

*Н.А. Стогова*

## Диагностика туберкулёзного экссудативного плеврита у больных с онкологическими заболеваниями

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

Проведён анализ эффективности комплекса мероприятий для дифференциальной диагностики туберкулёзной и опухолевой этиологии плеврального выпота у больных с онкологическими заболеваниями. Установлено, что из 1934 больных с плевральным выпотом, имеющих злокачественные опухоли различной локализации, туберкулёзная этиология плеврита диагностирована у 23 (1,2%). Выявлена недостаточная эффективность этиологической диагностики плеврального выпота в условиях учреждений общей лечебной сети. Средний срок от начала клинических проявлений туберкулёзного плеврита до поступления больных в стационар противотуберкулёзного диспансера составил  $55,83 \pm 8,46$  дней. У 10 (43,5%) больных туберкулёзный плеврит сочетался с активным туберкулёзом лёгких, у 8 (34,8%) – обнаружены микобактерии туберкулёза в мокроте. Использование в противотуберкулёжном учреждении комплекса микробиологических методов исследования мокроты, плеврального экссудата и асцитической жидкости в сочетании с пункционной биопсией плевры позволило верифицировать диагноз туберкулёзного плеврита у 21 (91,30%) больного, у 2 (8,70%) больных диагноз был установлен на основании клинико-рентгенологических и эпидемиологических данных. Ранняя диагностика туберкулёзного плеврита у онкологических больных может обеспечить своевременное проведение профилактических, противоэпидемических и лечебных мероприятий.

**Ключевые слова:** онкология, рак, туберкулёз, плеврит, диагностика

### Введение

Проблема взаимоотношений туберкулёза и рака при комбинированном поражении организма человека сохраняется и в настоящее время. В последние годы во всём мире наблюдается рост онкологической заболеваемости, что объясняется постарением населения, экологическими, экономическими и другими факторами [1, 3]. В связи с этим чаще стали наблюдаться случаи сочетания рака различных локализаций

как с активным туберкулёзом [9], так и с остаточными посттуберкулёзными изменениями [2]. Низкая иммунологическая реактивность онкологических больных и иммуносупрессивное действие противоопухолевой терапии способствуют активации латентной туберкулёзной инфекции [8, 10, 11]. Выявление плеврального выпота у больных, имеющих онкологическую патологию, создаёт трудности дифференциальной диагностики между туберкулёзной и метастатической природой выпота и нередко приводит к ошибочным врачебным заключениям [6]. В условиях учреждений общей лечебной сети традиционные методы обследования больных с плевральными выпотами недостаточно эффективны. Данные рентгенологического исследования могут быть полезны лишь в случаях сочетания туберкулёзного плеврита с туберкулёзными изменениями в лёгких, а при микроскопическом исследовании мокроты и плеврального экссудата кислотоустойчивые микобактерии при туберкулёзном плеврите выявляются крайне редко – в 1,1% случаев [7]. В литературе имеются данные о трудностях дифференциальной диагностики при сочетании рака и туберкулёза лёгких [2, 4, 5]. При этом публикации об эффективности диагностических мероприятий при сочетании онкологических заболеваний различной локализации с туберкулёзным плевритом единичны [6, 11].

Цель исследования: определить долю туберкулёзного плеврита в структуре плевральных выпотов у больных с онкологическими заболеваниями и эффективность комплекса мероприятий для дифференциальной диагностики туберкулёзной и метастатической этиологии поражения плевры.

### Материал и методы исследования

Дизайн исследования – ретроспективное когортное. Проведён анализ данных историй болезни 23 больных с туберкулёзным экссудативным плевритом в сочетании с онкологическими заболеваниями различной локализации и давности, находившихся на обследовании и лечении в Воронежском областном клиническом противотуберкулёзном диспансере (ВОКПТД) им. Н.С. Похвисневой в 1985-2014 гг. Среди них было 16 (69,57%) мужчин и 7 (30,44%) женщин в возрасте от 43 до 82 лет. Средний возраст больных составил  $64,04 \pm 2,04$  года, при этом 15 (65,22%) больных относились

к категории лиц пожилого и старческого возраста (60 лет и старше). Больным проводилось клинико-рентгенологическое, лабораторное, микробиологическое, иммунологическое и инструментальное обследование, в том числе пункционная биопсия париетальной плевры у 22 больных, фибробронхоскопия – у 9, фиброгастроскопия – у 5, ультразвуковое исследование внутренних органов – у 8, биопсия шейного лимфатического узла – у 1 больного. Проведена оценка своевременности выявления туберкулёзного плеврита у больных с онкологическими заболеваниями.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2010.

### Результаты

Из 2708 больных с туберкулёзным экссудативным плевритом, находившихся на обследовании и лечении в ВОКПТД в 1985-2014 гг., имели одновременно злокачественные онкологические заболевания 23 (0,85%), в том числе рак лёгкого – 7 (30,43%) больных, рак молочной железы – 3 (13,04%), рак печени – 3 (13,04%), рак желудка – 3 (13,04%), рак нижней губы – 1 (4,35%), рак гортани – 1 (4,35%), рак почки – 1 (4,35%), рак матки – 1 (4,35%), рак яичника – 1 (4,35%), рак прямой кишки – 1 (4,35%), лимфогранулематоз – 1 (4,35%) больной. Среди 1934 больных с плевральным выпотом, имеющих злокачественные опухоли различной локализации, туберкулёзная этиология плеврита была установлена у 23 (1,19%), опухолевый процесс в плевре (метастазы рака или мезотелиома плевры) выявлен у 1911 (98,81%) больных.

У 9 (39,13%) пациентов онкологическое заболевание было выявлено и верифицировано в онкологическом диспансере за 1-13 лет до появления туберкулёзного плеврита, все они получили комбинированную противоопухолевую терапию. У 14 (60,87%) больных рак был выявлен в стационаре противотуберкулёзного диспансера. При этом наличие опухоли было установлено рентгенологическими методами у 4 (рак лёгких у 3 и рак желудка у 1), сочетанием рентгенологических методов с фибробронхоскопией с цитологическим и гистологическим исследованием материала биопсии у 4 (рак лёгких), при рентгеноскопии желудка и биопсии надключичного лимфатического узла – у 1 (рак желудка), при ректороманоскопии с биопсией – у 1 (рак прямой кишки), при лапароскопии с биопсией – у 1 (рак яичника), клинико-лабораторными методами – у 1 (рак печени), при исследовании секционного материала – у 2 (рак печени) больных.

Анализ своевременности выявления туберкулёзного плеврита у больных с онкологическими заболеваниями показал, что средний срок от начала клинических проявлений туберкулёзного плеврита до поступления больных в стационар противотуберкулёзного диспансера составил  $55,83 \pm 8,46$  дней. В течение этого времени

пациенты лечились в учреждениях общей лечебной сети по поводу предполагаемых диагнозов: острая респираторная вирусная инфекция – 6, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – 2, пневмония, осложнённая экссудативным плевритом – 10, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 2, метастатический плеврит – 2, ушиб грудной клетки – 1. Отсутствие эффекта от лечения явилось показанием для направления больных на консультацию к врачу-фтизиатру. Установлено, что 9 (39,13%) пациентов не проходили проверочное флюорографическое обследование 2 и более лет, средний срок его прохождения составил у них  $3,22 \pm 0,55$  года. У 18 (78,26%) больных туберкулёз был выявлен впервые, у 5 (21,74%) – являлся рецидивом перенесенного ранее туберкулёза, в том числе 2 больных перенесли туберкулёз лёгких, 2 – туберкулёзный плеврит и 1 – туберкулёз лёгких и туберкулёзный плеврит. Наличие тесного семейного контакта с больными активным туберкулёзом лёгких установлено у 4 (17,39%) больных. Были одиночками 6 (26,09%), имели неудовлетворительные жилищные условия 3 (13,04%) и ранее находились в местах лишения свободы 3 (13,04%) больных.

Туберкулёзный плеврит был односторонним у 19 (82,61%) и имел двустороннюю локализацию у 4 (17,39%) больных. У 11 (47,83%) пациентов плеврит являлся самостоятельной формой туберкулёза, у 1 (4,35%) сочетался с туберкулёзным перикардитом, у 1 (4,35%) – с туберкулёзом брюшины, у 10 (43,48%) – с активным туберкулёзом лёгких, в том числе очаговый туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации установлен у 2 (20,00%), инфильтративный – у 7 (70,00%), диссеминированный – у 1 (10,00%) больного. Деструкция лёгочной ткани определялась у 4 (40,00%) больных с туберкулёзом лёгких. Неактивные туберкулёзные изменения на рентгенограммах органов грудной клетки и брюшной полости, которые могли явиться источником эндогенной реактивации туберкулёза, были выявлены у 8 (34,78%) больных, в том числе в виде обызвествлённых внутригрудных лимфатических узлов у 2, обызвествлённых мезентериальных лимфатических узлов у 1, единичных кальцинатов в печени у 2, выраженных плевральных наложений после перенесенного ранее туберкулёзного плеврита у 3 больных.

Микобактерии туберкулёза (МБТ) в мокроте были обнаружены у 8 (34,78%) больных, в том числе только методом микроскопии у 3, только методом посева на питательные среды у 3 и сочетанием этих методов у 2 больных. Лекарственная устойчивость МБТ была установлена у 3 (37,50%) из 8 больных с наличием микобактерий в мокроте, из которых у 1 – к изониазиду и

рифампицину, у 1 – к стрептомицину и рифампицину и у 1 – к стрептомицину, изониазиду и рифампицину.

При первой плевральной пункции у 2 (8,70%) больных получен гнойный экссудат (эмпиема), у 20 (86,95%) – серозный и у 1 (4,35%) – серозно-геморрагический. В плевральном экссудате МБТ были обнаружены у 5 (21,74%) больных, в том числе у 1 методом микроскопии, у 4 методом посева. Выделенные культуры МБТ были чувствительны к противотуберкулёзным препаратам. У 1 (4,35%) больной МБТ с сохранённой чувствительностью к химиопрепаратам были обнаружены методом посева в асцитической жидкости. Реакция на пробу Манту с 2 туберкулиновыми единицами РPD-Л1 была отрицательной у 2 (8,70%) больных, сомнительной – у 2 (8,70%), положительной – у 19 (82,60%). Средний размер папулы составил  $9,39 \pm 1,27$  мм. Эпителиоидно-гигантоклеточные гранулёмы (ЭГКГ) в материале пункционной биопсии париетальной плевры были обнаружены у 11 (50,00%) из 22 больных, обследованных этим методом, в том числе у 5 (45,45%) в гранулёмах определялся казеозный некроз. В целом диагноз туберкулёза был верифицирован обнаружением МБТ или ЭГКГ у 21 (91,30%) больного с наличием онкологических заболеваний, у 1 (4,35%) – туберкулёзная этиология плеврита была установлена на основании наличия одновременно рентгенологических признаков инфильтративного туберкулёза в лёгких, у 1 (4,35%) – с учётом наличия тесного семейного контакта с больным туберкулёзом сыном и положительной динамики процесса на фоне противотуберкулёзной терапии.

Из числа сопутствующих заболеваний сахарный диабет установлен у 1 (4,35%) больного, хронический вирусный гепатит у 5 (21,74%), в том числе гепатит В у 3, гепатит С у 1 и гепатит В+С у 1 больного, ХОБЛ – у 7 (30,43%), ИБС у 14 (60,87%), гипертоническая болезнь у 8 (34,78%), алкогольная зависимость у 2 (8,70%) и хронический гастрит у 4 (17,39%) больных. В целом сопутствующие заболевания имели 18 (78,26%) пациентов. В анамнезе травма грудной клетки с переломами рёбер (за 3 мес. и 11 лет до поступления в стационар) отмечена у 2 (8,70%) больных.

Анализ исходов заболевания выявил взаимное неблагоприятное влияние онкологического и туберкулёзного процессов. В результате прогрессирования онкологических заболеваний 5 (21,74%) больных умерли в стационаре противотуберкулёзного диспансера (рак печени у 3, РМЖ у 1 и рак желудка у 1 больного). Отмечено неблагоприятное влияние злокачественного онкологического процесса на течение туберкулёзного плеврита. Так, у 2 (8,70%) больных

на фоне лечения отмечалось прогрессирование туберкулёзного процесса в лёгких и плевре, у 3 (13,04%) – серозный плевральный экссудат трансформировался в гнойный, наблюдалось замедленное восстановление клинико-лабораторных показателей. При выписке больных на амбулаторное лечение плевральная экссудация сохранялась у 10 (43,48%), полости распада не закрылись у 2 (50,00%) из 4 больных с наличием деструкции лёгочной ткани.

### Обсуждение

В современных условиях в индустриально развитых странах отмечается выраженная тенденция к росту заболеваемости, распространённости и смертности от злокачественных новообразований [1]. Использование для их лечения лучевой, цитостатической и кортикостероидной терапии, снижающей реактивность и защитные функции организма, а также повреждение опухолью жизненно важных органов (печень, желудок), нарушающее обменные и иммунные процессы, способствуют снижению сопротивляемости организма туберкулёзной инфекции и реактивации старых неактивных туберкулёзных очагов, что позволяет относить онкологических больных к группе риска по туберкулёзу [8]. Значительно возрастает риск заболевания туберкулёзом лиц с онкологическими заболеваниями в пожилом и старческом возрасте и в условиях тесного семейного контакта с больными активным туберкулёзом лёгких [2]. В связи с этим при дифференциальной диагностике туберкулёзной и метастатической природы плеврального выпота у онкологических больных следует учитывать наличие у них факторов риска по туберкулёзу. По нашим данным, патогенетическими факторами, способствующими развитию туберкулёзного плеврита у больных с онкологическими заболеваниями, являются: иммуносупрессивная противоопухолевая терапия (39% случаев), тесный семейный контакт с больными туберкулёзом (17%), пожилой и старческий возраст (65%), наличие неактивных остаточных изменений после перенесенного ранее туберкулёза (35%), наличие сопутствующих заболеваний (78%), одиночество (26%), пребывание в местах лишения свободы (13%) и неудовлетворительные жилищно-бытовые условия (13% случаев).

Известно, что ранняя диагностика туберкулёза способствует своевременному проведению комплекса противоэпидемических и профилактических мероприятий в очаге инфекции и повышению эффективности лечения больных. При этом у врача общей практики нет абсолютных надежных критериев ранней диагностики туберкулёзной этиологии плеврального выпота, т.к.

такие современные диагностические методы как исследование уровня аденозиндезаминазы и гамма-интерферона плеврального экссудата, квантифероновый тест, молекулярно-генетические и иммуногистохимические методы выявления МБТ, позитронно-эмиссионная томография не всегда являются доступными, а бронхоскопия, видеоторакоскопия и торакотомия с биопсией часто не выполнимы в связи с наличием противопоказаний для инвазивных вмешательств у данной категории больных, что ведет к удлинению сроков диагностики заболевания [7]. По нашим данным, в большинстве случаев наблюдается несвоевременная диагностика туберкулёзного плеврита у больных с онкологическими заболеваниями. Средний срок от начала клинических проявлений туберкулёзного плеврита до поступления больных в стационар противотуберкулёзного диспансера составил  $55,83 \pm 8,46$  дней. Неудовлетворительным является привлечение лиц из группы риска к проверочным флюорографическим обследованиям. В нашем наблюдении 39% пациентов не проходили флюорографию 2 и более лет. Вместе с тем, больные туберкулёзом представляют эпидемиологическую опасность и должны быть госпитализированы в противотуберкулёзное учреждение. По нашим данным, у 10 (43,5%) больных туберкулёзный плеврит сочетался с активным туберкулёзом лёгких, у 8 (34,8%) были обнаружены МБТ в мокроте. В связи с этим при выявлении плеврального выпота у больных с наличием онкологических заболеваний с целью ранней диагностики туберкулёзного плеврита целесообразным является использование всего комплекса диагностических методов для микробиологической и гистологической верификации диагноза с последующей консультацией фтизиатра. В нашем исследовании комплексное обследование больных с применением пункционной биопсии плевры позволило верифицировать диагноз туберкулёзного плеврита в 91% случаев.

Полученные нами данные на примере туберкулёзного плеврита подтвердили результаты многочисленных публикаций о взаимном неблагоприятном влиянии онкологического и туберкулёзного процессов. При сочетанном поражении организма раком и туберкулёзом отмечено прогрессирование онкологических заболеваний с летальным исходом у 5 (21,7%), прогрессирование туберкулёза лёгких и плевры у 2 (8,7%) и замедленная положительная клинико-рентгенологическая динамика туберкулёзного воспаления у 10 (43,5%) больных на фоне комплексной противотуберкулёзной терапии. Таким образом, ранняя диагностика туберкулёзного плеврита у онкологических больных может повысить эффективность их лечения.

## Выводы

Плевральный выпот у больных с онкологическими заболеваниями различных локализаций в 1,2% случаев имеет туберкулёзную этиологию.

В диагностике туберкулёзного плеврита у онкологических больных следует учитывать наличие факторов развития туберкулёза: иммуносупрессивная противоопухолевая терапия, контакт с больными туберкулёзом, ранее перенесённый туберкулёз, наличие неактивных остаточных посттуберкулёзных изменений, неблагоприятные социально-бытовые условия.

Использование всего комплекса диагностических методов для микробиологической и гистологической верификации диагноза позволяет верифицировать диагноз туберкулёзного плеврита у больных с наличием онкологических заболеваний в 91% случаев.

## ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2018. – 250 с.
- Корецкая Н.М., Лесунова И.В. Клиническая картина и диагностика рака лёгкого у лиц пожилого и старческого возраста с остаточными туберкулёзными изменениями // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24. – № 3. – С. 456-459.
- Морозова О.А., Захаренков В.В., Виблая И.В., Морозов В.П. Факторы риска развития и естественное течение рака лёгкого у лиц в возрасте до 50 лет // Медицина в Кузбассе. – 2014. – Т. 13. – № 2. – С. 27-31.
- Яблонский П.К., Аветисян А.О., Кудряшов Г.Г. и др. Хирургическое лечение пациента с сочетанием типичного карциноида и активного туберкулёза лёгких // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2014. – Т. 173. – № 2. – С. 77-79.
- Cadelis G., Ehret N. Concomitant discovery of lung cancer and tuberculosis in a cannabis smoker // Rev. Pneumol. Clin. – 2015. – Vol. 71. – № 5. – P. 301-305.
- Lee J., Lee Y.D., Lim J.K. et al. Predictive factors and treatment outcomes of tuberculous pleural effusion in patients with cancer and pleural effusion // Am. J. Med. Sci. – 2017. – Vol. 354. – № 2. – P. 125-130.
- Liu Y., Ou Q., Zheng J., Shen L. et al. A combination of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay and the detection of adenosine deaminase improves the diagnosis of tuberculous pleural effusion // Emerg. Microbes Infect. – 2016. – Vol. 5. – № 8. – P. 83-88.
- Teramura Y., Kameda K., Kanda J. et al. Development tuberculous meningitis during chemotherapy for CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma // Rinsho Ketsueki. – 2016. – Vol. 57(5). – P. 597-601.
- Wu L., Li M., Liu D. et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with pulmonary tuberculosis and gout: A case report // Oncol. Lett. – 2014. – Vol. 8. – № 2. – P. 753-757.
- Yeon S.J., Young H.Y., Lee N.R. et al. Everolimus-induced activation of latent Mycobacterium tuberculosis infection in a patient with metastatic renal cell carcinoma // Korean J. Intern. Med. – 2017. – Vol. 32. – № 2. – P. 365-368.

11. Yuba T., Hatsuse M., Kodama M. et al. Reactivation of tuberculosis presenting with empyema due to anticancer chemotherapy for diffuse large b-cell lymphoma // *Kekkaku*. – 2016. – Vol. 91. – № 4. – P. 475-479.

Поступила в редакцию 25.12.2018 г.

*N.A. Stogova*

**Diagnosis of tuberculous pleurisy in patients  
with oncological diseases**

Voronezh State Medical University named after  
N. N. Burdenko, chair of Phthisiology,  
Voronezh

The analysis of the effectiveness of a set of measures for the differential diagnosis of tuberculosis and tumor etiology of pleural effusion in patients with cancer. It was established that out of 1934 patients with pleural effusion, having malignant tumors of different localization, pleural etiology was diagnosed in 23 (1.2%). Insufficient efficiency of etiological diagnostics of pleural effusion in the conditions of institutions of the General medical network is revealed. The average period from the onset of clinical manifestations of tuberculous pleurisy to admission of patients to the hospital TB dispensary was  $55.83 \pm 8.46$  days. In 10 (43.5%) patients tuberculous pleurisy was combined with active pulmonary tuberculosis, in 8 (34.8%) – *Mycobacterium tuberculosis* was found in sputum. The use of a complex of microbiological methods for the study of sputum, pleural exudate and ascitic fluid in an anti-tuberculosis facility in combination with a puncture biopsy of the pleura made it possible to verify the diagnosis of tuberculous pleurisy in 21 (91.30%) patients, in 2 (8.70%) patients the diagnosis was established on the basis of clinical, radiological and epidemiological data. Early diagnosis of tuberculous pleurisy in cancer patients can ensure the timely implementation of preventive, anti-epidemic and therapeutic measures.

Key words: oncology, cancer, tuberculosis, pleurisy, diagnostics