

СЛУЧАЙ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У РЕБЕНКА 7 ЛЕТ

И. Ю. ПЕТРАКОВА¹, М. Ф. ГУБКИНА¹, М. А. БАГИРОВ¹, В. А. СТРИКОВ², Н. В. ЮХИМЕНКО¹

CASE OF SUBCLINICAL COURSE OF TUBERCULOSIS WITH MULTIPLE LOCALIZATION IN 7 YEAR OLD CHILD

I. YU. PETRAKOVA¹, M. F. GUBKINA¹, M. A. BAGIROV¹, V. A. STRYIKOV², N. V. YUKHIMENKO¹

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва

²ФГБУ «РДКБ» МЗ РФ, г. Москва

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, RF

²Russian Children Clinical Hospital, Russian Ministry of Health, Moscow, RF

Описан редкий случай сочетания легочного и абдоминального туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с формированием множественных туберкулем у вакцинированного БЦЖ иммунокомпетентного ребенка 7 лет. Сложности в диагностике были вызваны отсутствием сведений о наличии контакта с больным туберкулезом, нормергической чувствительностью к туберкулину при пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л, отрицательным результатом пробы с диаскинтестом и отсутствием патологических изменений во внутригрудных лимфатических узлах. Проводилась дифференциальная диагностика с паразитарными и онкологическими заболеваниями. Диагноз туберкулеза верифицирован морфологическим методом. Лечебная тактика заключалась в проведении противотуберкулезной химиотерапии и этапных хирургических вмешательствах на легких и брюшной полости.

Ключевые слова: туберкулез у детей, множественные туберкулемы, абдоминальный туберкулез, туберкулемы печени, туберкулез мезентериальных лимфатических узлов, туберкулез множественных локализаций.

The article describes the rare case of concurrent pulmonary and abdominal tuberculosis with multiple drug resistance with formation of numerous tuberculomas in the immune competent 7 year old child vaccinated with BCG. The diagnostics was difficult due to the lack of information on exposure to tuberculosis, normergic sensitivity to tuberculin in Mantoux test with 2 TU PPL-L, negative diaskintest result and absence of pathologic changes in the chest lymph nodes. The differential diagnostics with parasitic and oncologic diseases was conducted. Diagnosis of tuberculosis was verified morphologically. The treatment tactics included anti-tuberculosis chemotherapy and staged surgical interventions in the lungs and abdomen.

Key words: tuberculosis in children, multiple tuberculomas, abdominal tuberculosis, liver tuberculomas, tuberculosis of mesenteric lymph nodes, tuberculosis with multiple localizations.

Множественная локализация туберкулеза в детском возрасте встречается редко и, как правило, в силу значительного объема патологических изменений сопровождается достаточно отчетливой клинической симптоматикой. Основными факторами, предрасполагающими к генерализации туберкулезного процесса, являются: ранний возраст, отсутствие вакцинации БЦЖ, состояние иммуносупрессии, наличие тесного туберкулезного контакта [10]. Среди внелегочных локализаций преобладают костно-суставной туберкулез, туберкулез периферических лимфатических узлов, туберкулез мочеполовой системы [1, 9, 11]. Данные о частоте абдоминального туберкулеза у детей в отечественной литературе отсутствуют, а у взрослых он диагностируется в 2-19% от всех случаев внелегочного туберкулеза и часто ассоциируется с поздними стадиями ВИЧ-инфекции. Диагностика абдоминального туберкулеза представляет сложности из-за отсутствия специфичных симптомов и высокой распространенности нетуберкулезных заболеваний желудочно-кишечного тракта [2-8, 10].

Предлагаем вниманию читателей редкий случай сочетания легочного и абдоминального туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью

(МЛУ) возбудителя с формированием множественных туберкулем у иммунокомпетентного вакцинированного БЦЖ ребенка 7 лет.

Дима Д. поступил в детское отделение ЦНИИТ в октябре 2011 г. Из анамнеза: раннее развитие без особенностей. Мальчик вакцинирован БЦЖ в роддоме, поствакцинальный рубчик – 4 мм. Санитарная грамотность семьи низкая. Контакт с больным туберкулезом достоверно не установлен. Мать ребенка злоупотребляет алкоголем. Отец болел туберкулезом незадолго до рождения ребенка, в период бактериовыделения проживал в квартире без регистрации, поэтому дезинфекция не проводилась. К моменту рождения ребенка отец закончил основной курс лечения и считал себя здоровым. По этой причине родители неоднократно отрицали наличие контакта.

Пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводились регулярно. Впервые незначительное усиление туберкулиновой чувствительности (с 6 до 10 мм) по данным пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л отмечалось в 3-летнем возрасте. Ребенок впервые был обследован фтизиатром в возрасте 6 лет по поводу положительной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л (папула 10 мм), диагноз: инфицирован микобактериями туберкулеза (МБТ); профилактическая терапия не проводилась. В декабре 2010 г.

при удовлетворительном самочувствии на обзорной рентгенограмме в левом легком выявлено округлое образование диаметром 18 мм, с четкими контурами (рис. 1). В январе 2011 г. у мальчика отмечались эпизоды повышения температуры до 38°C , слабость, периодические боли в животе без четкой локализации и диспептических явлений. Симптомы расценивались как проявление ОРВИ. В связи с изменениями на рентгенограмме ребенок госпитализирован в противотуберкулезный диспансер по месту жительства для обследования. Результат кожной пробы с диаскинтестом (ДСТ) от III.2011 г. – отрицательный. После курса неспецифической антибактериальной терапии рентгенологическая картина оставалась стабильной. Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) органов грудной клетки выполнена 09.03.2011 г.: в C_{26} правого легкого, C_{1-2} левого легкого определяются округлые образования размерами $10 \times 12 \times 11$ и 7×5 мм, 8×5 мм, с наличием обызвествлений (рис. 2-а, б, в). Патологических изменений во внутригрудных лимфатических узлах не выявлено. В C_7 левой доли печени определяется частично обызвествленное округлое образование $14 \times 10 \times 11$ мм (рис. 3).

По данным РКТ брюшной полости от 12.03.2011 г. дополнительно выявлено округлое частично кальцинированное образование размером $8 \times 7 \times 7$ мм в C_7 правой доли печени.

Учитывая отсутствие установленного контакта с больным туберкулезом, нормергическую чувствительность к туберкулину при пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л, отрицательный результат пробы с ДСТ и отсутствие патологических изменений во внутригрудных лимфатических узлах, диагноз туберкулеза вызывал сомнение. Сочетание множественных округлых образований в легких и печени требовало исключения онкологического заболевания и глистной инвазии. Проведено серологическое исследование на паразитарные заболевания (эхинококкоз, токсокароз и др.), результаты отрицательные. Мальчик консультирован онкологом: данных за онкологическое заболевание не выявлено, уровень альфа-фетопротеина и церулоплазми-

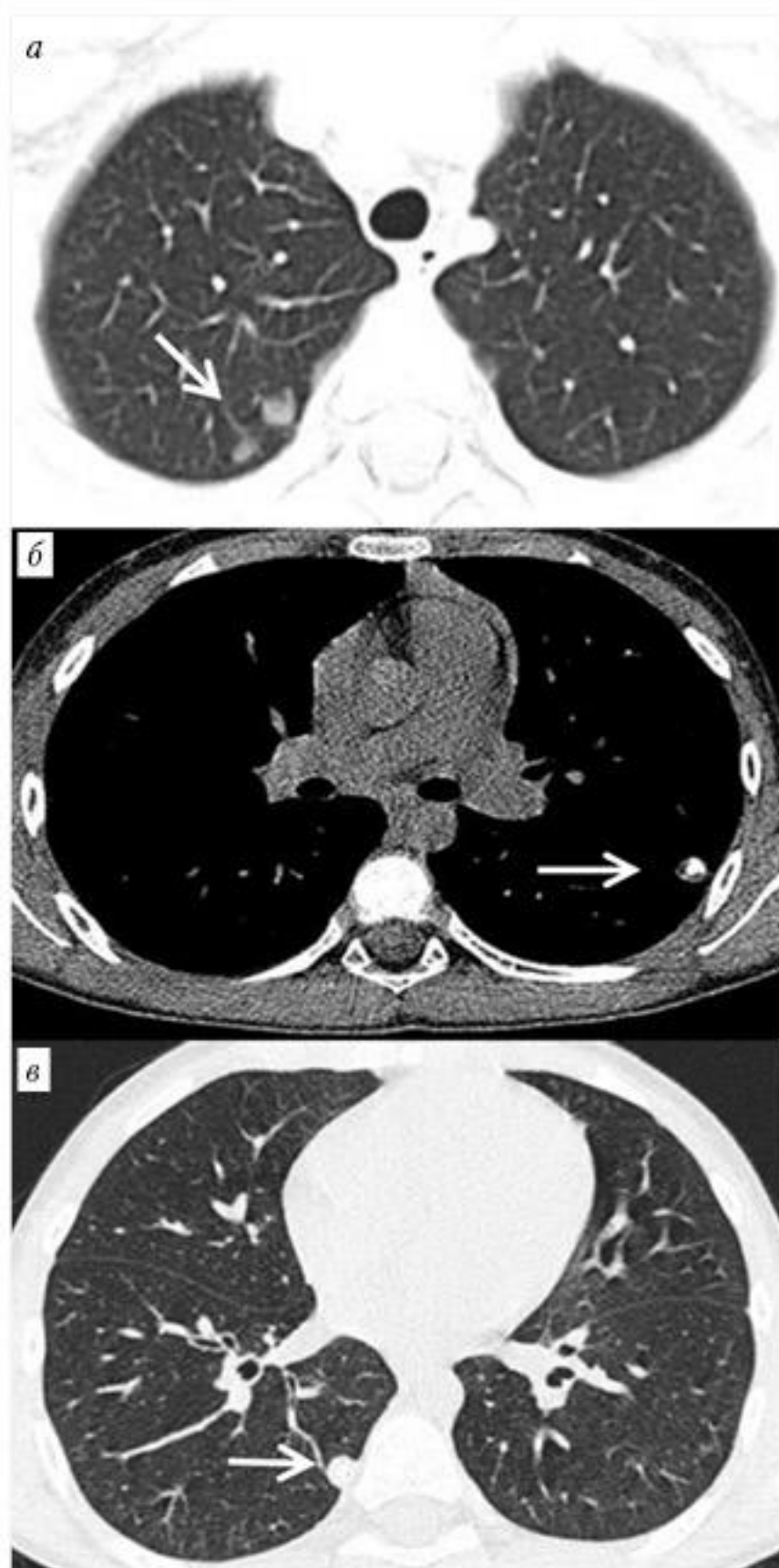


Рис. 2-а, б, в. РКТ от 09.03.2011 г. Округлые образования в легких

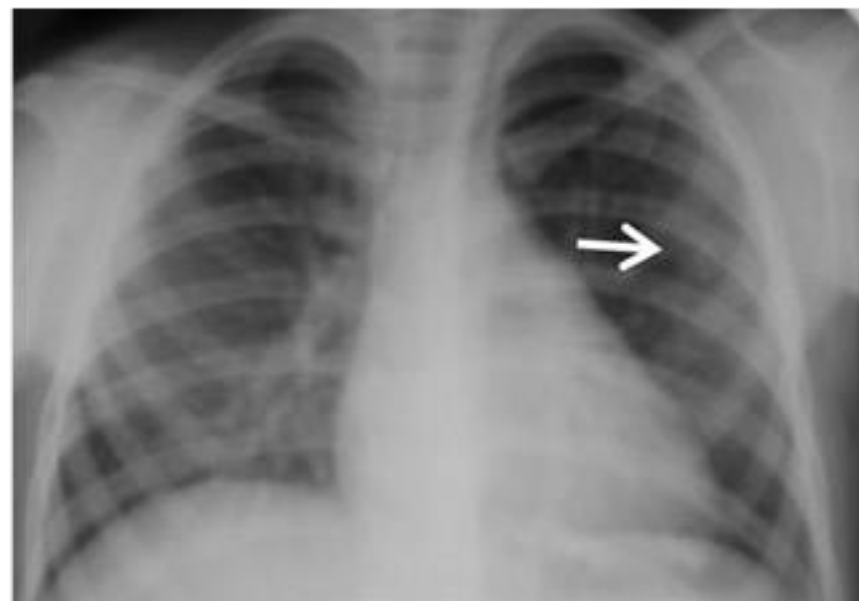


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки от 21.12.2010 г



Рис. 3. РКТ от 09.03.2011 г. Округлое образование в печени

на в пределах нормы. Онкологом рекомендовано повторное обследование через несколько месяцев. К 20.07.2011 г. по данным РКТ отмечено увеличение числа округлых образований в легких (рис. 4-а,б). В июле 2011 г. повторно проведена проба с ДСТ – результат сомнительный (гиперемия 4 мм).

Ребенок направлен в ЦНИИТ для верификации диагноза.

При поступлении жалобы на утомляемость, боли в коленных суставах. При объективном осмотре выявляются бледность, периорбитальный цианоз, снижение тургора тканей. Физическое развитие гармоничное, ниже среднего. Слизистые чистые, обычной окраски. Периферические лимфатические узлы пальпируются в 4 группах, до III размера, единичные, эластической консистенции, безболезненные. Бронхолегочная симптоматика отсутствует. Жалобы на боли в животе к моменту госпитализации отсутствовали. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, пальпаторно патологических образований не выявлено. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, край эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется, перкуторно не увеличена. Стул оформленный, регулярный, без патологических примесей.

В анализах периферической крови отмечались незначительный лейкоцитоз до $10,8 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня эозинофилов до 8%. Результаты исследования смывов с ротоглотки, мочи, кала на МБТ 3-кратно методом люминесцентной микроскопии и ПЦР были отрицательными, сделаны посевы на плотные и жидкие (Bactec MGIT 960) питательные среды.

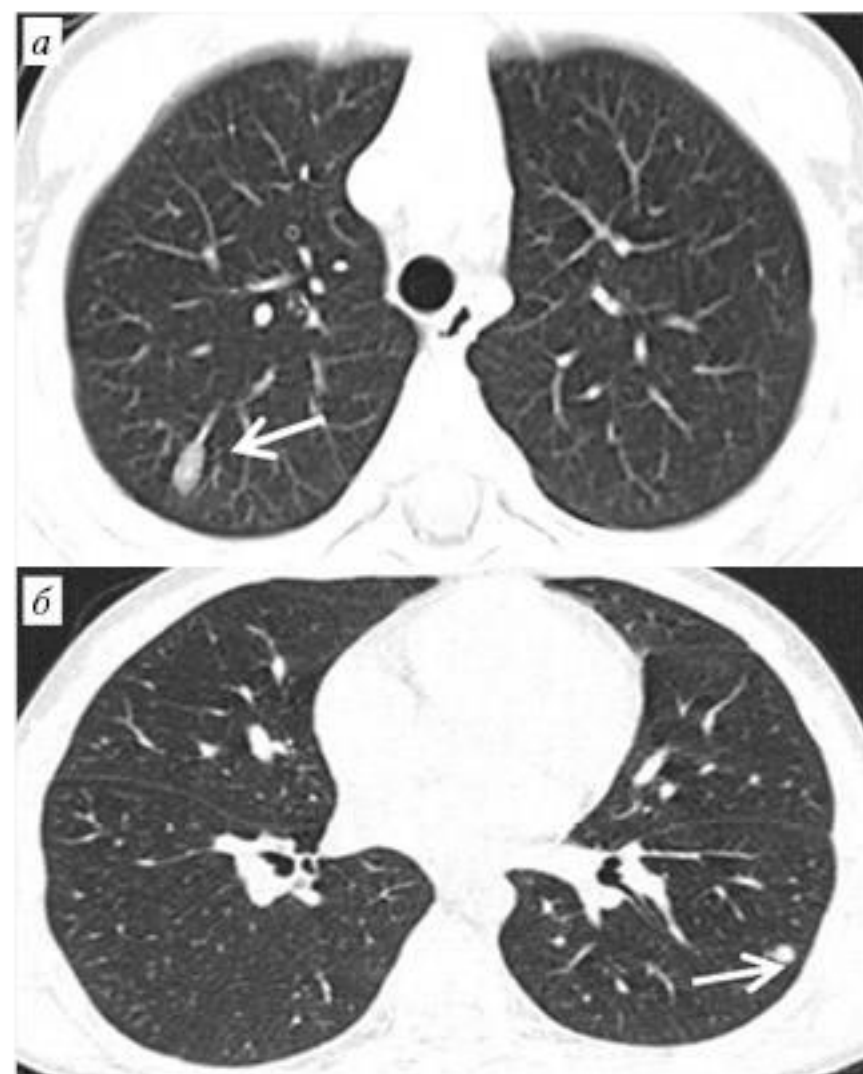


Рис. 4-а, б. РКТ от 20.07.2014 г. Появление новых образований в легочной ткани

После повторной консультации онколога в Российской детской клинической больнице и дополнительного проведения пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л (результат – бледная плоская папула 19 мм) диагноз туберкулеза был расценен как более вероятный, но требующий морфологического подтверждения. С целью верификации диагноза 15.11.2011 г. проведена операция: прецизионное удаление округлых образований $S_{1,2}$ правого легкого. При гистологическом исследовании операционного материала определялась картина туберкулемы легкого с признаками активности. Уже после операции был получен результат посева смыва с ротоглотки на жидкие питательные среды: выявлен рост МБТ, устойчивых к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, фторхинолонам.

На основании полученных данных выставлен диагноз: множественные туберкулемы легких и печени, МБТ(+), МЛУ (изониазид, рифампицин, этамбутол, фторхинолоны).

После верификации диагноза мальчик получал противотуберкулезную терапию в соответствии с данными о лекарственной чувствительности МБТ: пиразинамид 0,5 г/сут, ПАСК 6 г/сут, протионамид 0,5 г/сут, циклосерин 250 мг/сут, амикацин 0,5 г/сут в течение 1 мес. Амикацин был отменен из-за выраженной эозинофилии (19%). Лечение продолжено в комбинации: пиразинамид, ПАСК, протионамид, циклосерин. Терапия сопровождения: глутаминовая кислота, пиридоксин, карсил, викаир. Патогенетическая терапия: аевит, кальций- D_3 -никомед, курс липокида. На фоне лечения отмечена некоторая положительная клиническая симптоматика: на 1-м мес. лечения улучшилось самочувствие, исчезли артралгии. Картина периферической крови стойко нормализовалась к 6-му мес. лечения. Однако оставался сниженным аппетит, сохранялась повышенная утомляемость, не отмечалось прогресса в физическом развитии.

Как правило, при наличии множественных туберкулем оперативное лечение не проводится. Однако в данном случае, с учетом сохраняющихся симптомов интоксикации, МЛУ МБТ и предстоящего пубертатного периода, после неоднократного обсуждения было принято решение о проведении этапного хирургического лечения, целью которого являлось удаление наиболее крупных образований легких и брюшной полости для уменьшения риска рецидива.

В октябре 2012 г., на 11-м мес. лечения, в ЦНИИТ проведено прецизионное удаление туберкулем $S_{2,4,6}$ левого легкого. При гистологическом исследовании операционного материала определяется уплотненный казеоз с кальцинозом в плотной гиалинизированной соединительнотканной капсуле. Заключение: туберкулемы без признаков реактивации процесса.

Исследования операционного материала на МБТ методом ПЦР, люминесцентной микроскопии, посева на плотные и жидкие питательные среды дали отрицательный результат.

Контрольная РКТ органов грудной клетки проводилась через 2 и 6 мес. после каждой операции.

Контроль состояния органов брюшной полости выполнялся с помощью УЗИ; в динамике визуализировались 2 кальцината в печени диаметром около 1 см.

За 3 мес. перед операцией на брюшной полости терапия была усилена: пиразинамид 0,5 г/сут, ПАСК 6 г/сут, протионамид 0,5 г/сут, циклосерин 250 мг/сут, моксифлоксацин 200 мг/сут, микобутин 0,15 г/сут.

РКТ брюшной полости с контрастным усилением проведена 18.01.2013 г. (на 14-м мес. лечения) для определения объема предстоящего оперативного вмешательства. В $S_{2,3,4,5,6}$ печени определяются множественные кальцинированные очаги от 2 до 14 мм, без перифокальных изменений. Наиболее крупный неоднородный кальцинат с неровными контурами – в передних отделах S_3 субкапсулярно и в S_7 (рис. 5-а,б). В S_6 субкапсулярно определяется округлый четко очерченный гиподенсивный гиповаскулярный очаг 4 мм в диаметре с мелким кальцинатом в центре. В правой половине брюшной полости множественные мелкие кальцинаты в мезентериальных лимфатических узлах, а также конгломерат кальцинированных лимфатических узлов с общим максимальным размером $15 \times 8 \times 21$ мм на уровне L_4 между восходящей ободочной и подвздошной кишкой (рис. 5-в).

В апреле 2013 г., на 17-м мес. лечения, сотрудниками отделения онкологии Российской детской клинической больницы выполнено удаление 2 туберкулем печени и конгломерата кальцинированных мезентериальных лимфатических узлов.

Результаты гистологического исследования операционного материала подтверждали дальнейшее затихание туберкулезного процесса: в кальцинированных туберкулемах печени и мезентериальных лимфатических узлах признаков активности не выявлено, результаты микробиологического исследования операционного материала на МБТ отрицательные.

После операции на брюшной полости получал ПАСК 6 г/сут, циклосерин 250 мг/сут, пиразинамид 0,625 г/сут, капреомицин 0,15 г/сут – в течение 1 мес., затем в связи с лейкопенией отменен капреомицин, а циклосерин заменен теризидоном. Лечение продолжено в комбинации: пиразинамид, ПАСК, теризидон в течение 8 мес. Таким образом, общий курс лечения, с учетом МЛУ МБТ, составил 25 мес., в том числе после последней операции – 9 мес. Регресс симптомов интоксикации наступил только через 4 мес. после последней операции, что, на наш взгляд, подтверждает правильность выбранной тактики у данного пациента. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л от 03.01.2014 г. (окончание курса лечения) – папула 7 мм, проба с ДСТ от 03.01.2014 г. – результат отрицательный. По данным РКТ от 13.12.2013 г., к окончанию лечения, отмечались остаточные изменения в виде единичных частично кальцинированных очагов в обоих легких, множественных мелких кальцинатов в печени и мезентериальных лимфатических узлах (рис. 6-а, б).

Мальчик был приглашен на обследование через год после окончания основного курса лечения. Жалоб

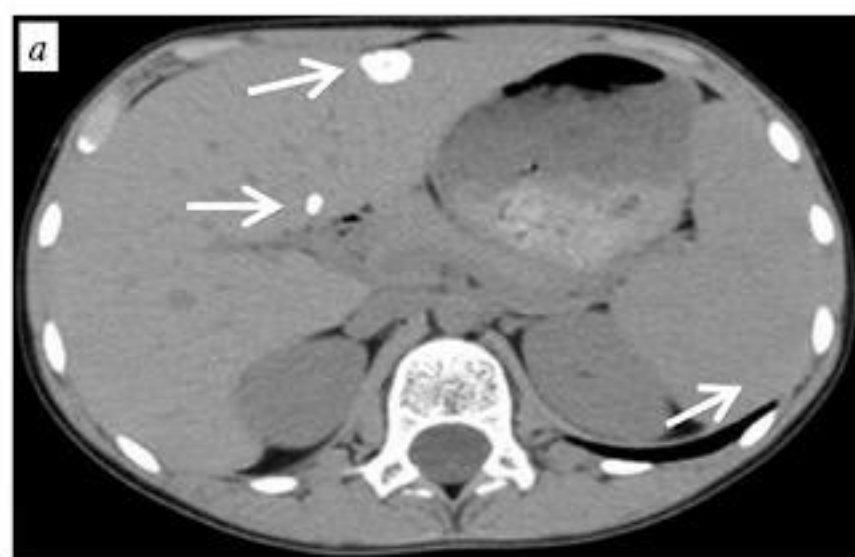


Рис. 5-а, б. РКТ от 13.01.2013 г. Частично кальцинированные туберкулемы печени к 14 мес. лечения. Нарастание кальцинации при сравнении с 20.07.2014 г.



Рис. 5-в. РКТ от 13.01.2013 г. Кальцинация в мезентериальных лимфатических узлах

не предъявлял. Симптомов интоксикации нет. Отмечается значительный прогресс в физическом развитии (вырос на 10 см). Показатели периферической крови в пределах нормы. РКТ органов грудной клетки от 05.12.2014 г.: в легочной ткани дополнительных патологических образований не определяется. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены, без дополнительных включений. Сохраняющиеся мелкие очаги в легочной ткани, печени, мезентериальных лимфатических узлах кальцинированы и имеют прежние размеры. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л от 23.10.2014 г. – папула 7 мм. Проба с ДСТ от 23.10.2014 г. – результат отрицательный. Проведено два противорецидивных

курса в комбинации пиразинамид, ПАСК, протионамид. В связи с выраженными остаточными изменениями рекомендовано проведение еще двух противорецидивных курсов, наблюдение по IIIб группе диспансерного учета до 18 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На момент выявления заболевания определяющим фактором в установлении клинической формы туберкулеза было наличие множественных туберкулем легких и печени. Однако с патогенетической точки зрения мы рассматриваем данный случай как первичный туберкулезный комплекс с локализацией в брюшной полости с последующей гематогенной диссеминацией. Предположительно, источником инфекции являлся отец. Ребенок мог инфицироваться перорально длительно сохраняющимися во внешней среде МБТ. Наличие вакцинации БЦЖ, отсутствие постоянного контакта с больным туберкулезом, а также особенности реактивности организма ребенка обусловили способность к длительному самоограничению воспалительного процесса и, как следствие, малосимптомность заболевания.

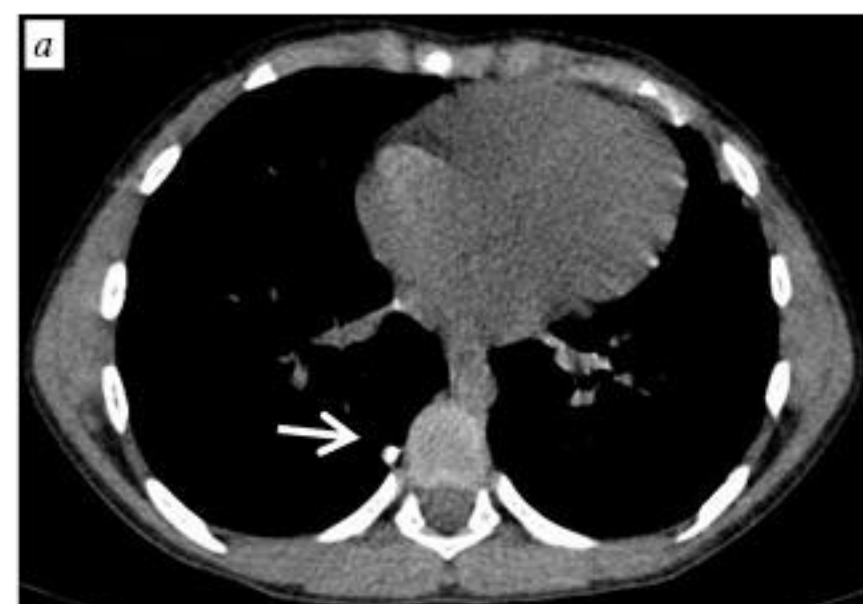


Рис. 6-а. Кальцинированный очаг в легком к окончанию курса лечения



Рис. 6-б. Кальцинированные очаги в печени к окончанию курса лечения

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А. Туберкулез у детей в России // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 5. – С. 6-14.
2. Арямкина О. Л., Савоненкова Л. Н. Абдоминальный туберкулез // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2008. – № 1. – С. 41-43.
3. Батыров Ф. А., Хоменко В. А., Шмакова Л. Н. Эпидемиология внелегочного туберкулеза // Пробл. туб. – 2003. – № 8. – С. 49-50.
4. Беллендир Э. Н. Значение внелегочных локализаций для современной фтизиатрии // Пробл. туб. – 2001. – № 6. – С. 47-48.
5. Внелегочный туберкулез: руководство для врачей / Под ред. А. В. Васильева. – СПб.: Фолиант: 2000. – 568 с.
6. Гастроэнтерология: национальное руководство / Под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа: 2008. – 704 с.
7. Кульчавеня Е. В., Краснов В. А., Скорняков С. Н. и др. Современные тенденции эпидемической ситуации по внеплевальному туберкулезу // Туб. – 2013. – № 12. – С. 34-48.
8. Левашев Ю. Н., Гарбуз А. Е. Внелегочный туберкулез // Туб. – 2001. – № 4. – С. 3-6.
9. Нечаева О. Б., Скачков В. В. Эпидемическая ситуация по внелегочному туберкулезу в Российской Федерации // Туб. – 2013. – № 8. – С. 4-6.
10. Фтизиатрия: национальное руководство / Под ред. М. И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа: 2007. – 505 с.
11. Шилова В. М. Туберкулез в России в 2012-2013 г. – М.: Промобюро, 2014. – 244 с.

REFERENCES

1. Aksenova V.A. Tuberculosis in children in Russia. Tuberculosis and social diseases, 2014, no. 5, pp. 6-14. (In Russ.)
2. Aryamkina O.L., Savonenkova L.N. Abdominal tuberculosis. Gastroenterologiya Sanki-Peterburga, 2008, no. 1, pp. 41-43. (In Russ.)
3. Batyrov F.A., Khomenko V.A., Shmakova L.N. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. Probl. Tub., 2003, no. 8, pp. 49-50. (In Russ.)
4. Bellendir E.N. The importance of extrapulmonary localizations of tuberculosis for current tuberculosis control. Probl. Tub., 2001, no. 6, pp. 47-48. (In Russ.)
5. Vnelegochny tuberkulez. Rukovodstvo dlya vrachei. [Extrapulmonary tuberculosis. Doctors' guidelines.]. Ed. by V.A. Aksyonova. St. Petersburg, Foliant Publ., 2000, 568 p.
6. Gastroenterologiya. Natsionalnoye rukovodstvo. [Gastroenterology. National Guidelines]. Ed. by V.T. Ivashkin, T.L. Lapina, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008, 704 p.
7. Kulchavenya E.V., Krasnov V.A., Skorniyakov S.N. et al. Current tendencies of epidemiological situation of extrapulmonary tuberculosis. Tub., 2013, no. 12, pp. 34-48. (In Russ.)
8. Levashev Yu.N., Garbuz A.E. Vnelegochny tuberkulez. [Extrapulmonary tuberculosis]. Tub., 2001, no. 4, pp. 3-6. (In Russ.)
9. Nechaeva O.B., Skachkov V.V. Epidemic situation on extrapulmonary tuberculosis in the Russian Federation. Tub., 2013, no. 8, pp. 4-6. (In Russ.)
10. Ftiiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo. [Phthisiatry. National Guidelines]. Ed. by M.I. Perelman, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 505 p.
11. Shilova M.V. Tuberkulez v Rossii v 2012-2013 g. [Tuberculosis in Russia in 2012-2013]. Moscow, Promobyuro Publ., 2014, 244 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Губкина Марина Федоровна

ФГБНУ «ЦНИИТ»,

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела.

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

E-mail: detstooocniit@mail.ru

Поступила 24.02.2015