

в состав которого входят мальтодекстрин и биомасса *B. bifidum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*; «Бифидобак», включающий фруктоолигосахариды из топинамбура

и комплекс из бифидобактерий и лактобацилл; «Ламинолакт», содержащий аминокислоты, пектины, морскую капусту и энтерококки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
2. Гриневич В. Б., Захаренко С. М., Осипов Г. А. // Лечащий Врач. – 2008. – № 6. – С. 6–9.
3. Гриневич В. Б., Захаренко С. М., Сас Е. И. // Лечащий Врач. – 2008. – № 10. – С. 21–22.
4. Вялов С. С. // РМЖ. – 2014. – № 15. – С. 1083–1088.
5. Парфенов А. И., Бондаренко В. М. // Тер. арх. – 2012. – № 83 (2). – С. 5–10.
6. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника: ОСТ 91500.11.0004-2003. Приказ Минздрава России № 231 от 09.06.03. – (Отраслевой стандарт).

## ВОПРОСЫ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПЕЧЕНИ И СЕЛЕЗЕНКИ

*О. Н. Барканова, А. А. Калуженина, С. Г. Гагарина, Н. Л. Попкова*

**Кафедра фтизиопульмонологии ВолгГМУ**

Во всем мире прогрессивно увеличивается число больных с патологией органов пищеварения и в первую очередь с хроническим гепатитом. Дифференциальная диагностика клинических и лабораторных синдромов гепатита очень сложна в связи с тем, что они, с одной стороны, неспецифичны, а с другой – могут быть проявлениями заболеваний самой различной этиологии [1, 2]. В последние годы расширены представления об этиологии, клинике, течении и исходах хронического гепатита, описаны его внепеченочные проявления. На фоне роста числа больных с тяжелыми вирусными и алкогольными болезнями печени увеличивается и число больных с аутоиммунным, лекарственным, неалкогольным стеатогепатитом, а также с поражениями печени иной этиологии [3]. В гастроэнтерологической клинике все чаще выявляются случаи с впервые диагностированным абдоминальным туберкулезом, в том числе печени.

На абдоминальный туберкулез, занимающий особое положение среди внелегочных форм из-за значительных сложностей его диагностики, приходится от 4,4–8,3 до 17–21 % от всех внелегочных локализаций, что не позволяет считать его редким заболеванием. В  $2/3$  случаев абдоминальный туберкулез диагностируют в лечебных учреждениях общей сети: терапевтической и инфекционной службы –

в 13,4 %, хирургической – в 40,1 %, онкологической или гематологической – в 16,2 % наблюдений, причем в  $1/3$  случаев – постмортально [9–13]. При этом увеличивается число его случаев с генерализованными и запущенными формами, а сроки от первичного обращения больного абдоминальным туберкулезом в медицинскую сеть до определения правильного диагноза неоправданно высоки [4].

К абдоминальным формам, кроме включенных в клиническую классификацию туберкулеза кишечника, брюшины и мезентериальных лимфатических узлов, следует отнести также и туберкулез паренхиматозных органов брюшной полости – печени и селезенки [11]. В 70–90-х гг. прошлого столетия специфическое поражение печени и селезенки диагностировали у 22 % умерших от туберкулеза легких, а также у 5,8–10,7 % больных абдоминальными локализациями туберкулеза. Тем не менее до настоящего времени туберкулез печени и селезенки считаются редкими локализациями [4]. Поскольку они как самостоятельные формы официально не регистрируются, следует предположить, что данные об их распространенности не соответствуют действительности. Клиническая картина специфического поражения печени и селезенки описана на примере единичных наблюдений абдоминального туберкулеза [14–16].

Туберкулез печени как самостоятельная клиническая форма встречается редко и чаще развивается в результате гематогенного распространения при первичной локализации в легких или других органах. Микобактерии туберкулеза попадают в печень через систему воротной вены или печеночной артерии, а также лимфогенным путем. Не исключена возможность передачи инфекции по желчным ходам.

Выделяют три основные формы туберкулеза печени, основанные на специфических анатомо-морфологических изменениях.

1. Милиарный диссеминированный туберкулез печени.

2. Туберкулезный гранулематоз.

3. Туберкулема печени.

Милиарный туберкулез печени возникает вслед за туберкулезом регионарных лимфатических узлов, а также при милиарном туберкулезе легких в результате заноса в печень микобактерий туберкулеза и развития гранулем, располагающихся около воротных вен, разветвлений печеночных артерий, печеночных вен, в дольках печени, в стенках желчных ходов. Постоянным симптомом заболевания является лихорадочное состояние с потливостью и ознобами. Наблюдается значительное увеличение печени, иногда спленомегалия, у ряда больных выражена желтуха. Содержание билирубина в сыворотке крови повышается в умеренных пределах, реакция прямая. Функциональные пробы печени не изменены. Содержание уробилина в моче повышено, может обнаруживаться билирубин.

При туберкулезном гранулематозе основным морфологическим субстратом является гранулема, которая обнаруживается часто в печени, как при легочных, так и при внелегочных формах туберкулеза. Гранулема состоит из скопления на периферии лимфоцитов с творожистым распадом в центре. При крупноузловом туберкулезе с вовлечением в процесс желчных протоков и заносом казеозного материала в них в редких случаях может развиваться туберкулезный холангит. Некоторые авторы поражение внутрипеченочных протоков обозначают как «тубулярная форма» печеночного туберкулеза.

Туберкулема печени, которая встречается редко, состоит из белых казеозных абсцессов с фиброзной капсулой, иногда наблюдается карнификация очагов некроза. По клинической картине изолированные туберкулемы трудно распознать. В течение длительного периода заболевание протекает почти бессимптомно.

Затем, главным образом, у молодых лиц, появляются слабость, потеря аппетита, упадок питания, лихорадка, увеличение печени. При поверхностном расположении туберкулезные узлы вызывают интенсивные боли в результате давления на капсулу. Пальпаторно может определяться опухоль, которую иногда трудно отличить от злокачественного новообразования, хотя сравнительно медленный рост опухоли, отсутствие метастазов в другие органы, молодой возраст больных, наличие туберкулезного процесса в других органах дают некоторые опорные пункты для диагноза. Еще реже наблюдаются массивные туберкулезные абсцессы печени, которые образуются при нагноении туберкулом. Клинически у этих больных отмечаются ознобы, увеличение печени, болезненность в области печени и реже спленомегалия и желтуха. Иногда прослеживается опухолевидное выпячивание на поверхности печени. Точная диагностика возможна только при помощи биопсии печени и только тогда, когда игла попадает в туберкулему. Функциональные пробы печени обычно не изменены. Иногда повышена активность щелочной фосфатазы. Клинические проявления гранулематозных форм скудны. Печень не всегда увеличена. Биохимические тесты: иногда повышена активность щелочной фосфатазы, ретенция боромсульфалеина. Измененные осадочные пробы так же, как и гипергаммаглобулинемия, отражают хроническую инфекцию и наличие гранулем печени.

#### Клинико-лабораторные признаки

При туберкулезе отмечаются неспецифические изменения в паренхиме и строме печени, жировая инфильтрация, фиброз, амилоидоз и другие клинические проявления могут носить неспецифический характер в виде туберкулезной интоксикации, а также признаками туберкулезного гепатита. Объективные признаки интоксикации проявляются субфебрильной и фебрильной лихорадками с повышением температуры тела до  $(38,6 \pm 0,2)^\circ$  и изменениями в гемограмме: повышением СОЭ ( $36,6 \pm 3,1$ ;  $30,3-42,9$  мм/час); незначительным лейкоцитозом ( $8,5 \pm 0,7$ ;  $7,1-9,8 \times 10^9/л$ ) и лимфопенией ( $16,3 \pm 1,7$ ;  $12,8-19,8$  %). Выявляется также умеренное снижение уровня гемоглобина ( $105,7 \pm 4,1$ ;  $97,7-113,9$  г/л). Клинические проявления интоксикации более выражены у больных туберкулезным гепатитом, сочетанным с туберкулезом легких и других органов. Собственные исследования позволили

изучить клинику туберкулеза паренхиматозных органов. Туберкулезный гепатит проявляется гепатомегалией (85,4 %) – печень выступает из-под ребра на 4–5 см, желтухой и холестазом (26,8 %), печеночно-клеточной недостаточностью (14,6 %). Больные отмечали не интенсивный зуд кожи, петехиальную геморрагическую сыпь. В крови выявляли маркеры: мезенхимального воспаления (28,9 %) с повышением уровня тимоловой пробы до 3 норм; цитолиза с кратностью повышения АЛТ и АСТ максимально до 4,85 и 3,93 норм; печеночно-клеточной недостаточности со снижением уровня протромбина в крови от 88 до 49 %; холестаза – с повышением активности ГГТП максимально до 4,5–4,8 норм; паренхиматозной желтухи с повышением уровня билирубина до 5 норм. Милиарная форма туберкулезного гепатита в связи с обширностью поражений характеризовалась более высокой его лабораторной активностью по сравнению с туберкуломами печени.

Гипербилирубинемия достигает повышения уровня показателя не более двух-трех норм, составляя в среднем  $(33,1 \pm 4,5)$  мкмоль/л с соотношением прямой и непрямой его фракции 54,6/45,4. Снижение уровня протромбина варьирует от 88 до 49 %, снижение активности холинэстеразы достигает 4560 U/l, а лабораторная активность гепатита соответствует умеренной (II) степени – активность АЛТ и АСТ достигает повышения 2,5–3,5 нормы. Повышение активности щелочной фосфатазы до 1,2–1,5 нормы бывает в случаях туберкулезного поражения костей при сочетанном течении туберкулезного гепатита. При туберкулезе изменений биохимических проб не наблюдается.

### Проблемы диагностики

Дифференциальная диагностика клинических и лабораторных синдромов гепатита очень сложна в связи с тем, что они, с одной стороны, неспецифичны, а с другой – могут быть проявлениями заболеваний самой различной этиологии. К сожалению, и в настоящее время не имеется точных статистических данных относительно туберкулезного поражения такого важного органа, каким является печень. Однако следует считать, что туберкулезное поражение печени, так же как туберкулез других органов брюшной полости, встречается значительно чаще, чем принято думать, но это поражение очень часто не диагностируется врачами; даже хирургами и патологоанатомами оно принимается за цирроз и другие

патологические процессы. Туберкулезное поражение печени, вероятно, диагностировалось бы значительно чаще, если бы чаще производилось патогистологическое исследование во время лапаротомии и при аутопсии.

### Инструментальные методы исследования

*УЗИ.* Туберкулез печени может протекать по типу диффузного поражения печени и как очаговое поражение. В свою очередь, очаговые поражения сопровождаются образованием солитарных и множественных туберкулем (фокального или узловатого очага или очагов), окруженных фиброзной капсулой. При возникновении некроза возможно формирование каверны. Изолированные туберкулемы печени могут долго оставаться бессимптомными. УЗИ печени у больных туберкулезом значительно расширило прижизненную диагностику поражений печени, явилось методом контроля при пункционной биопсии для верификации диагноза на цитологическом уровне.

Диффузные поражения печени характеризуются ультразвуковыми критериями: увеличение органа при сохранении четких контуров границ; сглаживание углов печени; изменение эхогенности паренхимы печени в «серой шкале» от светло-серого до черного, чаще определяется большим количеством импульсов различной амплитуды и формы (3-й тип при «А»-сканировании по И. В. Дворяковскому); визуализация утолщенных стенок ветвей воротной и печеночных вен, что на эхограмме выявляется как усиление сигналов от стенок сосудов в виде поперечной исчерченности; зависимость эффекта поглощения ультразвука от степени выраженности изменений в паренхиме; эхографическая плотность паренхимы 20–26 условных единиц по гистограмме.

Очаговые поражения печени характеризуются ультразвуковыми критериями: нарушение эхо-структуры паренхимы печени из-за округлых образований различного диаметра с четкими границами и разной степени эхогенности в зависимости от стадии заболевания; гистографическая плотность образований – очагового туберкулеза (20–26 у. е.), туберкулемы (28–30 у. е.), каверны (13–15 у. е.), кальцината (более 32 у. е.); усиление эхосигнала от места расположения каверны или туберкулемы с распадом.

*Лучевые методы исследования* – ультразвуковая диагностика, компьютерная томография, ядерно-магнитная резонансная томография – лишь подтверждают наличие гепатомегалии, позволяют обнаружить «диффузные

изменения» в печени при милиарной форме, очаговые или мелкофокусные образования в паренхиме органов и кальцинаты при туберкулемах. При гепатомегалии происходит утолщение капсулы печени, спайки с диафрагмой, либо сопутствуются увеличенные до 1,0–1,5 см парапортальные лимфатические узлы. При милиарном туберкулезном гепатите обнаруживаются множественные мелкие, размерами 2–4 мм, беловато-желтые бугорки, располагающиеся под капсулой органа, в ряде случаев с «творожистым» казеозным содержимым. Туберкулемы печени преимущественно единичны, определяются как плотные или мягкоэластические образования округлой формы, размерами 0,6–1,5 см желтовато-серого цвета, на разрезе с казеозным содержимым в виде «крошковидных» либо «пастообразных» масс, иногда с включениями солей извести в виде кальцинатов.

Большую диагностическую ценность представляет собой *диагностическая лапароскопия*, при проведении которой кроме гепатомегалии во втором-третьем случаях обнаруживали утолщение капсулы печени, ее помутнение, спайки с диафрагмой при туберкулемах, в каждом пятом случае – увеличенные до 1,0–1,5 см лимфатические узлы в воротах органа. Для милиарного туберкулеза печени было типично наличие беловато-желтого цвета множественных бугорков, определяемых в  $\frac{3}{4}$  случаев. Они мелкие (2–4 мм), плотные, реже мягкоэластичной консистенции, располагаются под капсулой печени, на разрезе в ряде случаев с «творожистыми» массами.

Для туберкулом печени было характерно наличие плотных или мягкоэластических образований желтовато-серого цвета округлой формы, размерами 0,6–1,2 см. На разрезе в казеозном содержимом, определяемом в виде «крошковидных» либо «пастообразных» масс, в ряде случаев имелись включения солей извести в виде кальцинатов.

*Гистологические методы* являются решающими в диагностике туберкулезного гепатита. Гистологически определяли эпителиоидно-клеточные гранулемы с наличием клеток Пирогова–Лангханса, лимфоидными элементами и казеозным некрозом в центре. В специфических гранулемах преобладали либо клеточный компонент воспаления, либо казеозный детрит.

Считается, что туберкулез селезенки встречается реже, чем туберкулез печени. Изолированное ее специфическое поражение

представлено в литературе в единичных наблюдениях. Чаще всего селезенка вовлекается в процесс одновременно с печенью при диссеминированной и милиарной форме туберкулеза легких, в том числе при остро прогрессирующем туберкулезе и сепсисе Ландузи. Выделяют милиарный туберкулез и туберкулому селезенки. Милиарный туберкулезный спленит и туберкуломы селезенки согласно собственным данным встречаются в 91,2 и в 8,8 % случаев соответственно.

В клинике милиарного туберкулезного спленита преобладают симптомы туберкулезной интоксикации. Различий в клинической картине при милиарном туберкулезном сплените и туберкуломах селезенки не имеется. Каких-либо симптомов туберкулеза селезенки, за исключением спленомегалии, выявить не удалось.

Спленомегалия, определяемая пальпаторно, подтверждается сонографически. В увеличенной селезенке в ряде случаев визуализировали мелкие кальцинаты, в ряде случаев в сочетании с кальцинатами в мезентериальном лимфатическом аппарате, что наиболее вероятно свидетельствует в пользу туберкулеза. Макроскопически милиарный туберкулез селезенки характеризовался увеличением органа, в  $\frac{2}{3}$  случаев – наличием множества диффузно расположенных «просовидных» бугорков в виде желто-серых высыпаний, размерами 2–4 мм. Для туберкулом селезенки, так же, как и для туберкулом печени, было характерно наличие плотных или мягкоэластических образований желтовато-серого цвета, округлой формы, размерами 0,6–1,8 см. На разрезе в казеозном содержимом обнаруживали «крошковидные» либо «пастообразные» массы, в ряде случаев с включениями кальцинатов. Кроме того, определяли утолщение и помутнение капсулы селезенки, в ряде случаев – мелкие кальцинаты в паренхиме и регионарный лимфаденит также с признаками кальциноза. В  $\frac{1}{3}$  случаев туберкулезного спленита при проведении лапароскопии, лапаротомии или на аутопсии визуализировали только спленомегалию.

Гистологические методы являются решающими в диагностике туберкулезного спленита. Гистологически в селезенке определяли гранулемы преимущественно альтернативного типа с обширным казеозным некрозом, бедным клеточным составом, реже продуктивного типа с эпителиоидно-клеточными элементами

и клетками Пирогова–Лангханса с небольшим казеозным некрозом в центре. Иногда наряду с гранулемами определяли фиброзные изменения селезенки, соли извести, а в ряде случаев – гипоплазию лимфоидных фолликулов.

### Лечение

Для лечения туберкулеза печени и селезенки используются стандартные схемы химиотерапии, включающие как основные противотуберкулезные препараты: изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (E) и стрептомицин (S), которые являются

высокоэффективными в отношении микобактерий, чувствительных ко всем противотуберкулезным препаратам, так и резервные противотуберкулезные препараты, которые используются при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза: канамицин (K), амикацин (A), капреомицин (Cap), циклосерин (Cs), этионамид (Et), протионамид (Pt), фторхинолоны (Fq), парааминосалициловая кислота – ПАСК (PAS) и рифабутин (Rfb). Следует отметить, что только в России имеются альтернативные изониазиду препараты, такие как феназид, фтивазид и метазид, которые вызывают меньше побочных эффектов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Арямкина О. Л., Савоненкова Л. Н. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2008. – № 1. – С. 41–43.
2. Арямкина О. Л., Савоненкова Л. Н. // Клиническая медицина. – 2010. – Т. 88, № 2. – С. 53–57.
3. Арямкина О. Л., Савоненкова Л. Н. // МЕДЛАЙН-ЭКСПРЕСС. – 2008. – № 6 (200). – С. 28–30.
4. Беллендир Э. Н. // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 6. – С. 47–48.
5. Васильев А. В. Внелегочный туберкулез: руководство для врачей. – СПб., 2000. – 560 с.
6. Гастроэнтерология: национальное руководство / Под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с. (Серия «Национальные руководства»).
7. Копылова И. Ф., Кобелева Г. В., Смердин С. В. и др. Выявление туберкулеза в лечебных учреждениях общей медицинской сети: учеб. пособ. – Кемерово, 2005. – 30 с.
8. Кульчавеня Е. В., Хомяков В. Т. // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 4. – С. 13–16.
9. Левашев Ю. Н. и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 11. – С. 3–6.
10. Лукашевич Н. А., Ксенофонтов С. С., Кельманская С. И. и др. // Проблемы туберкулеза. – 1990. – № 4. – С. 70–71.
11. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: практич. руководство. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 720 с.
12. Михайлова Ю. В., Сон И. М., Скачкова Е. И. и др. Организация выявления больных туберкулезом в учреждениях первичной медико-санитарной помощи: метод. реком. – М., 2006. – 25 с.
13. Радченко В. Г., Стельмах В. В., Козлов В. К. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С: пособ. для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов. – СПб.: СПбГМА, 2004. – 168 с.
14. Савоненкова Л. Н. Специфические и неспецифические абдоминальные поражения при туберкулезе: клиника, диагностика, течения, прогноз: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2008. – 42 с.
15. Савоненкова Л. Н., Арямкина О. Л. // Анналы хирургии. – 2006. – № 4. – С. 52–55.
16. Савоненкова Л. Н., Арямкина О. Л. Абдоминальный туберкулез. – Ульяновск: Изд-во УГУ, 2007. – 163 с.
17. Смаков Г., Каров В., Куницкий Ю. // Врач. – 2001. – № 2. – С. 33–34.
18. Терешин В. С. // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 5. – С. 23–26.
19. Фтизиатрия: национальное руководство / Под ред. М. И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с. (Серия «Национальные руководства»).
20. Afifi R., Benelbarhdadi J., Jbragimi A., et al. // Ann. gastroenterol. et hepatol. – 1997. – Vol. 33, № 5–6. – P. 218–222.
21. Bellabah A., Guennoun N., Badre W., et al. // Ann gastroenterol. et hepatol. – 1997. – Vol. 33, № 4. – P. 167–171.
22. Iordahescu S., Iordahescu G., Gheorghiu C. // Med. Interna. – 1989. – Vol. 41, № 1. – P. 91–95.
23. Roge F., Berthet B., Nicolajevic Z., et al. // Ann. Chir. – 2000. – Vol. 125, № 3. – P. 292–295.
24. Trushima Y., Endo K. // Dig. Diseases and Sci. – 2000. – Vol. 45, № 1. – P. 196–200.