

Белодробна туберкулоза

Кои са най-съществените акценти в етиологията, епидемиологията, патоморфозата и диагностиката?

Доц. Асен Златев,¹ г-р Атанас Златев²

¹УМБАЛ „Александровска“, София; ²СБАЛББ „Св. София“, София

Етиология

Туберкулозните бактерии се отнасят към рода *Actinomyces* и групата на киселинно-устойчивите бактерии. Те са два вида: патогенни – причиняващи туберкулоза, проказа, риносклерома, и непатогенни – сапрофити у човека. Туберкулозните бактерии проникват във всички тъкани и органи при заболяване: бели дробове, бъбреци, менинги и др. и могат да се открият съответно в храчки, урина, ликвор, гной от фистулите при ставна локализация.

Качества на туберкулозния бактерий

■ изключителна жизнеспособност и устойчивост спрямо въздействие на физически, химически и биологични агенти; при изсушаване на 0°C, на тъмно и в канални води живеят до 300 дни; при 70°C до 20 минути; при 80°C до 5 минути; при пряка слънчева светлина живеят 6 до 8 часа; ултравиолетовите лъчи имат бактерицидно действие върху тях.

■ размножаване: чрез просто напречно деление (в каверната); чрез разпадане на зърна (при неблагоприятни условия); в лабораторна обстановка върху специални хранителни среди – Льовенщайн за 3–6 седмици, а при бързата посявка на Калфин за 20 дни.

Туберкулозният бактерий е грам-положителен, оцветява се по Ziel-Nielsen виолетово и се изобразява във формата на пръчици дълги 0.8–6.5 микрона.

Източници на туберкулозата и пътища за проникването на туберкулозната инфекция в човешкия организъм

Туберкулозният бактерий е облигатен паразит. Източници на инфекция са болни от туберкулоза хора и животни. Един бацилоотделител при открита форма на белодробна туберкулоза

отделя за 24 часа до 7 милиарда туберкулозни бактерии. Опасни са храчки, пръски при кихане, урина, гноен секрет. При генерализирана туберкулоза в майчиното мляко, при болна плацентата преминават в плода. Опасност представляват скритите бацилоотделители при затворени и други форми на белодробна туберкулоза.

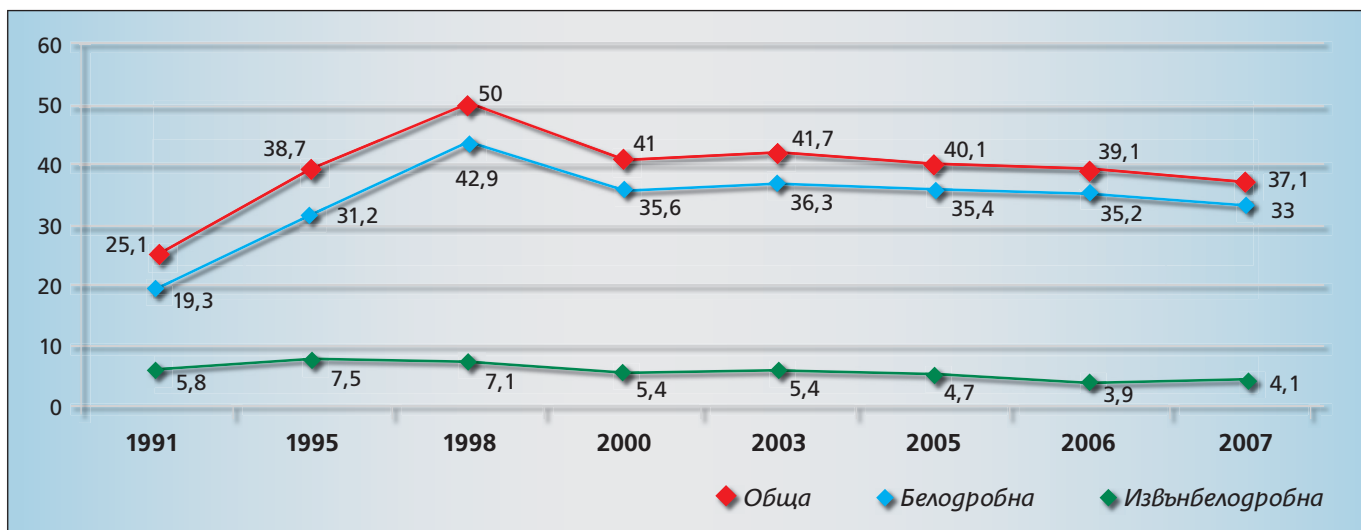
■ пътища на проникване: горни дихателни пътища (аерогенна инфекция) – 85–90%; храносмилателен тракт (ентерогенна инфекция); смесен – непряк аеро-лимфен път; кожата. Най-често с капкова инфекция – 1 капка съдържа 30–600 ТБ; прахово заразяване – засъхнали и стрити на прах храчки; ентерогенно заразяване – общи съдове, четки за зъби; хранително заразяване – чрез сурово мляко; аеролимфен път – сливиците, шийни и торакални лимфни пътища, бронхогенити; кожата – само при наранена кожа от виме при гоячи, инокулирана първична ТБК – възможен трансплацентарен път само при болна плацентата.

Фактори, влияещи върху реактивността на организма за развитието на туберкулозната инфекция

Белодробната туберкулоза е общо инфекциозно заболяване, роля изграят: туберкулозният бактерий; макроорганизмът, т.е. човешкият организъм; околната среда. За да се появи туберкулозно заболяване, са необходими вирулентни и патогенни ТБ; организъм с по-малка защита или с по-голяма чувствителност към ТБ; БЦЖ-ваксина предизвиква само защитни реакции, а не заболяване.

Епидемиология

Анализът на епидемиологичната и клиничната характеристика на белодробната туберкулоза сега показва една нерадостна картина.



Фиг. 1. Заболеваемост от туберкулоза в България за периода 1990–2007 г. (на 100 000 жители)

Налице е тенденция за увеличаване на броя на заболелите от белодробна туберкулоза хора от 1990 г. до сега. Средно у нас боледуват около 40 на 100 000 души население. Значително по-голям е броят на заразносителите. Променени са клиничните и рентгенморфологичните форми на болестта, обусловени от нейната патоморфоза.

Това налага решаването на редица клинично-диагностични проблеми.

Мисълта на Хераклит „Всичко тече, всичко се изменя“ с пълна сила се отнася и за епидемиологията и клиниката на туберкулозата.

През последните 10 години на изминалия век настъпиха резки политически, икономически и социални промени в страната ни. Те наложиха и своя отпечатък върху здравето състояние на

българското население. Социално-икономическата и политическата криза доведе до снижаване на жизнения стандарт на населението и до нарастване на социално значимите заболявания, в това число и на белодробната туберкулоза.

За периода 1985–1990 г. заболеваемостта от белодробна туберкулоза в България бележи трайна тенденция за намаление. През 1990 г. тя достигна най-ниската си стойност – 19.3 на 100 000 души население, която е по-ниска от заболеваемостта във високо развити държави като Германия, Франция, Италия и др. В Япония заболеваемостта от белодробна туберкулоза през 1990 г. е 43.1 на 100 000 души.

След 1991 г. тенденцията се прекъсва и заболеваемостта от белодробна туберкулоза в България започва да нараства, като за 1998 г. тя достига 49.9 на 100 000 души население, което е едно от челните места в Европа. През 2001 г. тя е 42.2 на 100 000 души, а през 2003 г. – 36.3 (фиг. 1). Подобна тенденция бележи и общата заболеваемост от туберкулоза – за 1998 г. тя е 50 на 100 000 души, при 25.1 за 1991 г., за 2001 г. се отбелязва намаление до 48.0 на 100 000 души, за 2003 г. – 41.7, 2006 г. – 39.1, 2007 г. – 37.1.

Методични указания

По данни на Националния център по здравна информация (НЦЗИ) заболеваемостта от туберкулоза в страната през 2007 г. е 37.1/100 000, смъртността е 3.5/100 000. За сравнение, разпространението на случаите с туберкулоза в страните от Европейския съюз през 2006 г. е 17 на 100 000, а смъртността варира от 0 до 9.6 на 100 000 (по данни на Euro TB).

В последните години е налице негативна тенденция на зачестяване на тежки форми на

| Област | 2003 г. | 2004 г. | 2005 г. | 2006 г. | 2007 г. |
|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Видин | 50.0 | 75.8 | 62.2 | 92.8 | 72.1 |
| Враца | 62.8 | 54.1 | 69.2 | 59.8 | 64.1 |
| Габрово | 63.5 | 77.4 | 70.3 | 53.3 | 56.0 |
| Кюстендил | 69.8 | 74.0 | 63.2 | 69.2 | 76.7 |
| Монтана | 54.8 | 64.6 | 71.8 | 65.9 | 43.0 |
| Перник | 57.1 | 46.8 | 50.8 | 47.7 | 58.9 |
| Търговище | 59.0 | 39.3 | 41.2 | 29.7 | 39.7 |
| Хасково | 49.0 | 47.2 | 52.8 | 48.2 | 38.0 |
| България | 41.7 | 42.4 | 40.1 | 39.1 | 37.1 |

Табл. 1. Заболеваемост от туберкулоза на 100 000 население по области с по-голяма от средната за страната за периода 2003–2007 г.

белогробна туберкулоза, на пациенти с мултирезистентна туберкулоза (MDR-TB), както и бавно нарастване на заболяемостта от туберкулоза при децата. Множествената резистентност, която възниква главно при неправилно провеждане на лечението от туберкулозата, е проблем, който може да придобие значителна важност в страната.

Основна причина за повишаващото се бреме на туберкулозата в страната (табл. 1) е подценяване на заболяването (забавено откриване на случаите, късно поставена диагноза и неадекватно лечение).

Патоморфоза

В клиничен аспект патоморфозата на белогробната туберкулоза – естествена и индуцирана (терапевтична), се изразява в:

1. Зачестяване на случаите с нетипична симптоматика.
2. Необичайна локализация на измененията в белите дробове с изява на нехарактерен рентгенов образ.
3. Намалено или скрито бацилоотделяне.
4. Увеличена заболяемост от белогробен рак, променен микробен спектър на инфекциите в белите дробове, съчетаване със заболявания, протичащи с тежка имunosупресия, като колагенози, неоплазми, СПИН, хроничен алкохолизъм и наркоманни зависимости, които рязко променят клиничната характеристика на белогробната туберкулоза на сегашния етап.

Заличават се някои класически отлики между белогробната туберкулоза и хроничните неспецифични възпалителни заболявания на белите дробове, при което диагностичните грешки достигат 30%.

Търсенето и предоверяването на класически „типични“ за белогробната туберкулоза и ХНБЗ, клинични, рентгенови и лабораторни белези води до хипо- или хипердиагностика на заболяването. Сега по-често се наблюдава хиподиагностика на белогробната туберкулоза за сметка на белогробния карцином, главно поради подценяване на проблема, патоморфозата на туберкулозата и недостатъчната фтизиатрична „насоченост“ на клиницистите.

Многообразието на клиничните маски, под които протича белогробната туберкулоза на сегашния етап, а именно имитирайки колагеноза (най-често луповисцерит), идиопатична фиброза, БТЕ, белогробен карцином, имунологичен синдром, неспецифичен за отделна нозологична единица, пневмония, кръвни заболявания и др.

утвърждават необходимостта от обективизиране на заболяването чрез микробиологични, хистологични, цитологични, имунологични и др. диагностични методи и изследвания.

Диагностични методи

Досегашният практически опит показва, че целенасоченото диагностично търсене при използването на съвременни методи на изследване може да се избегне както хипер-, така и хиподиагностиката на белогробната туберкулоза. Имунологичните изследвания (туберкулинови проби, РБТЛ, както и изследване на някои от имуноглобулините, определяне на активността на АДА (агенозингеаминаза) в кръвта и плевралния пунктат), допринасят за изясняване на онези форми на белогробната туберкулоза, които не довеждат до образуване на каверна.

При туберкулозата на трахеобронхиалните лимфни възли диагнозата се поставя главно по клинично-рентгенологични, компютърномографски и имунологични данни. В случаите, когато диагнозата не може да бъде поставена, се прибегва до трансbronхиална или трансрахеална пункционна биопсия на лимфен възел и чрез изследване на храчки за БК при наличие на лимфно-възелна bronхиална перфорация.

В клиничната практика за поставяне на диагнозата, се използват следните диагностични методи:

Рентгеново изследване

Основен диагностичен метод, при който се използва рентгенография на белите дробове (фас, профил, томограми). При добро познаване на рентгеновите белези на туберкулозата, диагнозата може да се постави в значителен процент от случаите.

Микробиологични изследвания

Положителният резултат от директна микроскопия или посевка на храчки, плеврален пунктат, стомашно съдържимо и урина е златният стандарт за доказване на туберкулозната инфекция. При суха кашлица без експекторация, стимулиране може да се извърши със секретолитици в сиропи, таблетки и инхалации. Позитивирането на резултатите от директната микроскопия по Ziel-Nellsen се определя от числото на туберкулозните бактерии в съответния материал.

Флуоресцентна микроскопия

Този метод се извършва чрез изследване на

експекторация, биопсичен материал, бронхоалвеоларна и ендокавитарна лаважна течност чрез флуоресцентна микроскопия. Позитивирането му е най-често при инфилтративно-пневмоничните форми на белодробната туберкулоза.

Посявки върху хранителни среди

Посявки се извършват върху класическата яйчена среда на Льовенщайн-Йенсен, като резултатите се получават за срок от един до два месеца максимум. За посявки се използва също и агарова среда с растеж на бактериите до 1 месец.

Отдиференцирането на туберкулозните бактерии от различните групи видове микобактерии при т. нар. микобактериози се извършва с биохимични изследвания – ниацинов тест върху твърда хранителна среда.

Бронхологично изследване

В диагностиката на белодробната туберкулоза определено и значимо място заема ендоскопското изследване и широките възможности, които то позволява за вземане на материал за хистологично, цитологично и микробиологично изследване.

Много често при липса на експекторация или изследване на слюнка, а не на секрет от бронхите, директната микроскопия и посявките за туберкулозен бактерии са отрицателни. При тези случаи бронхологичното изследване дава следните предимства:

- Оценка на състоянието на бронхиалната лигавица и намиращите се в нея жлези и търсенето на специфични белези за преживяна или налична ендобронхиална туберкулоза.

- Възможност за вземане на качествен материал от трахеобронхиалното гърво чрез БАЛ (бронхоалвеоларен лаваж), който се изследва чрез директна микроскопия, на посявки или се използва флуоресцентна микроскопия.

- Транстрахеална и трансbronхиална тънкоиглена аспирационна биопсия (ТТАБ), за цитологично и хистологично изследване.

Този метод допринася за диагнозата на ограничените туберкулозни изменения. При белодробния туберкулом с периферно разположение диагностичен метод на избор е трансторакалната биопсия (ТТАБ). С нея се осигурява по данни на В. Ничев диагнозата в 25% от случаите при хроничните форми на хематогенно-дисеминираната белодробна туберкулоза. При тези форми обикновено по-малко се засягат върхово подключичните полета на белите гробове

и отдиференцирането на туберкулозата от групи грануломатозни процеси е трудна.

- Четкова и катетърна биопсия при ФБС, която дава възможност за цитологично изследване на материала.

Имунологични изследвания

Туберкулинова проба (Манту)

Извършва се с 5 МЕ РРД и се отчита диаметър на инфилтратата на 72-ия час. При хиперергично Манту (наг 15 мм), оценявайки и групи клинични белези на интоксикационния синдром, съмнителен за туберкулозна интоксикация, се започва химиопрофилактика с Rimicid или Tubocin или с два препарата при по сигурни данни по преценка на пневмо-фтизиатъра.

Лимфоцитна бласттрансформация РРД (РБТ)

Отчита се относително специфична реакция на имунната система, при която под действието на специфични антигени на ТБ зрелите лимфоцити се трансформират в лимфобласти – *нискодиференцирана пролиферация*. Нормалната стойност на РБТ е до 3%. Стойностите наг 3% показват, че организъмът е в контакт със специфичен антиген, независимо с какво е изследвана имунологичната реактивност – *неспецифичен митоген* – фитохемаглутинин, специфичен туберкулин или пречистен туберкулинов дериват (РРД). Важна особеност при изследването е контролиране на спонтанната лимфоцитна бласттрансформация без прибавянето на антиген.

Изследване на активността на аденозиндеамината (АДА) в кръвта и плевралния пунктат

АДА е ензим, който участва в цикъла на разграждането на пурините, превръщайки аденозина в инозин. Поради по-високата му концентрация в Т-лимфоцитите, АДА индуцира превръщането на моноцитите в макрофаги. Използвайки високата активност на ензима при заболявания със стимулиран клетъчен имунитет, каквато е и туберкулозата, изследването и отчитането на повишени стойности на АДА наг 20 U/L допринася за диагнозата на туберкулозата и най-вече за туберкулозния плеврит и менингит.

Серологични, радиометрични и имунохроматографски изследвания

Чрез тези изследвания се определя нарастването на титъра на антителимата срещу специфичните антигени на ТБ.

Hexagon TB и TB-Check1

Чрез метода на имунохроматографски принцип се определят стойностите на **IgG**, **IgA** и **IgM** антителата за 10 минути в кръв, серум или плазма.

*ВАСТЕС 460 TB**

Принципът на метода се състои в радиометрично отчитане на растежа на туберкулозните бактерии. При положителен растеж може да се изследва лекарствената чувствителност или резистентност. Времето за изолиране на *M. tuberculosis* е средно за 8 дни, а времето за определяне на лекарствената чувствителност е 5 дни. Подобни резултати се получават и със системата *Septi-Check*.

Имуносорбентен тест – ELISA

Методът се основава на принципа на изследване на специфични антитела, продуцирани от действието на някои антигени на *M. tuberculosis*.

Хроматографски методи

■ *Газова хроматография.* *M. tuberculosis* съдържа в своята външна капсула туберкулостеаринова киселина. Методът служи за определяне на съдържанието на тази киселина в микроорганизма, в случая в ТБ. Той е с изразена чувствителност, но с ниска специфичност, особено когато е необходимо да се отграничи *M. tuberculosis* от атипичните микобактерии. Този му недостатък го прави твърде рядко използваем в клиничната практика.

■ *Течна хроматография.* Основава се на принципа на отделяне на миколовата киселина в микобактериалните култури. В сравнение с газ-хроматографския метод той притежава по-висока специфичност.

Полимеразна верижна реакция (PCR)

Методът е сравнително нов с ограничена приложимост у нас по различни причини. Основава се на принципа на доказване DNA на ТБ *in vitro*. При този метод са налице редица недостатъци, което е една от причините за по-рядкото му използване у нас. Те са:

■ Контаминация на клиничните проби с *M. tuberculosis* DNA – продукт от лабораторията, където се провежда изследването PCR. Това може да доведе до фалшиво положителни резултати.

■ PCR-методът не може да определи разликата между живи и мъртви микроорганизми, в случая ТБ.

■ Методът не определя чувствителността и резистентността на ТБ към приложените туберкулостатици.

След откриването на PCR се очерта широка перспектива и за диагностиката на микобактериалните инфекции, причинявани от *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum* (Хр. Найденски).

Квантиферонов тест

1. Количествено определяне на функционалната активност на Т-лимфоцитите чрез лимфопролиферативни отговори (ЛПО), определена чрез Стимулационен индекс (СИ):

■ ЛПО на Т-лимфоцитите към фитохемаглютинин (ФХА);

■ ЛПО към ко-стимулация с ФХА и интерлекин-2.

2. Количествено определяне на лимфоцитната активация:

■ Спонтанна (едночасова) лимфопролиферация (СЛП), измерена в **срм** (импулси на разпад в минута);

■ Спонтанна (144-часова) лимфопролиферация.

3. Определяне на наличието на специфична сенсбилизация към MBT (или MAC-комплексна) чрез измерване на продукцията на JFN=g – след лимфоцитна стимулация *in vitro* с PPD от *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. avium*. Резултатите се представят в проценти (положителен специфичен отговор и разграничаване между MBT и MAC-комплексите).

4. Определяне на функционалната активност на полиморфонуклеарните фагоцити като продукт на формазин съдържащи неутрофили чрез нестимулиран и стимулиран NBT-тест.

Бърз диагностичен тест за туберкулоза

От десетилетия насам единственият бърз тест за туберкулоза беше киселинно-скоростната натривка, която е нечувствителна и неспецифична. От това следва, че разработването в последно време на два диагностични теста, идентифициращи *M. tuberculosis* в клинични условия в рамките на 24 часа, представлява значителна крачка напред.

Усилен пряк тест за *M. tuberculosis* (MTD, Gen-Probe Inc., СанДиего, САЩ) усилва и регистрира рибозомна РНК, а *AMPLICOR M. tuberculosis* тест (Roche Molecular Systems, Branchburg, NY) усилва и регистрира *tuberculosis* DNA. В образци от храчката с положителна скоростно-киселинна натривка и двата теста проявяват чувствителност и специфичност над 95%. В образци

| Общо | Етиологично потвърдени 78.80% | Клинико-рентгенологични данни 21.20% | |
|--|---|---|---|
| Туберкулоза на бронхиалните лимфни възли | Клинико-рентгенологични данни 98% | ТПБ на лимфен възел; изследван е на хрчка или биопсичен материал при перфорация 2% | |
| Хематогенно-дисеминирана туберкулоза | Микробиологично изследване на хрчки и БАЛ 61.50% | Трансбронхиална биопсия 20.80% | Клинико-рентгенологични данни 17.70% |
| Огнищна туберкулоза | Микробиологично изследване на хрчка, БАЛ и материал от ТТАБ 70.30% | Клинико-рентгенологичен, имунологичен и терапевтичен тест 25.90% | Трансбронхиална биопсия 3.80% |
| Инфилтративно-пневмонична туберкулоза | Микр. от хрчки, БАЛ, ендокавитарен лаваж, хистологично 90.50% | Клин.-рентг. данни, имунологичен и туберкулозостатичен тест 9.50% | |
| Туберкулом | Директна микроскопия или посевка на хрчка 32.10% | Микробиологично изследване на материал от ТТАБ 25% | |
| Туберкулезен плеврит | Плеврална биопсия или микробиологично изследване на плеврален пунктат 46.30% | Клинико-рентгенологичен, имунологичен и терапевтичен тест 53.70% | |

Табл. 2. Анализ на диагностичните методи, използвани при 686 новоткрити възрастни болни от туберкулоза

с отрицателна скоростно-киселинна натрипка специфичността остава над 95%, чувствителността обаче варира от 40 до 77%.¹⁻⁵ Тези тестове са подходящи за употреба при положителни скоростно-киселинни натрипки на материал, взет от пациенти с антитуберкуозна терапия повече от 7 дни.

Молекулярна диагноза на туберкулозата

Молекулярно-биологичните методи за диагностика на инфекциозния процес започнаха своето развитие още през 70-те години предимно чрез откриване на специфични генни последователности в микроорганизмите. На тази база бяха създадени т. нар. „ДНК-сонди“ за идентифициране и на микобактериите. Въпреки че употребата на тези сонди дава диагностичен резултат за кратко време, те проявяват чувствителност едва когато броят на бактериите достигне 10⁵ до 10⁶ КОЕ. Ето защо те са неприложими за клинични цели, където броят на бактериите в изследвания материал често пъти е минимален и недостатъчен.

Методите с усилване на нуклеинови киселини за идентификация на *M. tuberculosis* в клиничните условия намират все по-широко приложение като средство за диагноза на туберкулоза. Събраните в последно време данни от клинични оценки, направени при нормални лабораторни условия, показват, че тези молекулярни методи са бързи и чувствителни, но все пак отстъпват на културелните по отношение на чувствителност и специфичност.

Няколко изследвания съобщават за висока специфичност, но променлива чувствителност на Усилен пряк тест за *M. tuberculosis* (AMTDT, Gen-Probe), основан на усилена рибозомна рибонуклеинова киселина (rRNA) и Amplicor *M. tuberculosis* тест (Amplicor, Roche), основаващ се на усилване на дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК) за диагностициране на белодробна туберкулоза.

В ежедневната практика на специализираните болници по белодробни болести и туберкулоза най-широко приложение намират микробиологичните, рентгеновите, имунологичните и бронхологичните изследвания. Тяхната достоверност за отделните клинични форми на белодробната туберкулоза е представена в табл. 2.

Литература

1. Василева Й., Г. Ташев, Състояния и перспективи в развитието на заболяване от ТБК в България за периода 1985–2000 г., *Мед. Магазин II* 1999; 2.
2. Златев, А., К. Дичев, По някои проблеми на клиничното протичане и класификация на туберкулозата. *Пневмология и фтизиатрия*, 1997; 3–4, 17–23.
3. Ничев, В., К. Дичев, Съвременна диагноза и диагностични грешки при белодробна туберкулоза, *Пневмология и фтизиатрия*, 1997; 3–4, 3–9.
4. Ничев, В., Диференциална диагноза на белодробните болести. *Медицина и физкултура* 1994, 149–158.
5. Ничев, В., Патоморфоза на белодробната туберкулоза у възрастни, Докт. дис. 1987; 390.
6. Ничев, В., Съвременна диагноза и лечение на белодробна туберкулоза, *Форум медикус* 1993; 30.
7. Стефанова Д., Химиотерапия на туберкулозата, *Пневмология и фтизиатрия* 1997; 3–4, 28–33.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.