

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ОЧАГОВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ ПРИ МИНИМАЛЬНОМ ОБЪЕМЕ ПОРАЖЕНИЯ И МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

М. Ф. ГУБКИНА, Н. В. ЮХИМЕНКО, Ю. Ю. ХОХЛОВА, И. Ю. ПЕТРАКОВА, С. Г. МИХАЙЛОВ

CLINICAL CASES OF FOCAL PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN WITH MINIMUM INVOLVEMENT IN MULTIDRUG RESISTANCE IN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

M. F. GUBKINA, N. V. YUKHIMENKO, YU. YU. KHOHLONA, I. YU. PETRAKOVA, S. G. MIKHAILOV

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН, г. Москва

Central TB Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, RF

Представлены два клинических случая прогрессирующего течения очагового туберкулеза легких у детей 11 и 10 лет. В связи с отсутствием бактериовыделения и малым объемом поражения легочной ткани применяли III режим химиотерапии. В первом случае у больной через 4 мес. лечения появился распад в очаге в С1-2 левого легкого. Больная оперирована. В операционном материале методом ПЦР обнаружена ДНК *M. tuberculosis*, определена устойчивость к изониазиду и рифампицину. Наличие скрытой множественной лекарственной устойчивости явилось причиной неэффективного лечения препаратами основного ряда. У второй больной через 6 мес. химиотерапии отмечались увеличение размера очага в С1-2 правого легкого в 2 раза и появление новой очаговой тени в легком. Прогрессирование связано с несвоевременно полученной информацией о наличии широкой лекарственной устойчивости у источника инфекции и проведением химиотерапии без учета этих данных. После коррекции химиотерапии с учетом результатов теста на лекарственную чувствительность в обоих случаях достигнут положительный результат.

Ключевые слова: очаговый туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза.

The paper describes two clinical cases of progressive focal pulmonary tuberculosis in 11- and 12-year-old children. Chemotherapy regimen III was used because of the absence of bacterial excretion and the mild involvement of lung tissue. Following 4-month therapy, a focal decay appeared in the left lung (C1-2) of the former patient. The female patient was operated on, *M. tuberculosis* DNA was identified by PCR in her intraoperative specimen; isoniazid and rifampicin resistance was determined. Occult multidrug resistance was a reason for ineffective treatment with first-line drugs. After 6-month chemotherapy, the size of a focus in the right left (C1-2) doubled and a new focal shadow emerged in the lung of the latter patient. The progression was related to the untimely obtained information on a broad drug resistance in the infection pathogen and to the chemotherapy performed by ignoring these data. Chemotherapy correction in view of the data of a drug susceptibility test could provide a positive result in both cases.

Key words: focal pulmonary tuberculosis, multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*

Раннее выявление туберкулеза у детей из групп риска является одной из наиболее актуальных задач фтизиопедиатрии в связи с более высокой заболеваемостью туберкулезом этих контингентов по сравнению с детским населением [4]. Применение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) при обследовании диспансерных контингентов предоставляет широкие возможности для выявления случаев очагового туберкулеза легких (ОТЛ), не поддающихся диагностике при использовании линейной рентгенотомографии в силу минимального объема поражения (МОП) легочной ткани [1, 5].

Чаще всего клинические проявления ОТЛ с МОП ограничиваются симптомами интоксикации, обычно представленной незначительно выраженными астеноневротическими расстройствами, не имеющими специфической принадлежности. ОТЛ с МОП у детей не сопровождается перкуторной и аускультативной симптоматикой, а также

бактериовыделением. Как правило, нет отклонений от нормы показателей периферической крови и белковых фракций [2].

Основными проблемами, возникающими при выявлении ОТЛ с МОП у детей из групп риска по заболеванию туберкулезом, являются:

1. Отсутствие доказательной базы активности специфического процесса на этапе диагностики. Почти в 70,0% случаев единственным критерием в пользу активности туберкулезной инфекции является положительная проба с диаскинтестом (ДСТ).

2. Отсутствие у значительной части пациентов (до 40,0%) сведений об источнике инфекции, в частности о наличии лекарственной устойчивости, что не позволяет своевременно назначить адекватную схему лечения.

3. Низкая информативность (менее 2,0%) ПЦР-диагностики, когда в связи с отсутствием мокроты материалом для исследования являются смывы с ротоглотки. При обнаружении ДНК *M. tuberculosis*

методом ПЦР материала оказывается недостаточно для теста на лекарственную чувствительность (ЛЧ) молекулярно-генетическими методами.

Лечение ОТЛ с МОП начинается в соответствии приказом № 109 от 23.03.2003 г. по III режиму химиотерапии (2HRZ/4HR) [3]. Коррекция лечения проводится:

- после получения данных о ЛЧ возбудителя у источника инфекции;
- после получения данных о ЛУ возбудителя (любым методом) у самого больного;
- в случае прогрессирования туберкулезного процесса на фоне проводимой противотуберкулезной терапии (клиническое подтверждение наличия лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) у больных без бактериовыделения).

Приводим два клинических примера.

Клинический пример 1. Больная Ангелина О., 11 лет. Находилась на лечении в младшем детском отделении ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН с 14.05.2013 по 19.11.2013 г. с диагнозом: очаговый туберкулез С1-2 левого легкого в фазе уплотнения и неполной кальцинации, МБТ(-), МЛУ (изониазид, рифампицин в операционном материале).

Контакт с больным туберкулезом не установлен. Вакцинирована против туберкулеза в роддоме вакциной БЦЖ-м, рубчик 6 мм. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л до 2009 г. – отрицательная, 08.12.2009 г. – папула 15 мм (ранний период первичной туберкулезной инфекции), в диспансер не направляли, 2010-2011 гг. – пробу не проводили, 03.12.2012 г. – папула 15 мм. По поводу выраженной туберкулиновой чувствительности была направлена на консультацию к фтизиатру. Проведена кожная проба с ДСТ 07.12.2012 г. – папула 15 мм (гиперергическая реакция). На КТ ОГК от 24.12.2012 г. – в С1-2 левого легкого определяется очаг диаметром 7 мм с четкими контурами с наличием участков обызвествления в структуре (рис. 1а, 1б). Установлен диагноз: очаговый туберкулез С1-2 левого легкого в фазе уплотне-

ния и неполной кальцинации. Начато лечение по III режиму химиотерапии: изониазид + рифампицин + пиразинамид (HRZ) в возрастных суточных дозах в условиях санатория, получила 60 доз. При контрольном обследовании к окончанию интенсивной фазы лечения (через 2 мес.) выявлено повышение уровня трансаминаз более чем в 5 раз, что потребовало отмены химиотерапии на 3 мес. до нормализации показателей функции печени. Клинических признаков непереносимости противотуберкулезных препаратов не отмечали. С помощью иммунологического метода установлена непереносимость изониазида. Через 3 мес. от момента выявления заболевания (2 мес. химиотерапии, 1 мес. после отмены всех препаратов) проведена контрольная КТ ОГК (11.03.2013 г.): в С1-2 левого легкого сохраняется единичный плотный, частично кальцинированный очаг размером 7 мм с четкими контурами. По сравнению с данными КТ ОГК от 24.12.2012 г. картина стабильная. После нормализации показателей функции печени (через 3 мес. после отмены химиотерапии) больная была направлена в младшее детское отделение ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН для продолжения лечения.

При поступлении в ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН жалоб не предъявляла. Симптомы интоксикации выражены незначительно: бледность кожных покровов, периорбитальный цианоз, снижение тургора мягких тканей, раздражительность, частая смена настроения. По внутренним органам – без патологических изменений. Анализы крови и мочи – без патологических изменений. Проведено исследование смывов с ротоглотки: 3-кратно методом люминесцентной микроскопии кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не обнаружены, ДНК МБТ методом ПЦР также не выявлена, посевы на МБТ на жидких (Bactec-960) и плотных (Левенштейна – Йенсена) питательных средах 3-кратно роста МБТ не дали. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л от 07.06.2013 г. – папула 14 мм. Кожная проба с ДСТ от 07.06.2013 г. – 12-мм папула + некроз (гиперергическая). Лечение возобновлено по индивидуальной схеме с учетом данных о непереносимости изониазида: рифампицин 0,3 г (в ректальных свечах), пиразинамид 0,625 г, этамбутол 0,6 г, амикацин 0,8 г лимфотропно – (RZEA) 60 доз. Химиотерапию туберкулеза проводили под контролем биохимических показателей функции печени 1 раз в 2 нед.

Неоднократно отмечалось повышение уровня трансаминаз в 2-3 раза, проводили дезинтоксикационную инфузионную терапию. По рекомендации гепатолога постоянно получала гепатопротекторы (урсофальк, гептрал, эссенциале-форте, карсил), преднизолон 5 мг/сут. По данным КТ ОГК от 24.09.2013 г. (через 10 мес. от выявления заболевания и 4 мес. химиотерапии в стационаре института) отмечена отрицательная динамика

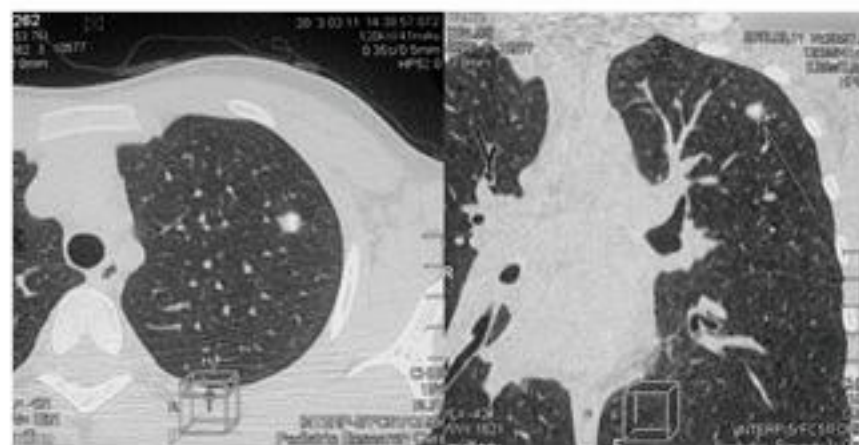


Рис. 1а, 1б. Б-ная Ангелина О., 11 лет. КТГ органов грудной клетки от 24.12.2012 г. (на момент выявления заболевания)

процесса в виде появления щелевидного микро-распада в очаге в С1-2 левого легкого (рис. 2).



Рис. 2. Б-ная Ангелина О., 11 лет. КТГ органов грудной клетки от 24.09.2013 г. (через 10 мес. от выявления заболевания и 4 мес. возобновления химиотерапии)

Клинических и лабораторных признаков прогрессирования туберкулезного процесса не наблюдали. Больная была представлена на расширенную хирургическую консультацию, на которой принято решение о необходимости оперативного лечения. Больная оперирована 31.10.2013 г., проведена ВАТС – краевая резекция С1-2 левого легкого. Заключение по гистологическому исследованию операционного материала: в участке представленной легочной ткани определяется очаг казеозного некроза диаметром 0,8 см с признаками выраженной реактивации туберкулезного воспаления. В операционном материале (казеоз) методом ПЦР обнаружена ДНК *M. tuberculosis*. Выявлены мутации, определяющие устойчивость к изониазиду и рифампицину, молекулярно-генетическим методом в системе Real-time (производство «Синтол», Россия). Количества ДНК *M. tuberculosis* недостаточно для определения ЛЧ к препаратам 2-го ряда.

В послеоперационном периоде лечение продолжено с учетом ЛЧ возбудителя. Интенсивная фаза с 07.11.2013 по 05.02.2014 г.: пиразинамид 0,625 г, этамбутол 0,6 г, ПАСК 5,5 г, левофлоксацин 0,25 г, амикацин 0,8 г лимфотропно (ZEPasFqA) – 90 доз. Фаза продолжения с 06.02.2014 по 07.07.2014 г.: пиразинамид 0,625 г, этамбутол 0,6 г, ПАСК 6,0 г, левофлоксацин 0,25 г (ZEPasFq) – 150 доз. Общий срок лечения после операции 240 доз. Терапия сопровождения по рекомендациям гепатолога: урсофальк, карсил, глутоксим по схеме, преднизолон 5 мг/сут. В послеоперационном периоде противотуберкулезные препараты переносила удовлетворительно, масса тела увеличилась на 5,0 кг, исчезли симптомы интоксикации. По данным КТ ОГК 29.04.2014 г. (через 6 мес. после операции): в верхних отделах С2 левого легкого на фоне ло-

кального пневмофиброза определяются тени металлических швов (рис. 3).

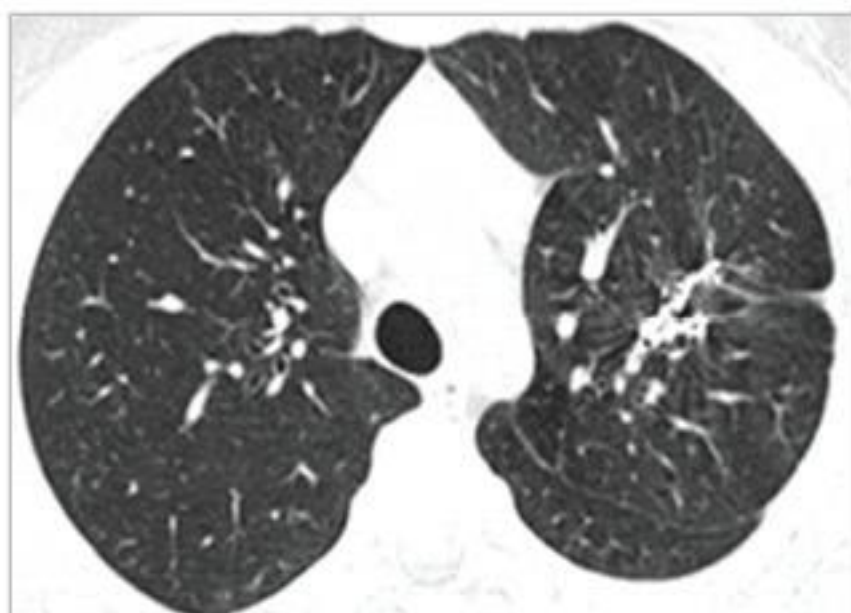


Рис. 3. Б-ная Ангелина О., 11 лет. КТГ органов грудной клетки от 29.04.2014 г. (через 6 мес. лечения после операции)

Планируется продлить лечение в той же комбинации с общей продолжительностью до 18 мес. под контролем показателей функции печени.

Данный клинический пример демонстрирует прогрессирующее течение ОТЛ с МОП (появление распада в очаге) у ребенка 11 лет с неустановленным контактом с больным туберкулезом. Прогрессирование объясняется использованием в стартовом режиме химиотерапии препаратов, к которым впоследствии была установлена устойчивость МБТ.

Клинический пример 2. Больная Диана Ш., 10 лет. Находилась на лечении в младшем детском отделении ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН с 20.02.2013 по 04.04.2014 г. с диагнозом: очаговый туберкулез С1-2 правого легкого в фазе уплотнения, МБТ(-).

Вакцинирована против туберкулеза в роддоме вакциной БЦЖ-м, рубчик 5 мм. Пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводили регулярно. Инфицирована МБТ с 2009 г. (ранний период первичной туберкулезной инфекции), на консультацию к фтизиатру не направляли. В апреле 2012 г. впервые была обследована в противотуберкулезном диспансере по контакту с дядей, больным туберкулезом с бактериовыделением, данных о ЛЧ МБТ нет.

Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л от 03.04.2012 г. – папула 12 мм. Кожная проба с ДСТ от 03.04.2012 г. – папула 11 мм. На КТ ОГК от 25.04.2012 г. в С1-2 правого легкого определяется мелкий очаг размером 4 мм средней интенсивности с четкими контурами (рис. 4). Диагноз: очаговый туберкулез С1-2 правого легкого в фазе уплотнения. Получала лечение в условиях санатория по III режиму химиотерапии: 2HRZ/4HR. Контрольное обследование проведено после окончания основного курса химиотерапии (через 6 мес. лечения). Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л от 04.12.2012 г. – папула 14 мм. Кожная проба с ДСТ

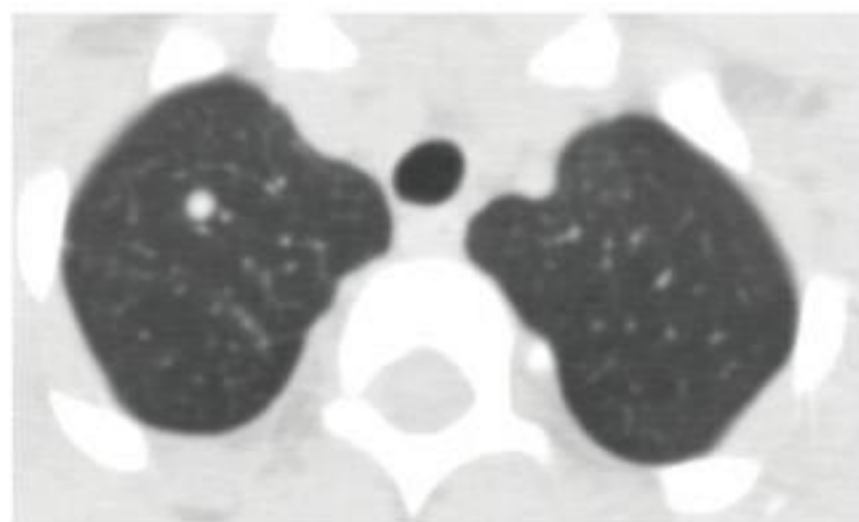


Рис. 4. Б-ная Диана Ш., 10 лет. КТГ органов грудной клетки от 25.04.2011 г. (на момент выявления заболевания)

от 04.12.2012 г. – папула 15 мм (гиперергическая реакция). КТ ОГК от 27.12.2012 г.: отрицательная динамика процесса в виде увеличения очага в С1-2 справа до 8 мм и появление мелкого, субплеврально расположенного очага в С2 левого легкого (рис. 5). Клинических и лабораторных признаков прогрессирования туберкулезного процесса не отмечалось. Направлена на дообследование и лечение в младшее детское отделение ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН.

При поступлении жалобы на повышенную утомляемость. Кожные покровы бледные, периорбитальный цианоз. В легких – без физикальных изменений. Сердечная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме. Периферические лимфатические узлы пальпируются в 3 группах, I-II размера, эластичные, безболезненные, подвижные.

При тщательном сборе эпидемиологического анамнеза установлено, что в 2010 г. имел место контакт с отцом, больным туберкулезом. Со слов матери, контакт носил кратковременный характер, отец живет в другом городе. По запросу получены данные о ЛЧ у отца (устойчивость к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину, капреомицину (HRESKCap).

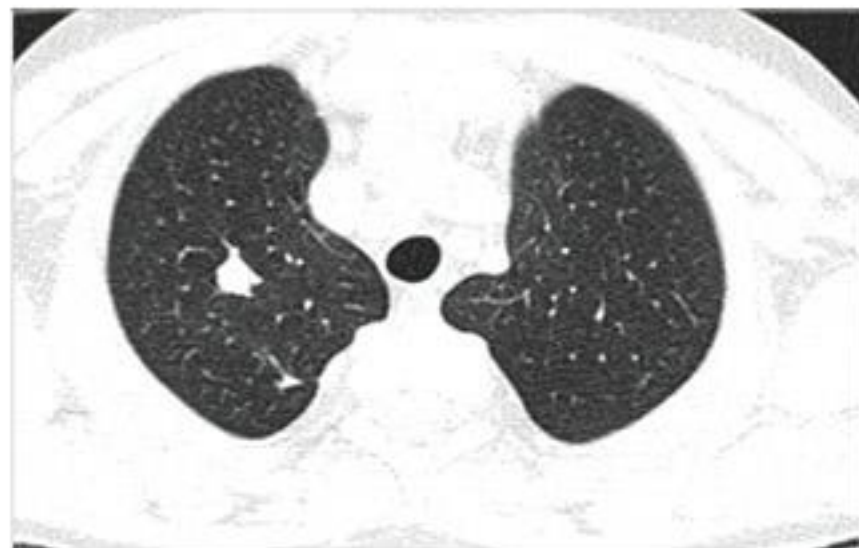


Рис. 5. Б-ная Диана Ш., 10 лет. КТГ органов грудной клетки от 27.12.2012 г. (через 6 мес. лечения по III режиму химиотерапии)

Анализ крови и мочи, показатели функции печени – без патологических изменений. Исследование смывов с ротоглотки 3-кратно (люминесцентная микроскопия) – КУМ не обнаружены, ДНК МБТ не обнаружена, посевы на жидких (Bactec-960) и плотных (Левенштейна – Йенсена) питательных средах 3-кратно роста МБТ не дали. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л от 27.02.2013 г. – папула 16 мм. Кожная проба с ДСТ от 27.02.2013 г. – папула 17 мм (гиперергическая).

Лечение начато по индивидуальному режиму с учетом данных о ЛЧ МБТ у отца. Интенсивная фаза лечения с 18.03.2013 по 31.10.2013 г.: пиразинамид 0,625 г, ПАСК 5,0 г, протионамид 0,5 г, циклосерин 0,25 г, левофлоксацин 0,25 г (ZPasPtCsFq) – 210 доз. Фаза продолжения лечения с 01.11.2013 по 04.04.2014 г.: пиразинамид 0,625 г, ПАСК 5,0 г, протионамид 0,5 г, циклосерин 0,25 (ZPasPtCs) – 155 доз. Общий курс лечения в стационаре составил 365 доз. Переносимость препаратов удовлетворительная.

КТ ОГК от 15.10.2013 г. (через 6 мес. химиотерапии по индивидуальному режиму): отмечается выраженная положительная динамика процесса в виде почти полного рассасывания очага в С1-2 правого легкого. Сохраняется субплеврально расположенный очаг в С2 левого легкого (рис. 6).

КТ ОГК от 04.03.2014 г. (через 11 мес. химиотерапии по индивидуальному режиму): по сравнению с данными КТ ОГК от 15.10.2013 г. без динамических изменений.

Переведена в санаторий с рекомендациями продолжить химиотерапию до 18 мес. в прежней комбинации (ZPasPtCs).

Данный клинический пример демонстрирует прогрессирующее течение ОТЛ (увеличение размера имеющегося очага в 2 раза и появление нового мелкого очага) у ребенка 10 лет, связанное с несвоевременно полученной информацией о наличии широкой лекарственной устойчивости у источника инфекции и проведении химиотерапии без учета этих данных.

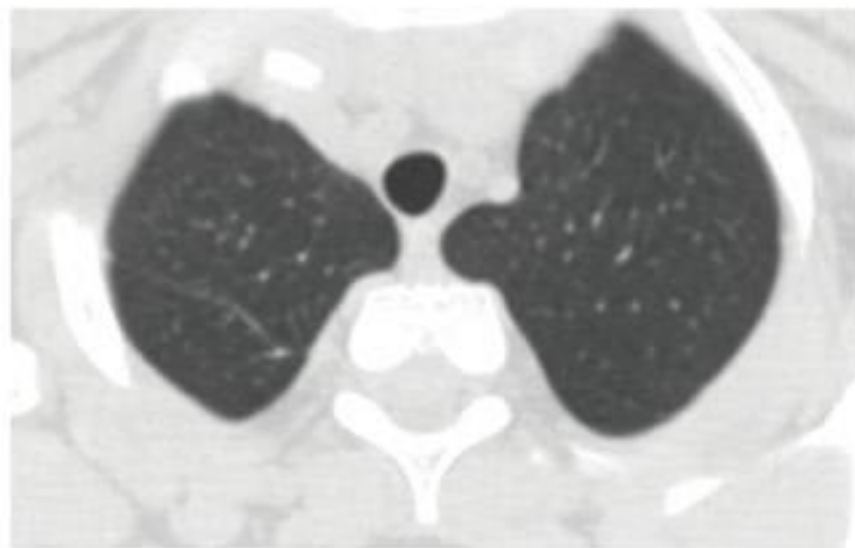


Рис. 6. Б-ная Диана Ш., 10 лет. КТГ органов грудной клетки от 15.10.2013 г. (через 6 мес. лечения по индивидуальному режиму химиотерапии)

Заключение

У детей с впервые выявленным очаговым туберкулезом с МОП стартовым режимом химиотерапии является III режим. Отсутствие мокроты и низкая информативность смывов с ротоглотки у преобладающей части больных детского возраста не позволяют ориентироваться на результаты микробиологического исследования при выборе схемы лечения. Подробное изучение эпидемического анамнеза позволяет получить сведения о клинической форме туберкулеза, характере течения процесса, ЛЧ у предполагаемого источника инфекции. Эта информация поможет своевременно начать адекватную химиотерапию и предотвратить прогрессирование заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губкина М. Ф., Лазарева Я. В., Петракова И. Ю. и др. Тактика ведения детей с подозрением на «малую форму» очагового туберкулеза // XIV Конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докладов. – М., 2007. – С. 276.
2. Петракова И. Ю. Диагностика и лечение «малых форм» внутригрудного туберкулеза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. 2009. – 22 с.
3. Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
4. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2011 г. – М. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2013. – С. 62-66.
5. Petrakova I. Y., Gubkina M. F., Lasareva Y. V. The analysis of the computer-tomography changes in children of the TB-risk groups // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32, Suppl. 50. – P. 427.

REFERENCES

1. Gubkina M. F., Lazareva Ya V., Petrakova I. Yu. et al. [Management of children with suspicion of minor focal tuberculosis], *XIV Kongress "Chelovek i Lekarstvo". [XIV Congress on Man and Medications], abstracts. Moscow, 2007.* p. 276. (In Russ.)
2. Petrakova I. Yu. *Diagnostika i lecheniye "malykh form" vnutrigrudnogo tuberkuleza u detey.* Dokt. Diss. [Diagnostics and treatment of minor forms of chest TB in children]. Doct. Diss., Moscow, 2009. 22 p. (In Russ.)
3. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 [On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation]. (In Russ.)
4. Shilova M. V. *Tuberkulez v Rossii v 2011 g.* [Tuberculosis in Russia in 2011]. Moscow – Rostov-on-Don, Feniks publ., 2013. pp. 62-66.
5. Petrakova I. Y., Gubkina M. F., Lasareva Y. V. The analysis of the computertomography changes in children of the TB-risk groups. *Eur. Respir. J.*, 2008, vol. 32, suppl. 50, p. 427.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Губкина Марина Федоровна

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела.

107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.

Тел.: 8 (499) 785-90-27.

E-mail: detstvocniit@mail.ru

Поступила 13.10.2014