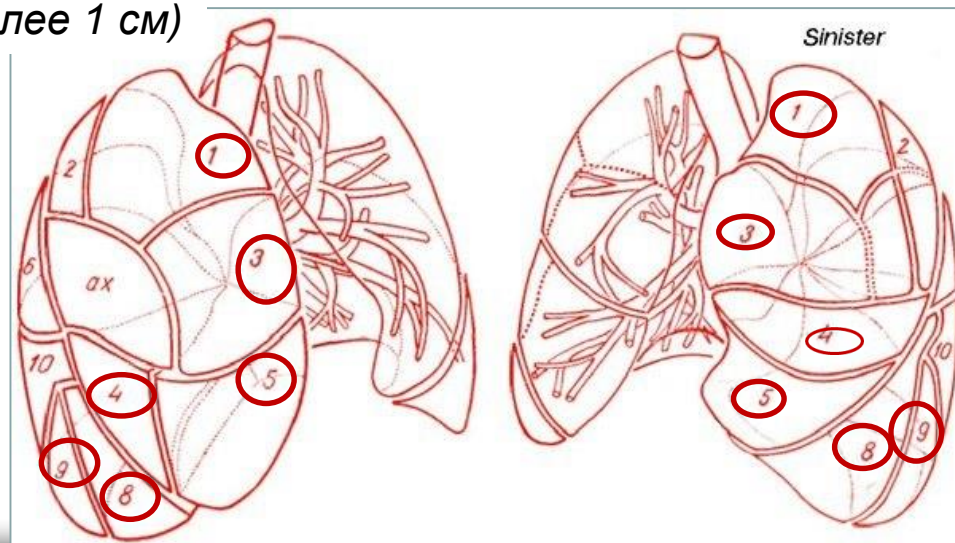
(Очаг воспаления в легочной ткани размером более 1 см)

При аэрогенном заражении в 95% случаев развивается в легочной ткани (Струков А.И., 1948) субплеврально в хорошо вентилируемых сегментах (C1, C2, C3; C4, C5, C8, C9).



Лимфаденит

(воспаление внутригрудных лимфатических узлов)



При алиментарном заражении первичный аффект может локализоваться в кишечнике

Классификация по МКБ-10

- **A15.7.** Первичный туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически.
- **A16.0.** Туберкулез легких при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований
- **A16.1.** Туберкулез легких без проведения бактериологических и гистологических исследований
- **A16.7.** Первичный туберкулез органов дыхания без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении



Нормативные документы

- Приказ №109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ»;
- Приказ №951 от 29.12.2014 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»;
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей (2015 г.)



Алгоритм диагностики ПТК:

- ✓ **1 ЭТАП** отбор лиц с риском развития локального туберкулеза в учреждениях общей лечебной сети (ОЛС)
- ✓ **2 ЭТАП** обследование в условиях специализированной противотуберкулезной службы (амбулаторный этап - противотуберкулезный диспансер)
- ✓ **3 ЭТАП** дообследование и лечение в условиях противотуберкулезного стационара



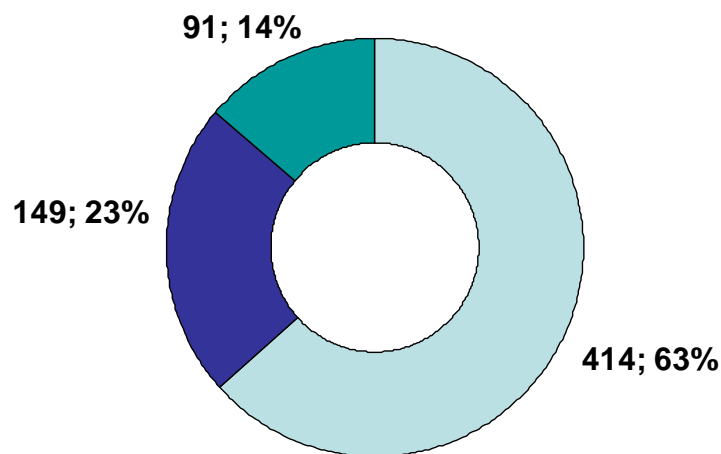
1 этап. Общая лечебная сеть

Ежегодный скрининг на
туберкулезную инфекцию
детей и подростков



Дети от 1 до 14 лет -
туберкулинодиагностика

Подростки от 15 до 17 лет -
флюорография



■ туберкулинодиагностика ■ контакт ■ жалобы

Методы выявления. СпбНИИФ. 2013-2015

Отбор детей с подозрением
на первичный
туберкулезный комплекс



Обращение с жалобами сходными с
клиникой первичного туберкулезного
комплекса

Выявление изменений на
рентгенограмме при обследовании
по поводу соматической патологии

Отсутствие эффекта при лечении
пневмонии неспецифическими
антибактериальными препаратами

исследовательский
права России



Клиническая картина

Начало заболевания:

Дети раннего возраста – преимущественно острое (под маской пневмонии»);
Дети старшего возраста (7-14 лет) - подострое или бессимптомное у детей).

Интоксикационный синдром:

- ✓ снижение аппетита и массы тела
- ✓ потливость
- ✓ субфебрильная Т
- ✓ снижение тургора тканей

Бронхолегочный синдром (за счет раздражение увеличенными ВГЛУ кашлевых зон бронхов, плевры): кашель, одышка, боли в груди.

Абдоминальный синдром: боли в животе, диспепсические явления (при расположении первичного аффекта в базальных сегментах).



2 этап. Противотуберкулезный диспансер

**Выявление
факторов
риска**

сбор анамнеза

**Определение
активности
туберкулезной
инфекции**

Клинические методы
(результаты
физикального
обследования);

Анализы
клинического
минимума

Иммунологические
методы

**Лучевая
диагностика**

Обзорная
рентгенография,

Компьютерная
томография

**Верификация
диагноза**

Методы
бактериологиче
ской
диагностики



Особенности течения ПТК у детей раннего возраста



- ❖ заболевают в основном дети, из тесного контакта с больными ТБ
 - ❖ часто острое начало; протекает под маской пневмонии, обструктивного бронхита;
 - ❖ проба Манту с 2ТЕ может быть отрицательной – вторичная анергия.
-
- ❖ склонность к генерализации процесса;
 - ❖ нет склонности к самоизлечению.
 - ❖ сложности сбора мокроты на исследование КУМ.



Сбор анамнеза:

- Вакцинация БЦЖ
- Динамика туберкулиновых проб
- Наличие контакта с больным туберкулезом
- Сопутствующая патология
(неспецифическая бронхолегочная патология, хроническая ЛОР-патология, из группы ЧДБ).



Определение активности туберкулезной инфекции

Дети и подростки с подозрением на ПТК

Диаскинтест/IGRA-тесты
(-)

Рентгенологическое
обследование

Нет
изменений

Наблюдению
не подлежит

Есть
изменения

Дифференциальная
диагностика с
пневмонией

Диаскинтест/IGRA-тесты
(+)

Комплексное
обследование с
проведением МСКТ

Изменений
НЕТ!

Латентная
туберкулезная
инфекция

Изменения
ЕСТЬ!

Адекватный
курс терапии

Рентгенологическое обследование

Стадии течения ПТК:

пневмоническая

рассасывания или
«биполярности»

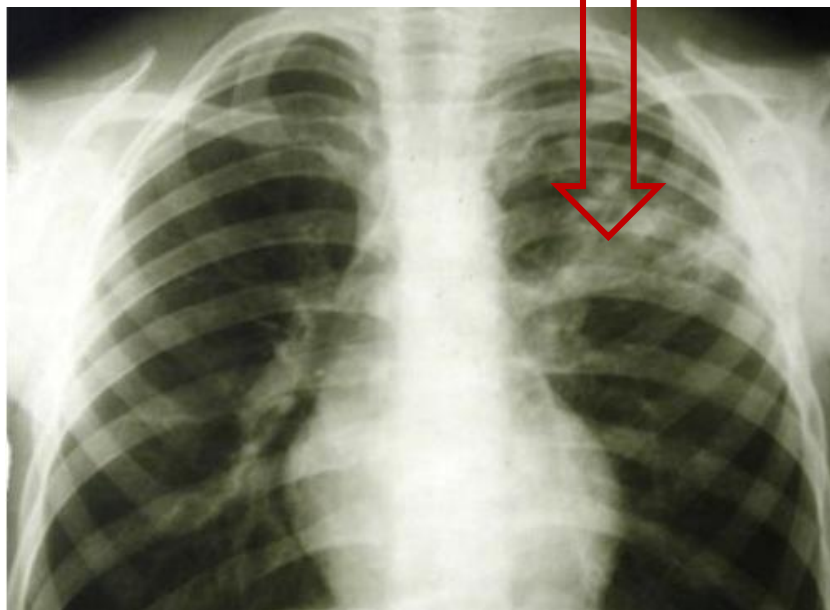
уплотнения

кальцинации



1-я стадия. Пневмоническая

Тень первичного аффекта однородна, малой или средней интенсивности, контуры ее размыты, сливается с тенью увеличенных внутригрудных лимфатических узлов.

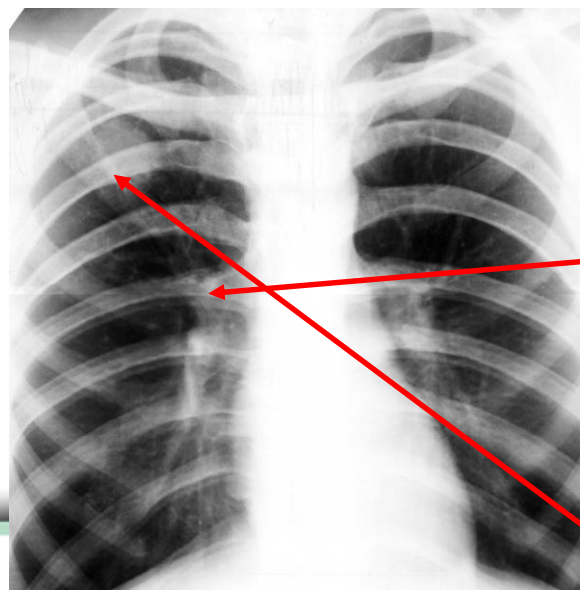


Специфические изменения окружены перифокальным неспецифическим воспалением, что соответствует рентгенологическому синдрому затемнения и напоминает картину пневмонии.



2-я стадия: рассасывания или «биполярности»

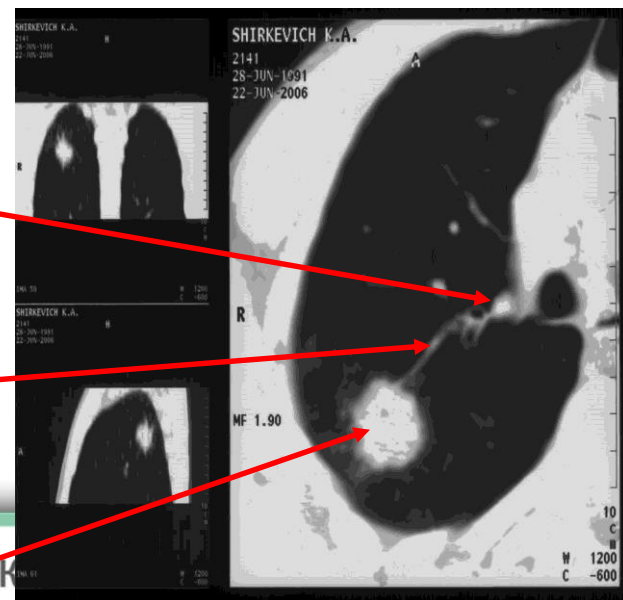
- Перифокальное неспецифическое воспаление начинает рассасываться, вследствие чего на рентгенограмме видна тень легочного очага или фокуса средней интенсивности, гомогенная, с более четкими контурами, увеличенные регионарные внутригрудные лимфатические узлы и связывающая «дорожка» между ними.



Увеличенный
лимфатический
узел

«Дорожка» к
корню

Легочный фокус



3-я стадия: уплотнения

постепенное уменьшение первичного
аффекта и внутригрудных лимфатических
узлов, контур тени становится более
четким.

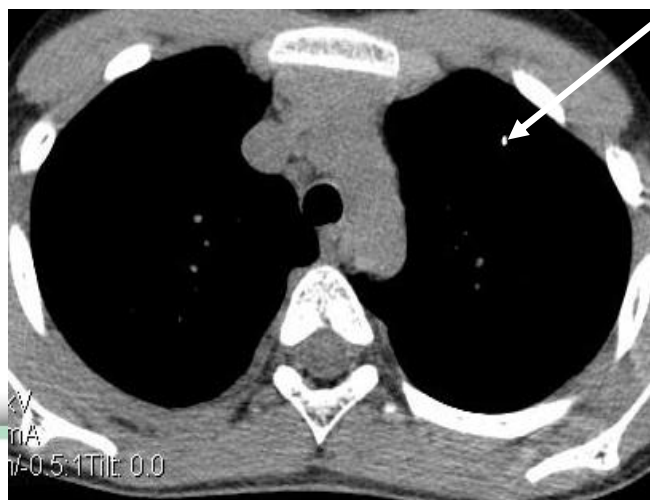


4-я стадия - кальцинации

В области специфического поражения начинают откладываться соли кальция.

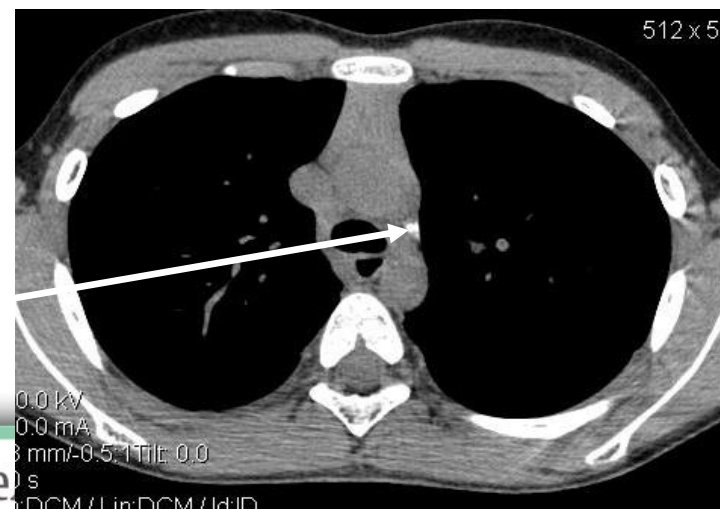
В легочной ткани формируется единичный очаг Гона (реже 2, 3), кальцинаты в корне.

При раннем выявлении и превалировании процессов рассасывания, кальцинаты в легочной ткани и лимфатических узлах могут не остаться



Очаг Гона

**Кальцинат в
парааортальной
группе л/у**



Исходы первичного туберкулезного комплекса

1. Полное рассасывания
2. Развитие фиброза
3. Формирование очага Гона в легком и кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах



Течение первичного туберкулезного комплекса

**неосложненное
течение**

осложненное

ателектаз
части легкого

эндобронхит

диссеминация

казеозная
пневмония

экссудативный
плеврит

генерализованный
милиарный туберкулез

прогрессирующее

вовлечение в процесс других органов и систем, распад (деструкция) легочной ткани, а также распространение инфекции по кровеносным, лимфатическим сосудам или по бронхам.

Формирование
каверны
менингит
(менингоэнцефалит).



Лабораторная диагностика

Клинические анализы:

При выраженном интоксикационном синдроме:

- ✓ в общем анализе крови – повышение СОЭ, анемия, лимфоцитоз;
- ✓ в б/х анализе крови – нарастание фракции альбуминов и появление СРБ.

Бактериологические методы

Микроскопия (с окраской по Циль-Нильсену, люминесцентная микроскопия)

Посев на жидкие (ВАСТЕС) и плотные питательные среды.

Проводится трехкратно до начала лечения

Выявление – у 2,5% детей (по данным СПбНИИФ), у 4,3% детей в РФ (Центр мониторинга туберкулеза, 2015)



3 ЭТАП дообследование в условиях противотуберкулезного стационара

Определение активности туберкулезной инфекции

Определение титров противотуберкулезных антител в комплексе серологических реакций

Лучевая диагностика

Компьютерная томография с ангиографией

Инвазивная диагностика

бронхоскопия (при необходимости с комплексом биопсий), пункционная биопсия плевры, пункция периферического л/у и др.

Верификация диагноза

молекулярно-генетические методы (ПЦР)

Консультации специалистов

Фтизиоокулист, Фтизиоуролог т.д.

Дополнительные методы

УЗИ: грудной полости, брюшной полости и почек, периферических л/у

Дифференциальная диагностика

признак	ПТК	пневмония
Клиника	Подострое, реже острое начало. Температура тела чаще субфебрильная. Симптомы интоксикации умеренно выражены	Начало острое. $T_{\text{тела}}$ фебрильная, в последствии субфебрильная . Тяжестью состояния соответствует распространенностью процесса в легких
Бронхолегочные проявления	Кашель сухой нечастый, с мокротой, преимущественно слизистого характера	Кашель интенсивный с мокротой
Физикальные данные	Единичные мелкопузырчатые хрипы.	Множественные мелкопузырчатые хрипы, крепитация.
Общий анализ крови	Умеренный лейкоцитоз и СОЭ, нередко лимфопения, моноцитоз	Выраженный лейкоцитоз, сдвиг формулы влево и увеличенная СОЭ

Дифференциальная диагностика

признак	ПТК	пневмония
Исследование мокроты, ПВЖ, ПВБ на МБТ, и неспецифическую микрофлору	МБТ- обнаруживаются, чаще методом посева (до 4%).	МБТ - не обнаруживаются Грамположительная или грамотрицательная микрофлора.
Результат Диаскинтеста	Положительный, гиперергический, сомнительный	Отрицательный
Рентгенологическая картина	Сегменты 1,2, 3 ,4,5,8 Контур тени - чётко очерченные.	Чаще нижнедолевая локализация. Контур тени размытые, нечёткие
Неспецифическая антибактериальная терапия	Без эффекта	Положительная динамика



Клинический пример

Пациент К.А., 8 лет, уроженец Камчатского края, проживал в национальном селе, в течение последних двух лет в условиях оленьего табуна.

В 2007 году был выявлен по контакту (множественный контакт с больными туберкулезом родственниками - бактериовыделителями с множественной лекарственной устойчивостью).

В течение 17 месяцев получал лечение по поводу первичного туберкулезного комплекса S4 справа и S10 слева в фазе инфильтрации с отрицательной рентгенологической динамикой, в связи с чем диагноз был изменен на «множественная туберкулема с локализацией в S4 справа и S10 слева».

Динамика туберкулиновых проб

2003 г. – р3мм,

2004 г. – р3мм,

2005-2006 гг. – не проводили,

2007 г. – р18мм,

2008 г. – р 20мм,

2010 г. – р 13 мм.

В 2010 году поступил в ФГБУ СПбНИИФ для дообследования:

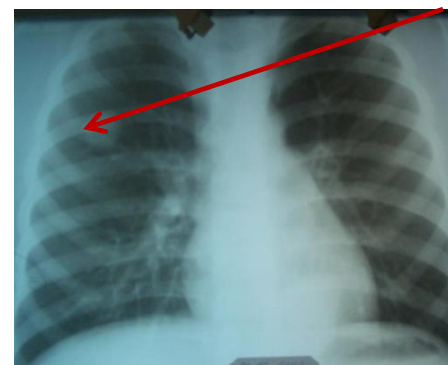
Клинически симптомы интоксикации отсутствуют, жалоб не предъявляет.

Диаскинтест - р 20 мм

Квантифероновый тест – положительный.

Серологические р-ции – все титры ПТАТ ниже диагностических

Определение антител (IgG) к антигенам гельминтов (описторхисов, эхинококков, токсокар, трихинелл) в сыворотке крови) – результат отрицательный.



МСКТ -В С3 справа округлое образование размерами 28-23,9 мм, с четкими ровными контурами, плотностью 18 ед.Н.

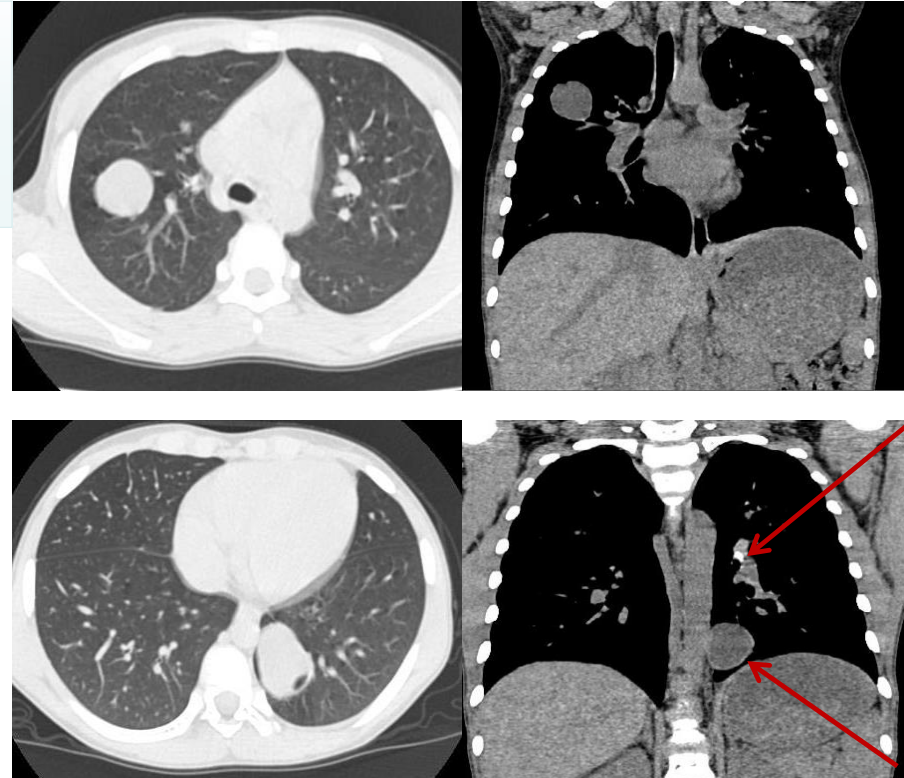
В С10 левого легкого образование размерами 28-32 мм с уплотненной капсулой, которое имеет подходящий бронх и полоску просветления в верхнем отделе образования. Прилежит к плевре.

Внутригрудные лимфатические узлы: паратрахеальные справа уплотнены, слева обызвествление в лимфатических узлах бронхопульмональной группы.

Бронхоскопия – без патологии

Операция: одномоментная двусторонняя операция по ушиванию кисты в S3 справа и вылуцованию в S10 слева.

Гистологическое исследование (операционный материал - стенка кисты справа, киста слева) - эхинококковые кисты легких.



Диагноз: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов паратрахеальной группы справа и бронхопульмональной группы слева в фазе уплотнения и кальцинации. МБТ(-)

Сопутствующий: Эхинококкоз легких в S3 справа и S10 слева. Состояние после операции.

Формулировка диагноза

- Клиническая форма
- Локализация
- Фаза процесса
- Бактериовыделение (с резистогаммой)
- Осложнения
- Сопутствующие заболевания

Пример

Первичный туберкулезный комплекс С6 левого легкого в фазе инфильтрации, осложненный очагами отсева в С1-2 левого легкого. Туберкулез В3 бронха слева в фазе рубцевания.



Лечение туберкулеза у детей

Комплексное лечение с назначением противотуберкулезных препаратов в максимальных терапевтических дозах, соответствующих возрасту, с применением сопутствующей терапии для предотвращения и коррекции побочных действий препаратов под непосредственным контролем медицинского персонала

Комплексное лечение включает:

- ☐ Гигиенодиетический режим;
- ☐ Химиотерапия в соответствии со стандартным режимом;
- ☐ Патогенетическое лечение;
- ☐ Физиотерапия;
- ☐ Хирургическое лечение,
- ☐ Санаторное лечение;
- ☐ Лечение осложнений и сопутствующих заболеваний



Режимы химиотерапии при первичном туберкулезном комплексе

I режим

- ✓ ПТК с распространенным процессом (сегментарный или долевой), осложненным и прогрессирующим течением.
- ✓ Сохраненная чувствительность МБТ к H и R (по данным ТЛЧ до начала настоящего курса химиотерапии);
- ✓ Впервые выявленным больным до получения данных о ЛЧ возбудителя, (кроме детей из достоверного контакта с больным МЛУ ТБ)

III режим

ПТК с неосложненным, ограниченным процессом (первичный аффект представлен очаговой тенью или фокусом размером до 2 см) при отсутствии бактериовыделения

IV режим

- ✓ ПТК с осложненным и прогрессирующим течением, при МБТ+ с лекарственной устойчивостью к H + R или только к R;
- ✓ детям и подросткам, с высоким риском МЛУ МБТ (МЛУ ТБ у вероятного источника заражения должно быть документировано),
- ✓ больным, ранее получавшим 2 и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза по решению ВК

Особенности назначения противотуберкулезной терапии у детей и подростков

Доза рассчитывается на кг/массы с коррекцией в процессе роста и лечения

Метод введения противотуберкулезных препаратов определяется с учетом возраста ребенка, течения и степени тяжести туберкулеза

У детей раннего возраста при тяжелом течении туберкулеза доза изониазида выше, чем у других возрастных групп, - 15-20 -30 мг/кг

У детей химиотерапию резервными препаратами проводят только под наблюдением специалистов федеральных научно-исследовательских институтов.

У детей раннего и дошкольного возраста рифампицин применяется в ректальных свечах, его доза 12-15 мг/кг (в 1,5 раза выше, чем при пероральном применении).

Возрастные ограничения приема противотуберкулезных препаратов (дети раннего возраста - этамбутол, этионамид – не ранее 12 лет, рифабутин – не ранее 14 лет, фторхинолоны – не ранее 15 лет)



Мониторинг лечения



клинический

ежедневный осмотр с оценкой тяжести состояния (измерение температуры тела, пульса, частоты дыхания, артериального давления и т.д.)



рентгенологический

рентгенография ОГК:

- ❖ в интенсивной фазе терапии 1 раз в 2 месяца (по показаниям чаще);
- ❖ в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- КТ ОГК : 1 раз в 6 месяцев.

лабораторный

1 раз в месяц:

- ❖ клинические анализы крови, мочи; определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови, по показаниям чаще;
- ❖ определение содержания глюкозы/сахар в крови;
- ❖ определение клиренса креатинина по показаниям.



Критерии эффективности лечения

Исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления

Стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическим и культуральным исследованиями

Регресс проявлений туберкулеза, оцененных комплексом лучевых методов и инструментальных методов

Восстановление функциональных возможностей



Вопросы для самоконтроля

1. Из каких трех основных компонентов состоит первичный туберкулезный комплекс?
2. Для какой стадии развития первичного туберкулезного комплекса характерно наибольшее сходство рентгенологической картины с пневмонией?
3. С какой клинической формой туберкулеза нужно дифференцировать первичный туберкулезный комплекс у подростков?
4. Что такое очаг Гона и в какую стадию развития первичного туберкулезного комплекса он визуализируется?
5. О чем свидетельствует динамика рассасывания инфильтративных изменений на фоне курса неспецифической антибактериальной терапии?



Вопросы для самоконтроля

6. В каких органах кроме легких возможно возникновение первичного туберкулезного комплекса?
7. Какие исходы возможны для первичного туберкулезного комплекса?
8. С каким заболеванием в первую очередь следует проводить дифференциальную диагностику первичного туберкулезного комплекса у детей?
9. Какие клинические проявления первичного туберкулезного комплекса характерны для детей раннего возраста?
10. Является ли отсутствие *M. tuberculosis* в исследуемом материале (мокрота, смывы из зева, промывные воды бронхов) у ребенка основанием для исключения туберкулезной этиологии заболевания при проведении дифференциальной диагностики с пневмонией?



Вопросы для самоконтроля

11. В соответствии с каким режимом противотуберкулезной терапии должен лечиться ребенок с неосложненным течением первичного туберкулезного комплекса без бактериовыделения?
12. Ребенок 10 лет. Заболел остро с повышением температуры до 38°C, кашлем с отделением мокроты. Аускультативно - множественные мелкопузырчатые хрипы. Рентгенологически – нижнедолевая пневмония справа. Из анамнеза известно, что Наблюдается в течение полугода в противотуберкулезном диспансере по поводу нарастания чувствительности к туберкулину. Результат Диаскинтеста 5 мм. Предполагаемый диагноз? Тактика ведения?
13. У ребенка 5 лет из контакта с больным туберкулезом отцом (д-з: диссеминированный туберкулез легких. МБТ (+) МЛУ) диагностировали первичный туберкулезный комплекс СЗ правого легкого в фазе инфильтрации. МБТ (-). В соответствии с каким режимом должно быть назначено лечение и в каком учреждении проводиться? Какими препаратами? Что необходимо знать для назначения лечения?
14. Какие позиции должны быть отражены при формулировке диагноза первичного туберкулезного комплекса у ребенка?

Ситуационная задача

Слайд №1

Пациентка В.Е., 14 лет (поступила в 2010 г.)

Вакцинирована БЦЖ при рождении неэффективно (поствакцинный рубец 3 мм).

Проба Манту 2 ТЕ

1999 г. – р 7 мм
2000 г. – отр.
2001 г. – отр.
2002 г. – р 3 мм
2003 г. – отр.

2004 г. – р 2 мм
2005 г. – р 2 мм
2006 г. – р 4 мм
2007 г. – р 11 мм
2008 г. – р 14 мм

С 2008 г. семейный контакт с мамой (диагноз: инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения. МБТ (+), рецидив в 2010 г.)



Противотуберкулезный диспансер

Проба Манту 2 ТЕ

2008 – р 9 мм

2009 – р 9 мм

X/2010 – р 12 мм

В октябре 2010 г. Появились жалобы на кашель, недомогание, повышение температуры тела до фебрильных цифр

Обзорная рентгенограмма– инфильтративные изменения в С6 левого легкого.

ДИАСКИНТЕСТ® (X/2010) - р 8 мм Химиопрофилактику не получала.

институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Иммунологическое обследование:

Квантифероновый тест- положительный.

Серологические реакции – положительные титры ПТАТ по данным 3х реакций (РПК,РПГ,ИФА).

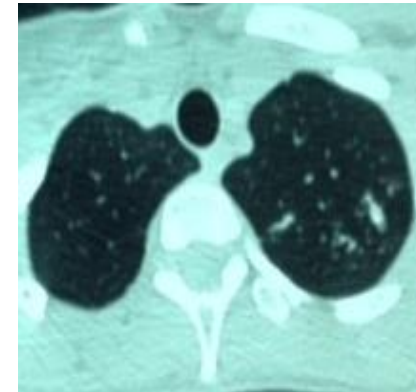
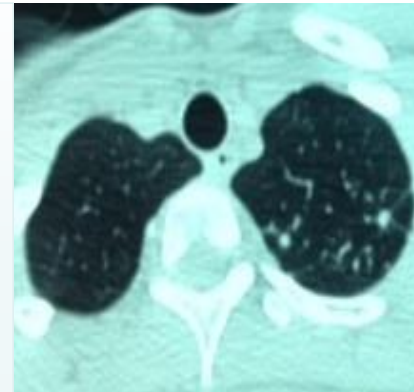
МСКТ - в С1-2 левого легкого на фоне фиброза определяется несколько мелких очагов, с реакцией плевры в виде спаек, в С6 левого легкого зона инфильтрации, неправильной формы без четких контуров, с «дорожкой» к корню, с частичным обызвествлением очагов.

Внутригрудные лимфатические узлы: обычной структуры и плотности.

Бронхоскопия: Рубцовый стеноз БЗ слева.

Поиск МБТ: в промывных водах бронхов методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ.

Посев на Bactec - выделена культура МБТ. Чувствительность МБТ сохранена к этамбутолу, капреомицину, этионамиду.



Диагноз? В соответствии с каким стандартным режимом специфической терапии нужно лечить данного пациента?

Информационные ресурсы

- Руководство по легочному внелегочному туберкулезу / под редакцией Ю.Н. Левашева и Ю.М. Репина (2006)
- Национальное руководство «Фтизиатрия» / под редакцией М.И. Перельмана (2007)
- Приказ №855 от 29.10.2009 "О внесении изменения в приложение N 4 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. N 109"
- Приказ МЗ РФ от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»;
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей (2015 г.)
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичного туберкулезного комплекса у детей (2015 г.)



Благодарим за внимание



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

