

Оригинальная статья**УДК 616-06:09-24 +616-07****BCG-СПОНДИЛИТЫ У ДЕТЕЙ (СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ)***Мушкин А.Ю., Маламашин Д.Б., Бакин М.Н., Голубев В.А.**ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России Санкт-Петербург, Россия***BCG-SPONDYLITIS IN CHILDREN (SERIES OF CLINICAL CASES)***Mushkin A.Yu., Malamashin D.B., Bakin M.N., Golubev V.A.**«Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology», Ministry of Public Health, Russian Federation»,
Saint-Petersburg, Russia.***Резюме**

Представлен анализ 11 случаев гистологически подтвержденного туберкулезного спондилита у детей, при бактериологическом исследовании операционного материала у которых выделены микобактерии, идентифицированные как вакцинный штамм *M.bovis* BCG. Описаны результаты клинических, лучевых и лабораторных наблюдений.

Ключевые слова: БЦЖ, туберкулез, спондилиты, дети

Resume

Bacterial isolates from 11 pediatric patients with spinal tuberculosis confirmed by morphology data were identified as *M. bovis* BCG. Clinical, radiological and laboratory data are analyzed.

Key words: BCG, tuberculosis, spondylitis, children

Введение

Костно-суставной туберкулез у детей характеризуют три принципиальные особенности:

1. существенное преобладание в его структуре локальных форм над распространенными: соотношение между оститами, артритами и спондилитами составляет 67% : 8% : 25% с незначительными колебаниями в разные годы [3];

2. при морфологически подтвержденном диагнозе культуральными методами удается верифицировать не более чем 25% случаев костного туберкулеза.

3. при типировании изолятов микобактерий туберкулезного комплекса, выделенных у больных костно-суставным туберкулезом, почти в 80% верифицируется вакцинный штамм *M.bovis* BCG, что относит данные поражения, к поствакцинальным осложнениям 2-й категории – “проявлениям персистирующей диссеминированной БЦЖ-инфекции без летального исхода” (классификация ВОЗ, 1984) [4]. Генерализованные формы БЦЖ-инфекции, развивающиеся на фоне первичных иммунодефицитов

(ПИД) (хронической гранулематозной болезни, тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, у интерферон (γ INF) и интерлейкин 12 (IL 12) - сцепленного иммунодефицита), относящиеся к 3-й категории вакцинальных осложнений, представляют крайнюю редкость, составляя в структуре костно-суставного туберкулеза около 0,7% даже на фоне существенного улучшения лабораторной диагностики ПИД [2].

Традиционно, при обсуждении проблемы костных осложнений противотуберкулезной вакцинации речь ведут о БЦЖ-оститах, что, однако, не исключает возможности поствакцинальных поражений как крупных суставов, так и позвоночника. Начиная с 1999 г., когда в СПбНИИФ начата видовая дифференциация микобактерий, из операционного материала выделены более 250 изолятов *M.bovis* BCG, в т.ч. в 11 случаях они получены у детей с поражениями позвоночника. Именно эта группа пациентов и явилась объектом данного исследования.

Цель исследования: изучить особенности клинического течения и лучевой визуализации поражений позвоночника, вызванных вакцинным штаммом *M.bovis* BCG у детей.

Дизайн исследования: исследование соответствует типу “группа наблюдений” (класс доказательности IV) с выборкой из сплошной ретроспективной когорты детей, оперированных по поводу гистологически доказанного туберкулеза позвоночника.

Критерии включения в исследование:

активный по клиническим, лучевым и морфологическим данным туберкулез позвоночника, единство места операции (детская хирургическая клиника СПбНИИФ),

глубина ретроспекции – от 2013 до 1999 гг. (14 лет), единые критерии этиологической верификации – выделение культуры микобактерий из операционного материала с идентификацией на основе ферментативных и молекулярно-генетических свойств (бактериологическая лаборатория СПбНИИФ,

руководитель - к.м.н. В.Ю. Журавлев, референс-лаборатория - НИИ им. Пастера, руководитель – проф. О.В. Нарвская).

Ограничения достоверности представленных результатов.

1. Публикация представляет собой анализ серии клинических наблюдений, соответствует IV классу доказательности и не решает задачи статистического сравнения.

2. Расчет относительных показателей носит условный характер ввиду малочисленности изучаемой группы.

Методы исследования.

Обследование детей осуществляли по общей схеме, включавшей:

- клинико-anamnestические параметры с констатацией ведущих жалоб - признаков туберкулезной интоксикации (анорексия, ночная потливость, лихорадка и потеря веса);
- оценку ортопедо-неврологического статуса с выявлением деформации позвоночника и неврологических расстройств, оцененных в соответствии со шкалой Frankel;
- лучевую визуализацию (рентгенография грудной клетки; рентгенограммы, КТ и МРТ позвоночника) с анализом уровня и распространенности поражения, наличия кифоза, особенностей вертебро-спинальных отношений;
- лабораторные исследования с анализом как наиболее доступных для любого медицинского учреждения параметров периферической крови, характеризующих воспаление - числа лейкоцитов (в

качестве патологических принимали значения более 10×10^6 в мл) и величину СОЭ (более 15мм/ч), так и специфического серологического теста на туберкулез - иммуноферментного анализа с пороговым значением ИФА $> 0,26$;

- бактериологическое подтверждение туберкулеза позвоночника до 2009 г. проводилось путем бактериоскопии с окраской флюорохромными красителями и посевов на плотные среды (Левенштейн-Йенсена, Финна-2), с 2009 года используют посев на жидкие среды в системе BACTEC MGIT-960; идентификацию вакцинного штамма *M. bovis* BCG осуществляли на основании комплекса бактериологических и ферментативных свойств выделенных культур, а также сполитипирования;

- кожные диагностические тесты на туберкулез с пороговой величиной РМ2ТЕ $p > 15$ мм и Диаскинтеста (с 2010 г.) $p > 4$ мм.

Оценка эффективности комплексного лечения спондилитов не является предметом исследования, т.к. эти вопросы подробно освещены в соответствующей специальной литературе [1].

Результаты

За период 1999 по 2013 гг. в детской хирургической клинике СПбНИИФ оперированы 204 ребенка с гистологически подтвержденным активным туберкулезом позвоночника. Из указанной когорты в соответствии с критериями включения выделена группа из 11 детей, клинический изолят у которых верифицирован как *M. bovis* BCG (группа больных “BCG Spody”) (см. рисунок 1).



Рисунок 1. Общая схема исследования

Общие сведения о пациентах исследуемой группы приведены в таблице 1.

Лишь в одном наблюдении (таблица 1, пациент №5) поражение позвоночника явилось одной из

10 локализаций генерализованного поражения, протекавшего на фоне доказанного варианта врожденного иммунодефицита - недостаточности INF γ IL 12 сцепленного иммунитета.

Таблица 1. Общие сведения о больных BCG-спондилитом

№	Ф.И.	Пол	Возраст* (лет+мес)	Ведущий клинический компонент*	Уровень поражения	Число пораженных позвонков	Наличие абсцессов	Кифоз	Неврологический статус (Frankel)**	ОАК	PM2TE
1.	К.А.	ж	6+0л	Болевой синдром	C5	1	Паравертебральный, эпидуральный	-	E	↑ СОЭ	нормергия
2.	М.А.	м	3+11	Болевой синдром	Th5-Th7	3	Паравертебральный, эпидуральный	+	E	N	p>15мм
3.	С.Д.	ж	1+9	Нарушение походки	L4-L5	2	Пресакральный, паравертебральный, эпидуральный	-	D	↑СОЭ	нормэргия
4.	Ч.К.	ж	1+11	Нарушение походки	Th10-Th12	2	Паравертебральный, эпидуральный	-	D	N	нормэргия
5.	Б.Т.	м	1+3	Беспокойство, боли	Th12	1	Эпидуральный	-	E	Лейкоцитоз	нормэргия
6.	А.С.	ж	2+8	Болевой синдром	L1-L2	1	-	-	E	↑ СОЭ	нормэргия
7.	Х.Д.	ж	2+9	Болевой синдром	L1	1	Паравертебральный	+	D	↑ СОЭ	нормергия
8.	К.Е.	ж	6+0	Болевой синдром	Th9-Th11	3	-	-	D	↑ СОЭ	p>15мм
9.	О.А.	ж	5+10	Болевой синдром	L2-L3	2	Паравертебральный, эпидуральный	+	D	↑ СОЭ	нормэргия
10.	Ш.А.	ж	5+0	Деформация	L1-L3	3	Паравертебральный, эпидуральный	+	D	Лейкоцитоз	p>15мм
11.	М.А.	ж	5+0	Болевой синдром	S1-S2	2	Паравертебральный	-	C	↑ СОЭ	p>15мм

Все дети вакцинированы БЦЖ в раннем возрасте. Средний возраст пациентов к моменту госпитализации в клинику составил 3,7 года, время от момента первых жалоб до госпитализации в СПбНИИФ (суммарная диагностическая и терапевтическая пауза) колебалось от 3 месяцев до 2,5 лет, средняя длительность терапевтической паузы (время лечения на местах при

уже установленном спондилите) составила 10 месяцев.

В структуре БЦЖ-спондилитов преобладали поражения нижнегрудного и поясничного отделов (рисунок 2) при среднем числе пораженных позвонков = 1,9: моновертебральное поражение имело место в 6 наблюдениях, контактное - в 4, лишь у 1 пациента выявлена деструкция трех позвонков.

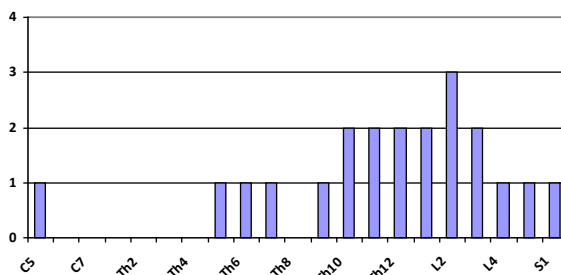


Рисунок 2. Структура распределения пораженных сегментов по уровням позвоночника (среднее число пораженных позвонков = 1,9/пациент).

В ортопедическом статусе осложнения в виде локальной кифотической деформации позвоночника имелись у 3 пациентов, у 6 детей (54,5%) ведущей клинической жалобой явился болевой синдром. Неврологические нарушения при поступлении в клинику отмечены в 7 случаях и классифицированы в соответствии со шкалой Frankel как тип D – в 6 и тип С - в 1 случае.

У всех пациентов присутствовали клинические признаки хронической интоксикации - анорексия, ночная потливость, лихорадка и потеря веса.

Всем пациентам выполнена стандартная рентгенография позвоночника в 2-х проекциях, 9 больным – КТ позвоночника и грудной клетки, 10 - МРТ. Специфических внутригрудных процессов не выявлено ни в одном случае.

По данным гематологических показателей воспалительный синдром имел место в 9/11 случаев, в т.ч. увеличение СОЭ > 15мм – у 7 детей, повышение числа лейкоцитов (больше 10×10^6) - у 2.

При стандартной туберкулинодиагностике по данным РМ2ТЕ гиперергия ($p > 15$ мм) у 4 из 11 пациентов. Характерно, что из 9 пациентов, которым был поставлен Диаскинтест, в 1 наблюдении имел место положительный результат ($p > 4$ мм). Показатель ИФА оказался выше 0,26 в 3 из 11 случаев.

Особенности клинико-лучевых проявлений заболевания представлены на рисунках 3 и 4 (показатели носят условный характер, см. раздел "Ограничение достоверности данных" и данные табл. 1)

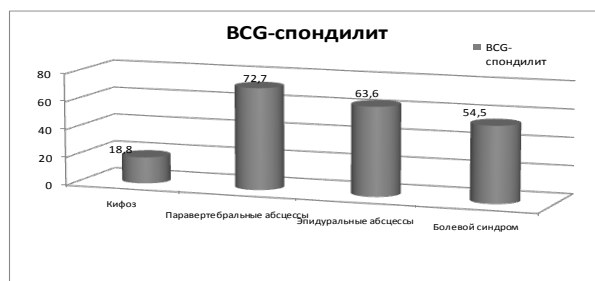


Рисунок 3. Частота встречаемости некоторых клинико-лучевых признаков при BCG-спондилитах

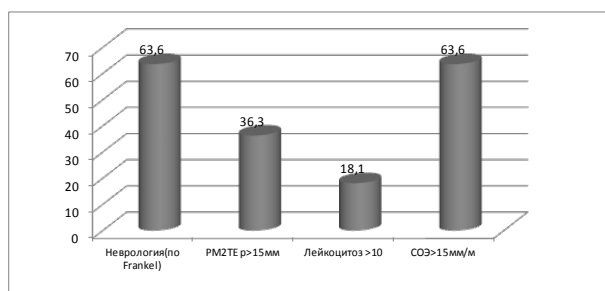


Рисунок 4. Частота встречаемости некоторых клинических и лабораторных показателей при BCG-спондилитах

Особенности лучевых изображений BCG- спондилита, выявленного у ребенка 6 лет (Таблица 1, № 8) представлены на рисунке 5.

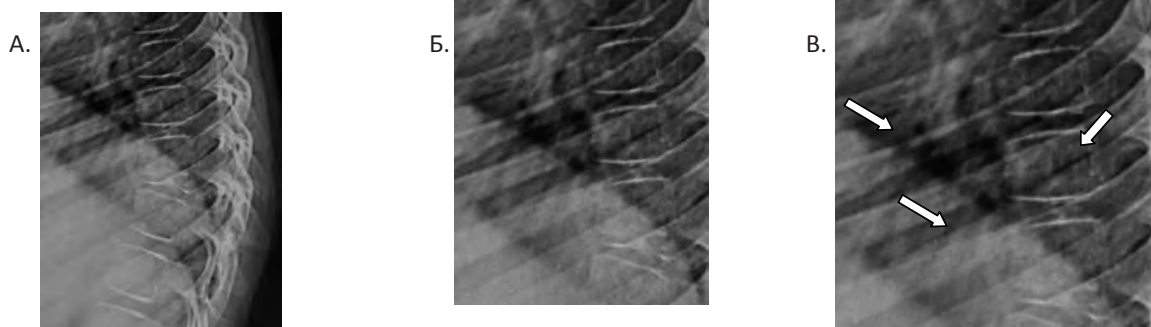


Рисунок 5. Лучевые проявления БЦЖ-спондилита Th10 у ребенка 6 лет .

Рентгенологические (а) и КТ (б) изменения позвонка Th10, соответствуют синдрому Кальве, однако следует обратить внимание на нечеткость нижнего контура позвонка Th9, что нехарактерно для асептического некроза тела позвонка. На аксиальной МРТ (в) четко визуализируются перивертебральные и эпидуральный абсцессы (обозначены стрелками). При операции помимо тотального разрушения тела Th10 выявлена контактная деструкция тел Th9 и Th11.

Таким образом, принципиальными особенностями исследуемой группы явились:

- редкость выявления кифотической деформации, очевидно, обусловленная преимущественно ограниченной протяженностью деструкции,

- умеренность неврологических нарушений (в медицинской литературе подробно описаны типичные клиничко-лучевые проявления туберкулезного спондилита у детей - распространенность деструкции (поражение 3 и более позвонков) и высокая (до 40%) частота неврологических осложнений, в т.ч. до 25% - тяжелых моторных нарушений). Нельзя также не отметить и такие особенности, выявленные в анализируемой группе:

- достаточно высокая частота общих воспалительных реакций - 9/11 больных имели высокие показатели СОЭ и число лейкоцитов;
- наличие в 4 из 11 случаев гиперергических показателей РМ2ТЕ,
- наличие 3 из 11 наблюдений, в которых ИФА превышал диагностическое значение 0,26;
- положительный результат Диаскинтеста в 1 из 9 исследований.

Вывод

Вакцинный штамм микобактерий *M.bovis* BCG выделен из операционного материала у 11 из 204 детей, больных туберкулезным спондилитом, что соответствует 5,5% от числа оперированных в специализированной детской хирургической клинике СПбНИИФ детей с морфологическим подтверждением данной патологии.

Являясь вариантом осложнения противотуберкулезной вакцинации, БЦЖ- спондилит чаще всего не связан с первичным иммунодефицитным состоянием (его наличие доказано лишь в одном наблюдении).

Анатомо-лучевой особенностью БЦЖ-спондилитов является преимущественно ограниченная (моновертбральная или моносегментарная)

деструкция, что объясняет редкое появление деформации как одного из первых и/или ведущего клинического симптома заболевания.

В изученной серии неврологические осложнения редко достигали тяжелой степени тяжести (1 из 11 наблюдений), что может быть как особенностью патологии, так и объясняться ограниченным числом наблюдений.

По-видимому, именно относительная "умеренность" клинических и лучевых проявлений BCG-спондилитов объясняет неоправданно большую длительность диагностической и терапевтической паузы при данных заболеваниях.

P.S. Авторы в полной мере понимают ограничения достоверности выводов, сделанных в рамках выбранного дизайна исследования. Тем не менее, считаем возможным опубликовать полученные результаты не только в силу уникальности предмета изучения, но и рассматривая их как основу для продолжения исследования.

Список литературы

1. Хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза/ Под ред. Ю.Н.Левашева и А.Ю. Мушкина.- СПб, 2008 - 226 с.
2. Малярова Е.Ю., Галкина Е.В., Мушкин А.Ю., Коваленко К.Н., Кондратенко Е.В., Ватутина В.В. Генерализованные микобактериальные процессы с поражением скелета при первичных иммунодефицитах// Туберкулез у детей о подростков.- Сб. материалов науч.-практ. конф. РАМН и ЦНИИТ.- М., 2009.- с. 191 - 195.
3. Мушкин А.Ю., Малярова Е.Ю., Маламашин Д.Б., Оттен Т.Ф., Соловьева Н.С. 14-летний мониторинг бактериологической верификации туберкулеза костей и суставов у детей// Медицинский альянс.-2013.-№2.- С.49-52
4. Приложение №5 к Приказу №109 Минздрава РФ от 23 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».