

УДК 616.24-002.5-078-053.2

# Особенности диагностики и лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у ребенка раннего возраста (клинический случай)

Н.В. Корнева<sup>1</sup>, Ю.Э. Овчинникова<sup>1</sup>, Л.А. Буцацкая<sup>1</sup>, Д.А. Маркушина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России;

<sup>2</sup> ГКУЗ Ленинградской области «Областная туберкулезная больница в городе Выборге»

## Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis in a young child (clinical case)

N.V. Korneva<sup>1</sup>, Yu.E'. Ovchinnikova<sup>1</sup>, L.A. Buchatskaya<sup>1</sup>, D.A. Markushina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St.-Petersburg Research Institute for Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation;

<sup>2</sup> Leningrad Region «Regional TB Hospital in city Vyborg»

### Резюме

В статье представлен сложный случай диагностики осложненного течения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у ребенка 9 мес. Неблагополучные социальные условия и контакт с больным туберкулезом взрослым, а также отсутствие вакцинации БЦЖ при рождении явились факторами риска для возникновения заболевания. Проведение диагностического комплекса с включением современных иммунологических, лучевых и молекулярно-генетических методов позволило установить диагноз двустороннего туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов трахеобронхиальной и бронхопульмональной групп в фазе инфильтрации, осложненного бронхолегочным компонентом C<sub>1+2</sub>, C<sub>6</sub> левого легкого с бактериовыделением и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у ребенка раннего возраста при отсутствии данных о контакте и назначить адекватную терапию в соответствии с чувствительностью *M. tuberculosis*.

**Ключевые слова:** дети; диагностика; лекарственная устойчивость; противотуберкулезная терапия; туберкулез.

### Summary

The article presents a difficult clinical case of complicated multidrug resistance TB in a 9 months child. Dysfunctional social conditions and contact with adult TB patients, as well as the absence of BCG vaccination at birth were risk factors for the disease. Conducting a diagnostic complex with the inclusion of modern immunology, radiation and molecular genetic techniques allowed to diagnose in a timely manner on both sides tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in tracheobronchial and bronchopulmonary groups complicated bronchopulmonary component C<sub>1+2</sub>, C<sub>6</sub> left lung without information about contact and prescribe appropriate therapy in accordance with the sensitivity of *M. tuberculosis*.

**Keywords:** children; diagnostics; drug resistance; tuberculosis; TB therapy.

Неблагоприятная эпидемическая обстановка обусловлена ростом числа бактериовыделителей *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) как среди взрослых, так и среди детей. Удельный вес больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ увеличился практически в 3 раза за последние несколько лет, с 15,4% в 2009 г. до 40,0% в 2013 г. [1], что создает сохраняющийся резервуар туберкулезной инфекции.

Особой группой риска являются дети из семей с низким социальным уровнем, где родственники переносят тяжелые формы туберкулеза с бактериовыделением, что приводит к развитию заболевания в 80% случаев, протекающего с высоким риском генерализованных форм туберкулеза (39,0%) [2, 3]. Более чем в 50% случаев пациенты, заболевшие туберкулезом, имеют семейный контакт, причем нередко двойной [4, 5]. Однако достаточно часто выявление контакта происходит после обнаружения заболевания у ребенка.

Применяемая в качестве скринингового метода в условиях общей лечебной сети проба Манту с 2 ТЕ не позволяет определить истинный уровень специфической сенсибилизации, особенно у детей первых трех лет, что приводит к позднему направлению детей в противотуберкулезные учреждения [6]. Как правило, в этом возрасте дети направляются к фтизиатру в связи с появлением жалоб, то есть несвоевременно [7].

Применение надежных методов определения истинной активности туберкулезной инфекции в условиях общей лечебной сети, которые позволят своевременно оценить состояние ребенка, инфицированного *M. tuberculosis*, обеспечить качественное обследование и в последующем адекватное лечение, является необходимым в условиях неблагоприятной ситуации по туберкулезу [8, 1, 9].

У детей, больных туберкулезом из семейного очага инфекции, в 63,1% случаев преобладает близкород-

ственный контакт с бактериовыделителем, при этом в 61,1% случаев у бактериовыделителей установлена множественная лекарственная устойчивость, что предполагает развитие лекарственно-устойчивого (ЛУ) туберкулеза у детей, находящихся в контакте [2, 10].

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза является одной из причин снижения эффективности лечения туберкулеза у детей из контакта с больными МЛУ/ШЛУ-туберкулезом, который имеет место в 60% случаев среди заболевших туберкулезом детей [5, 1]. Ввиду особенностей течения специфического процесса у детей число бактериовыделителей среди них относительно невелико, однако доля детей, выделяющих *M. tuberculosis* с МЛУ, достаточно высока — 22,5% [3, 1].

Трудности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у детей обусловлены ограничением применения в педиатрической практике большинства препаратов резервного ряда из-за высокой частоты развития побочных реакций [4].

Ребенок из семейного контакта требует проведения качественного обследования в условиях стационара с включением МСКТ и МСКТ-ангиографии и назначения адекватной терапии в зависимости от формы заболевания, сроков бактериовыделения родственника и учета резистограммы выделенной МБТ [5, 1].

Ребенок М., 9 мес., жительница г. Выборга Ленинградской области. Поступила в областную туберкулезную больницу г. Выборга 04.07.13 с диагнозом туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов трахеобронхиальной и бронхопальмональной групп с двух сторон в фазе инфильтрации, осложненного бронхолегочным компонентом  $C_{1+2}$ ,  $C_6$  левого легкого. МБТ(+) МЛУ определено методом ПЦР 04.07.13.

**Анамнез заболевания.** В мае 2013 г. у ребенка в возрасте 5 мес. при плановом обследовании у педиатра в детской поликлинике по месту жительства в клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз ( $30 \times 10^9/\text{л}$ ). При выполнении обзорной рентгенограммы органов грудной клетки (рис. 1) в верхнем средостении обнаружено объемное образование, что послужило поводом для направления ребенка на обследование в хирургическое отделение детской областной клинической больницы с подозрением на новообразование средостения (диагноз поступления: новообразование средостения? тимома?).

В ходе обследования была выполнена мультисрезовая компьютерная томография с ангиографией (04.06.2013) (рис. 2), где визуализировались инфильтративно-некротические изменения легочной ткани в  $C_{1+2}$  и  $C_6$  левого легкого, тесно прилежащие к средостению, а также конгломераты увеличенных внутригрудных лимфатических узлов трахеобронхиальной и

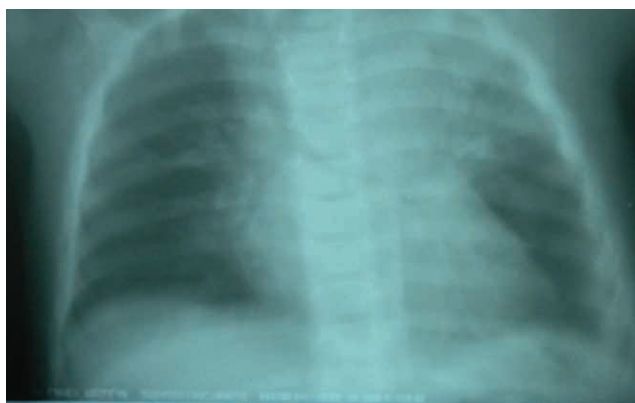
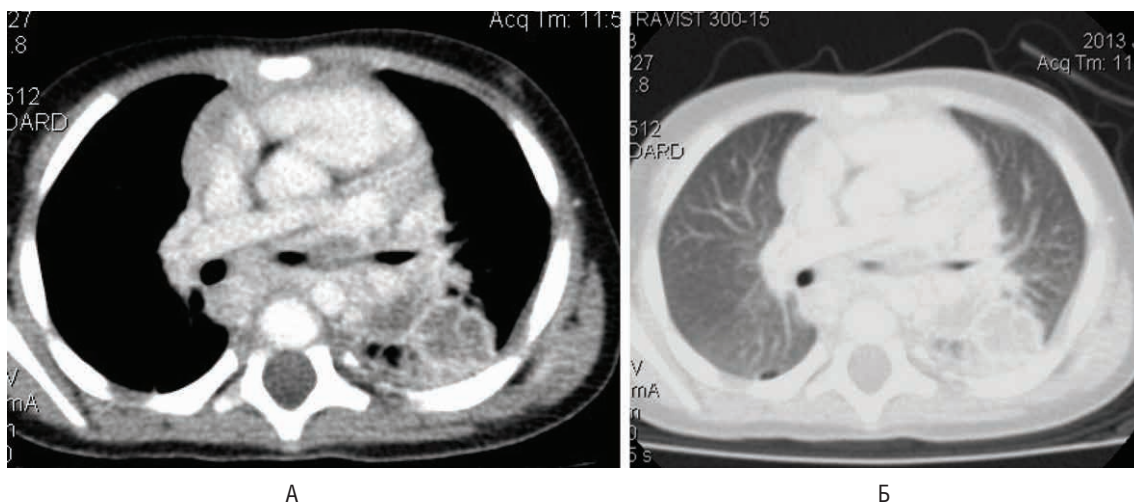


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма грудной клетки ребенка (М.) 9 мес. при обследовании в поликлинике



**Рис. 2.** МСКТ с ангиографией пациентки М. 9 мес. при поступлении (04.06.13.):

А — мягкотканное окно. Конгломераты увеличенных внутригрудных лимфатических узлов трахеобронхиальной и бронхопьюльмональной групп с двух сторон с участками некроза в центре; Б — легочное окно. В С<sub>6</sub> левого легкого — инфильтративно-некротические изменения

бронхопьюльмональной групп с двух сторон с участками некроза в центре.

В препарате (фрагмент ткани легкого), полученном при биопсии образования (14.06.2013), выявлены эпителиоидно-клеточные гранулемы с мелкими фокусами некроза в центре, а также многоядерные гигантские клетки Пирогова–Лангханса. При фибробронхоскопии (02.07.2013) визуализировались двусторонний катаральный эндобронхит II степени со скудной слизистой гиперсекрецией; циркулярное сужение устья верхнедолевого бронха справа II степени; сужение верхнедолевого бронха слева III степени; деформация устья шестого сегментарного бронха справа. В промывных водах бронхов, взятых при фибробронхоскопии, была выявлена ДНК *M. tuberculosis*, устойчивая к рифампицину, что послужило поводом для консультации ребенка фтизиатром областного противотуберкулезного диспансера с последующей госпитализацией в специализированный стационар.

**Анамнез жизни.** Девочка из социально неблагополучной семьи. Рождена от первой беременности, срочные роды. Масса тела при рождении — 2990 г, рост — 49 см, оценка по шкале Апгар — 4/7 баллов. Мать ребенка — с ВИЧ-инфекцией, по поводу чего ребенок с рождения наблюдается инфекционистом. Получила профилактический курс антиретровирусной терапии препаратами: вирамун в дозе 0,2 мг/кг однократно; эпивир в дозе 0,2 мг/кг 2 раза в день, 7 дней; ретровир — 0,2 мг/кг 4 раза в день, 1 мес.

**Фтизиатрический анамнез.** БЦЖ не вакцинирована.

При поступлении в детское отделение областной туберкулезной больницы у ребенка был выражен

интоксикационный синдром (бледность кожных покровов, периорбитальный цианоз, снижение тургора мягких тканей и мышечного тонуса, периферическая полиадаения), а также наблюдалось отставание в физическом [вес 7400 г (1-й коридор), рост 70 см (1-й коридор), окружность груди 44 см (1-й коридор)] и психомоторном развитии (сидит, ползает мало, не ходит, говорит отдельные слоги). При объективном осмотре: в легких жесткое дыхание с частотой 25 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 130 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Стул и мочеиспускание в норме.

#### Результаты лабораторных методов

Кожные пробы (08.07.2013): положительный результат пробы с Диаскинтестом (реакция 11 мм) и высокая чувствительность по пробе Манту 2 ТЕ (реакция 16 мм), что свидетельствовало о высокой активности туберкулезной инфекции в организме ребенка.

Клинический анализ крови (08.07.13): эритроциты —  $4,8 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобин — 101 г/л; лимфоциты —  $20,4 \times 10^9/л$ ; СОЭ — 25 мм/ч.

При трехкратном исследовании мочи на *M. tuberculosis* методом посева, а также на кислотоустойчивые микобактерии методом микроскопии получены отрицательные результаты.

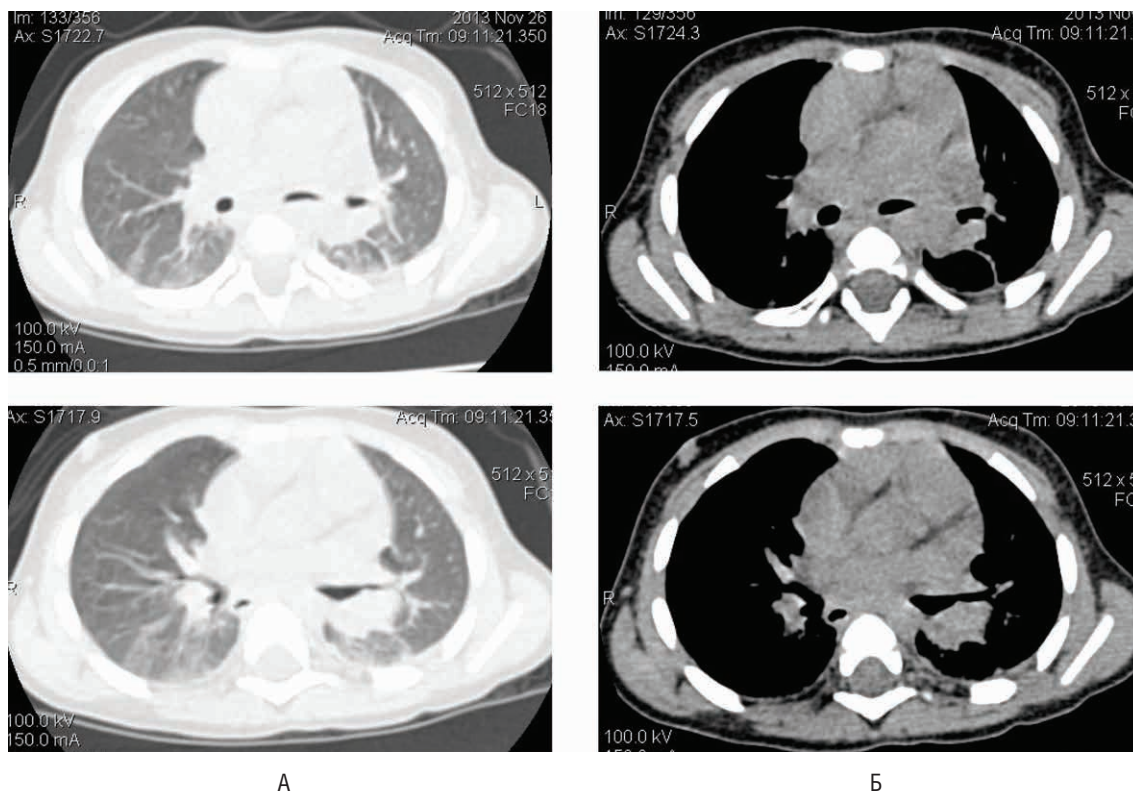
В анализе крови методом иммуноферментного анализа (19.07.2013) определялся диагностический титр антител к *M. tuberculosis*.

Получен положительный результат посева промывных вод бронхов на *M. tuberculosis* от 22.08.2013 с лекарственной устойчивостью к изониазиду в стандартной дозировке (10 мг/кг), рифампицину, стрептомицину, канамицину.

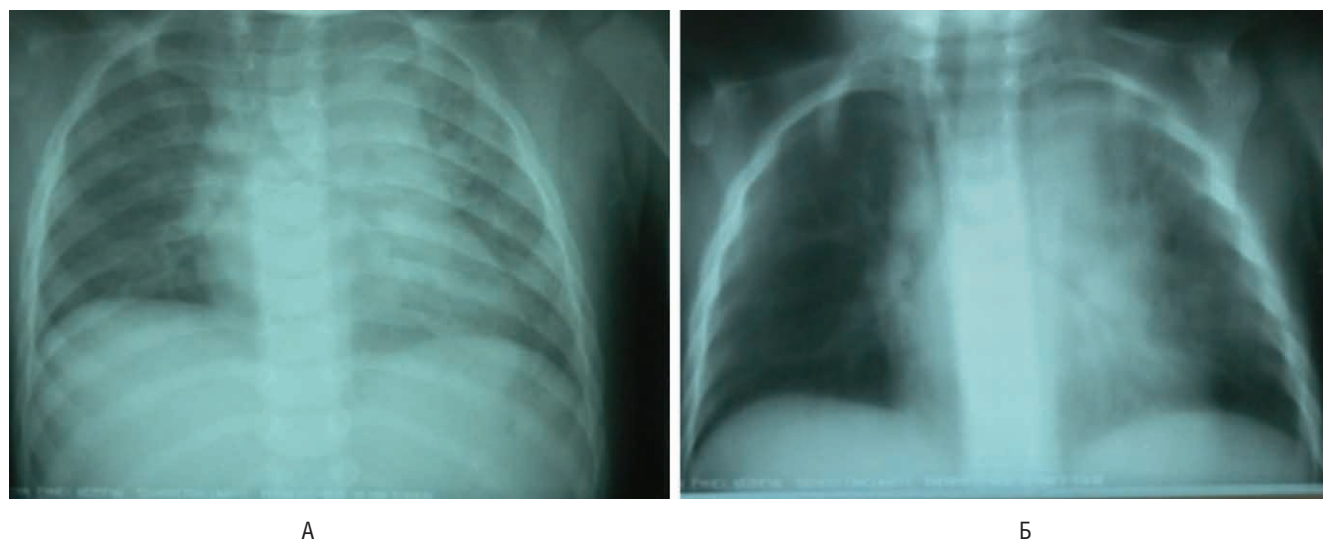
После получения данных о бактериовыделении с лекарственной устойчивостью фтизиатр запросил сведения о возможном контакте в квартире, где проживал ребенок. Было выяснено, что бабушка сожительствует с больным туберкулезом из мест лишения

свободы, у которого методом посева на жидких средах (Bactec) от 10.09.2013 выделена культура *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью.

На основании анамнеза, объективного состояния, данных лабораторных и лучевых методов обследо-



**Рис. 4.** МСКТ грудной клетки пациентки М. через 4 мес. от начала противотуберкулезной терапии (26.11.13): А — легочное окно. Рассасывание инфильтративных изменений в легочной ткани; Б — мягкотканое окно. Уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов



**Рис. 3.** Обзорная рентгенограмма грудной клетки больной М. через 2 мес. от начала химиотерапии

ния ребенку поставлен диагноз туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов паратрахеальной группы с двух сторон в фазе инфильтрации, МБТ(+) МЛУ определено методом посева от 22.08.13.

В стационаре девочка начала получать основной курс противотуберкулезной терапии с 06.07.2013 с учетом распространенности процесса, лекарственной устойчивости и переносимости препаратов. Интенсивная фаза лечения проводилась четырьмя противотуберкулезными препаратами.

Через 2 мес. (12.09.13) на фоне терапии была получена умеренная положительная клиническая динамика. На обзорной рентгенограмме грудной клетки отмечают умеренная динамика в виде улучшения

структуры легочной ткани и тенденция к уменьшению размеров внутригрудных лимфатических узлов (рис. 3).

После коррекции химиотерапии в комплексе патогенетической терапии с 10.10.2013 по 26.11.2013 ребенок получал преднизолон в дозировке 0,5 мг/кг/сут.

Ребенок прибавил в весе, снизились симптомы интоксикации, он начал развиваться по возрасту. При контрольном обследовании через 4 мес. терапии по результатам МСКТ грудной клетки (рис. 4) продолжается положительная динамика в виде уменьшения размеров внутригрудных лимфатических узлов и рассасывания инфильтративных изменений в легочной ткани.



Рис. 5. Обзорная рентгенограмма грудной клетки ребенка М. через 9 (А) и 12 (Б) мес. от начала химиотерапии

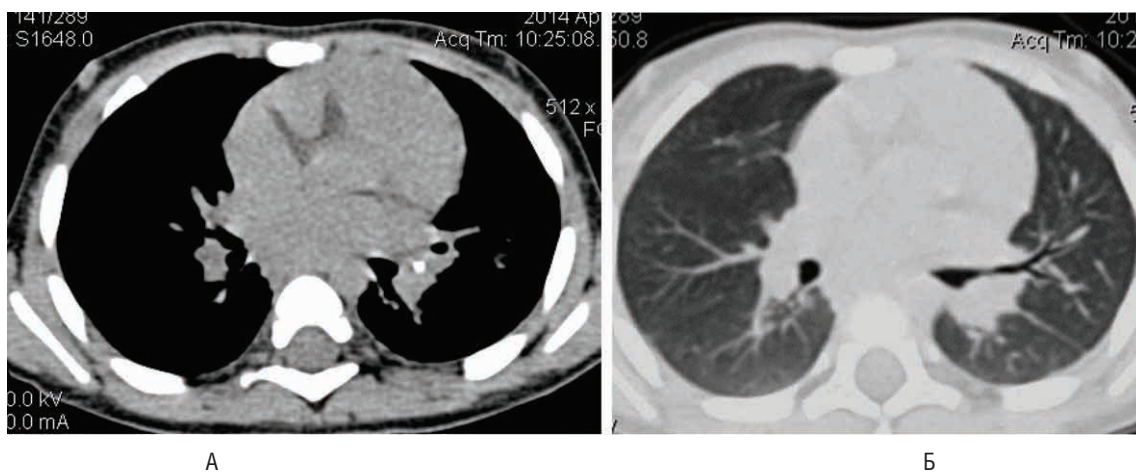


Рис. 7. МСКТ пациентки М. через 12 мес. противотуберкулезной терапии:

А — мягкотканное окно. Отложение кальция в бронхопульмональной группе лимфатических узлов слева; Б — легочное окно. Рассасывание инфильтративных изменений в  $S_{1+2}$  и  $S_6$  левого легкого

Через 9 и 12 мес. химиотерапии сохраняется положительная клинико-рентгенологическая динамика. По обзорной рентгенограмме грудной клетки (рис. 5) можно говорить о практически полной нормализации структуры корней и легочной ткани.

При контрольном обследовании в июле 2014 г., на сроке терапии 12 мес., у ребенка получена положительная клиническая, лабораторная и рентгенологическая динамика. Клинически — отмечены прибавка массы тела (+3,4 кг), купирование симптомов интоксикации, нормализация размеров периферических лимфатических узлов. Физическое и психоэмоциональное развитие полностью соответствовало возрасту.

По результатам лабораторных исследований отмечалось снижение активности туберкулезной инфекции по данным пробы Манту 2 ТЕ (реакция 8 мм) и Диаскинтеста (реакция 6 мм), нормализация показателей крови (эритроциты —  $4,7 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобин — 130 г/л; лимфоциты —  $8,9 \times 10^9/л$ ; СОЭ — 5 мм/ч).

При контрольной МСКТ (28.05.2014) выявлены уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов трахеобронхиальной и бронхопальмональной групп с массивным отложением кальция, положитель-

ная динамика рассасывания инфильтрации в легочной ткани (рис. 7).

## Заключение

Представленный клинический случай является довольно редким примером туберкулеза с бактериовыделением МБТ МЛУ у ребенка 9 мес., который был выявлен и диагностирован в течение первого года жизни. Неблагополучные социальные условия и контакт с больным туберкулезом взрослым являются значимыми факторами риска для возникновения заболевания у детей, требующими обязательного наблюдения таких пациентов с проведением профилактических мероприятий. Однако отсутствие сведений о контакте не позволяет наблюдать детей в раннем возрасте и часто своевременно выявить туберкулез. Положительные результаты лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у ребенка достигнуты на фоне своевременной адекватной терапии с учетом лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* и удовлетворительной переносимости противотуберкулезных препаратов.

## Список литературы

1. Старшинова А.А. Диагностика туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов парааортальной группы (малая форма): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2005. — 27 с.
2. Старшинова А.А., Павлова М.В., Довгалюк И.Ф. Влияние факторов риска на развитие и течение туберкулезной инфекции у детей из семейного контакта в современной социально-эпидемической ситуации // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — Т. 87, № 6. — С. 34–39.
3. Довгалюк И.Ф., Корнева Н.В. Клинико-эпидемические особенности туберкулеза у детей Северо-Запада Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 3. — С. 12–16.
4. Овчинникова Ю.Э., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Оптимизация режимов химиотерапии при первичном туберкулезе органов дыхания у детей // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — Т. 86, № 1. — С. 36–39.
5. Ванюков А.Л., Мордык А.В., Цыганкова Е.А. Социально-эпидемиологические и клинические особенности туберкулеза у детей раннего возраста // Сибирское мед. обозрение. — 2012. — Т. 73, № 1. — С. 70–73.
6. Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Зубарева С.В. Возможности применения Диаскинтеста® в практической работе врача-педиатра // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. — 2013. — Т. 92, № 1. — С. 65–68.
7. Корнева Н.В., Старшинова А.А., Вербинская В.В., Нергачева В.В. Информативность Диаскинтеста® и пробы Манту 2 ТЕ при обследовании детей в условиях противотуберкулезного диспансера города Санкт-Петербурга // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. — 2012. — Т. 91, № 6. — С. 157–158.

8. Ефремова С.Н., Довгалюк И.Ф., Сахарова И.Я. Оценка уровня специфической сенсибилизации организма ребенка и других показателей иммунитета у детей в период лечения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов // Туберкулез и болезни легких. — 2007. — Т. 84, № 12. — С. 22–25.
9. Аксенова В.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей и подростков в России к началу 21 века // Вестник Росздравнадзора. — 2013. — № 3. — С. 19–23.
10. Старшинова А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика): дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2013. — 200 с.
11. Яблонский П.К., Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Якунова О.А. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей // Медицинская иммунология. — 2013. — Т. 15, № 1. — С. 37–44.
12. Туберкулез в Российской Федерации 2011: аналитич. обзор статистич. показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. — М.: Триада, 2013. — 223 с.

## Bibliography

1. Starshinova A.A. Diagnostika tuberkuleza vnutrigrudny'x limfaticeskix uzlov paraaortal'noj gruppy' (malaya forma): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. — SPb., 2005. — 27 s.
2. Starshinova A.A., Pavlova M.V., Dovgaljuk I.F. Vliyaniye faktorov riska na razvitiye i techeniye tuberkuleznoj infekcii u detey iz semejnogo kontakta v sovremennoj social'no-epidemich-

- eskoj situacii // Tuberkulez i bolezni legkix. — 2010. — T. 87, № 6. — S. 34–39.
3. *Dovgalyuk I.F., Korneva N.V.* Kliniko-e'pidemicheskie osobennosti tuberkuleza u detej Severo-Zapada Rossijskoj Federacii // Tuberkulez i bolezni legkix. — 2011. — № 3. — S. 12–16.
  4. *Ovchinnikova Yu.E., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F.* Optimizacija rezhimov ximioterapii pri pervichnom tuberkuleze organov dy'xaniya u detej // Tuberkulez i bolezni legkix. — 2009. — T. 86, № 1. — S. 36–39.
  5. *Vanyukov A.L., Mordyk A.V., Cygankova E.A.* Social'no-e'pidemiologicheskie i klinicheskie osobennosti tuberkuleza u detej rannego vozrasta // Sibirskoe med. obozrenie. — 2012. — T. 73, № 1. — S. 70–73.
  6. *Dovgalyuk I.F., Starshinova A.A., Zubareva S.V.* Vozmozhnosti primeneniya Diaskintesta® v prakticheskoj rabote vracha-pediatra // Pediatriya. Zhurn. im. G.N. Speranskogo. — 2013. — T. 92, № 1. — S. 65–68.
  7. *Korneva N.V., Starshinova A. A., Verbinskaya V.V., Nergacheva V.V.* Informativnost' Diaskintesta® i proby' Mantu 2 TE pri obsledovanii detej v usloviyax protivotuberkuleznogo dispensera goroda Sankt-Peterburga // Pediatriya. Zhurn. im. G.N. Speranskogo. — 2012. — T. 91, № 6. — S. 157–158.
  8. *Efremova S.N., Dovgalyuk I.F., Saxarova I.Ya.* Ocenka urovnya specificheskoj sensibilizacii organizma rebenka i drugix pokazatelej immuniteta u detej v period lecheniya tuberkuleza vnutrigrudny'x limfaticeskix uzlov // Tuberkulez i bolezni legkix. — 2007. — T. 84, № 12. — S. 22–25.
  9. *Aksenova V.A., Sevost'janova T.A., Klevno N.I.* Tuberkulez u detej i podrostkov v Rossii k nachalu 21 veka // Vestnik Roszdraznadzora. — 2013. — № 3. — S. 19–23.
  10. *Starshinova A.A.* Tuberkulez u detej iz semejnogo ochaga infekcii (diagnostika, klinicheskoe techenie i profilaktika): dis... d-ra med. nauk. — SPb., 2013. — 200 s.
  11. *Yablonskij P.K., Dovgaljuk I.F., Starshinova A.A., Jakunova O.A.* Znachenie sovremenny'x immunologicheskix testov v diagnostike tuberkuleza u detej // Medicinskaya immunologiya. — 2013. — T. 15, № 1. — S. 37–44.
  12. Tuberkulez v Rossijskoj Federacii 2011: analitich. obzor statistich. pokazatelej, ispol'zuemy'x v Rossijskoj Federacii i v mire. — M.: Triada, 2013. — 223 c.



# Диаскинтест®



## ТЕСТ, КОТОРОМУ ДОВЕРЯЮТ

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ  
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

[www.diaskintest.ru](http://www.diaskintest.ru)

### ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН

Положительная реакция наблюдается у 98–100% больных активным туберкулезом и у лиц с высоким риском его развития ( $p < 0,05$ )\*.

### ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН

Специфичность теста составляет 90–100% ( $p < 0,05$ )\*.

**Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.**

\* Статья «Клинические исследования нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза». Коллектив авторов. Проблемы туберкулеза. 2009, №2, с. 1–8.

На правах некоммерческой рекламы

ЗАО «ГЕНЕРИУМ», 123317, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10  
тел./факс +7 (495) 988-47-94