

Особенности туберкулеза внелегочных локализаций в зависимости от наличия или отсутствия подтверждения диагноза у детей за 15-летний период наблюдения

Н.И. Поркулевич, А.В. Мордык

Омский государственный медицинский университет

Features of extrapulmonary tuberculosis localization depending on the presence or absence of confirmation of the diagnosis in children over a 15-year observation period

N. Porkulevich, A. Mordyk

Omsk State Medical University

© Н.И. Поркулевич, А.В. Мордык, 2019 г.

Резюме

На территории Омского региона, как и в Российской Федерации в целом, отмечается стойкая тенденция к снижению заболеваемости внелегочным туберкулезом. **Цель исследования:** изучить анамнестические, эпидемиологические и клинические особенности детей с диагнозом «внелегочный туберкулез», установленным по «типичным» клиничко-рентгенологическим проявлениям или доказанным бактериологически или гистологически. **Материалы и методы исследования.** Проведено ретроспективное исследование данных 118 детей в возрасте 0–14 лет в период 2001–2015 гг., зарегистрированных как «туберкулез внелегочной локализации» с поражением легких или без него. В 1-ю группу вошли 49 больных с «типичной» клиничко-рентгенологической картиной туберкулеза, во 2-ю группу — 69 пациентов с внелегочным специфическим процессом, верифицированным бактериологически и/или с помощью молекулярно-генетических методов или гистологии. Различия между группами определялись с использованием критерия χ^2 Пирсона, критерия $p < 0,05$. **Результаты.** Установлена сложность подтверждения диагноза

внелегочного туберкулеза в детском возрасте, наличие сопутствующей патологии в анамнезе (94,2%; $p < 0,05$), доступность очага поражения для бактериологического или гистологического исследования (моча, гной, пунктат) повышают вероятность верификации диагноза.

Ключевые слова: туберкулез, внелегочный туберкулез, генерализованный туберкулез, подтвержденный диагноз, дети

Summary

On the territory of the Omsk region, as in the Russian Federation, there is a persistent trend towards a decrease in the incidence of extrapulmonary tuberculosis. **Objective:** to study the anamnestic, epidemiological and clinical features of children with a diagnosis of extrapulmonary tuberculosis, established according to “typical” clinical and radiological manifestations or proven bacteriologically or histologically. **Materials and methods.** A retrospective study of 118 children aged 0–14 years from 2001–2015 registered as “extrapulmonary tuberculosis” with or without lung lesions was conducted. Group 1 consisted of 49 patients with a

“typical” clinical x-ray picture of tuberculosis, a group of 2–69 cases, with extrapulmonary specific process, verified bacteriologically and / or using molecular genetic methods or histology. Differences between groups were determined using Pearson χ^2 test, p test <0,05. **Results.** The difficulty of confirming the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in childhood has been established;

the presence of comorbidities in history (94.2%, p<0.05), the availability of the lesion for bacteriological or histological examination (urine, pus, punctate) increases the likelihood of a diagnosis verification.

Keywords: tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, generalized tuberculosis, confirmed diagnosis, children

Введение

В Омском регионе, как и на территории Российской Федерации, отмечается стойкая тенденция к снижению заболеваемости всеми формами туберкулеза, в том числе и внеторакальным [1, 2]. Внелегочный туберкулез, зачастую скрывающийся под масками различных заболеваний, остается трудным для диагностики и лечения в детском возрасте, что отражается в учете случаев заболевания [3]. Эти трудности включают отсутствие хороших диагностических инструментов для использования у детей; микроскопия мазков менее чувствительна, чем культура, и требует образцов мокроты, которые дети не могут самостоятельно собрать, особенно в возрасте до пяти лет, а более сложные методы диагностики, такие как забор промывных вод желудка, компьютерная томография или Xpert® MTB/RIF, доступны только в городских центрах (если вообще доступны); кроме того, медицинский персонал может быть недостаточно подготовлен [4].

В нашей стране разработаны и внедрены Клинические рекомендации только для костно-суставной формы в детском возрасте, где освещена современная концепция диагностики туберкулеза и формулирования диагноза: «установленный» (при отсутствии бактериологических данных за специфический процесс) или «доказанный» туберкулез [5]. В случаях внеторакальных локализаций туберкулеза (костно-суставная форма, туберкулез глаза) могут существовать технические сложности в получении материала для бактериологического исследования, при этом средний уровень культурального подтверждения диагноза колеблется в пределах 23–28% [6]. По технологии Xpert® MTB/RIF для костно-суставного туберкулеза у детей, рассчитанная относительно положительной культуры или гистологической картины в качестве эталонного стандарта, составила: чувствительность 73,9%, специфичность 100% [7]. Изучение факторов, влияющих на уровень верификации диагноза, на сегодняшний день считается актуальной фтизиатрической проблемой.

Цель исследования

Проанализировать анамнестические, эпидемиологические и клинические данные детей с диагно-

зом «внелегочный туберкулез», установленным на основании типичных клинко-рентгенологических проявлений или доказанным бактериологически и/или молекулярно-генетически или гистологическим методом.

Материалы и методы исследования

В ретроспективное исследование за период с 2001 по 2015 г. включены 118 историй болезней детей Омской области в возрасте 0–14 лет, пролечившихся в БУЗОО «Специализированная детская туберкулезная клиническая больница» по поводу *зарегистрированного* специфического заболевания внелегочной локализации с поражением легких или без него. В зависимости от бактериологического подтверждения диагноза дети разделены на группы. В 1-ю группу включены 49 случаев туберкулеза с «типичной» клинко-рентгенологической картиной; во 2-ю — 69 случаев туберкулеза, верифицированного бактериологическими и/или молекулярно-генетическими методами, а также имеющих гистологическое подтверждение специфического процесса. 31 ребенок (44,9%) имел бактериоскопическое подтверждение диагноза, у 22 (31,9%) детей возбудитель выделен методом посева, у 4 (4,4%) детей обнаружена ДНК микобактерий туберкулеза в исследуемом материале (из них у одного диагноз подтвержден также бактериологически); одновременно с бактериологическим подтверждением морфологическая картина специфического процесса в исследуемом материале выявлена у 6 (8,7%) больных. В остальных 17 (24,6%) случаях диагноз верифицирован только на основании гистологической картины на основании обнаружения типичной гранулемы с казеозным некрозом.

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация информации осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2013. Статистический анализ проводился с использованием программы Biostat 2009. Различия между группами определялись с использованием критерия χ^2 Пирсона, нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась при значении критерия p<0,05.

Результаты исследования

Распределение пациентов по возрасту в сравниваемых группах представлено в табл. 1: доля детей раннего возраста соответственно составила 18,4 и 23,2%, число дошкольников — 16,3 и 11,6%, детей младшего школьного возраста было большинство, соответственно 36,7 и 39,1%, а пациентов в возрасте 12–14 лет — 28,6 и 26,1% ($\chi^2=0,896$; $p=0,827$). В обеих группах внелегочными формами туберкулеза чаще заболели девочки — до 71% случаев ($\chi^2=0,788$; $p=0,375$). Число сельских жителей достоверно преобладало (вдвое) среди лиц с установленным диагнозом внелегочного процесса ($\chi^2=8,397$; $p=0,004$).

Изолированные формы внелегочного туберкулеза (ИВЛТ) зарегистрированы в группах в 18 и 28 случаях (36,7 и 40,6% соответственно), при этом туберкулез мочевой системы выявлен у 10 и 20 пациентов (55,5 и 71,4%; $\chi^2=1,112$; $p=0,292$), костно-суставной — у 4 и 6 (соответственно 22,2 и 21,4%; $\chi^2=0,054$; $p=0,816$), туберкулез периферических лимфатических узлов — у 2 пациентов каждой группы (11,1 и 7,1%; $\chi^2=0,005$; $p=0,945$), а абдоминальный туберкулез встретился только у 2 (11,1%) заболевших из 1-й группы ($\chi^2=1,129$; $p=0,288$).

В свою очередь, генерализованный туберкулез (ГТ) имел место у 31 ребенка 1-й группы и 41 ребенка 2-й группы (63,3 и 59,4% соответственно) ($\chi^2=0,178$; $p=0,674$). Клинические формы генерализованного туберкулеза в сравниваемых группах представлены сочетанием ВЛТ и специфического поражения легких у 25 и 39 больных в группах (80,6 и 95,1% от числа больных ГТ) ($\chi^2=0,349$; $p=0,555$). Диссеминированный туберкулез выявлен в 4 (12,9%) случаях среди пациентов с установленным диагнозом ($\chi^2=5,830$; $p=0,016$), менингоэнцефалит — у 2 (6,5%) детей 1-й группы и 1 (2,4%) пациента 2-й группы ($\chi^2=0,801$; $p=0,371$),

врожденный туберкулез — в 1 наблюдении пациента из 2-й группы (2,4% от числа случаев ГТ) ($\chi^2=0,716$; $p=0,398$). Разнообразная сопутствующая патология достоверно чаще регистрировалась в группе пациентов с подтвержденным бактериологически внелегочным туберкулезом — соответственно в 81,6 и 94,2% случаев ($\chi^2=4,618$; $p=0,032$).

Результаты кожного ответа на пробы РМ2ТЕ и с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) представлены в табл. 2. У пациентов с установленным по клиничко-рентгенологическим данным заболеванием в 5 раз чаще регистрировали гиперергический результат по РМ2ТЕ, чем при подтвержденном (30,4 и 5,8% случаев соответственно, $\chi^2=412,690$; $p=0,001$). Характерно, что из 6 пациентов с отрицательными результатами АТР 5 человек относились к группе подтвержденного диагноза. В свою очередь, положительный результат пробы с АТР, как и РМ2ТЕ, также оказался выше в группе пациентов с установленным диагнозом — 75,0% против 61,1% ($\chi^2=0,120$; $p=0,729$).

Контакт с больным туберкулезом установлен у 16 (32,7%) и 23 (33,3%) детей сравниваемых групп ($\chi^2=0,006$; $p=0,939$), при этом возбудитель у источника инфекции выделен у 10 (62,5%) и 13 (56,5%) пациентов ($\chi^2=0,045$; $p=0,833$); у 4 больных каждой группы выявлена лекарственная устойчивость МБТ (соответственно 40,0% и 30,8%, $\chi^2=0,254$; $p=0,615$). В основном источником инфекции становились родители — в 5 (32,7%) и 11 (47,8%) наблюдениях ($\chi^2=0,805$; $p=0,370$) и/или другие родственники — 6 (37,5%) и 16 (69,6%) детей ($\chi^2=2,262$; $p=0,133$). Бытовой контакт в 8,5 раз чаще отмечался у больных с установленным диагнозом туберкулеза на основании клиничко-рентгенологических данных — 6 (37,5%) и 1 (4,4%) пациент ($\chi^2=5,984$; $p=0,015$), при этом 3 (18,8%) пациента 1-й группы проживали в очагах смерти от туберкулеза ($\chi^2=4,335$; $p=0,038$).

Таблица 1

Распределение детей с внелегочным туберкулезом в группах сравнения по возрасту, полу и месту проживания

Показатель		1-я группа (n=49)		2-я группа (n=69)		χ^2	p
		абс. число	%	абс. число	%		
Возраст	0–3 года	9	18,4	16	23,2	0,896	0,827
	4–6 лет	8	16,3	8	11,6		
	7–11 лет	18	36,7	27	39,1		
	12–14 лет	14	28,6	18	26,1		
Пол	Женский	31	63,3	49	71,0	0,788	0,375
	Мужской	18	36,7	20	29,0		
Место жительства	Село	31	63,3	25	36,2	8,397	0,004
	Город	18	36,7	44	63,8		

Результаты кожного ответа на иммунологические пробы среди детей с внелегочным туберкулезом в сравниваемых группах

Кожный ответ на иммунологические пробы	1-я группа (n=49)		2-я группа (n=69)		χ^2	p
	абс. число	%	абс. число	%		
Проба Манту с 2 ТЕ, из них:	46	93,9	69	100		
отрицательный	1	2,2	4	5,8	0,871	0,351
сомнительный	3	6,5	12	17,4	2,875	0,090
положительный	28	60,9	49	71,0	1,284	0,258
гиперергический	14	30,4	4	5,8	12,690	0,001
Проба с АТР, из них:	16	32,7	18	26,1	0,602	0,438
отрицательный	1	6,2	5	27,8	2,701	0,101
сомнительный	3	18,8	2	11,1	0,394	0,531
положительный, из них:	12	75,0	11	61,1	0,120	0,729
гиперергический	6	50,0	5	27,8	0,366	0,546

Основным местом выявления внелегочных форм специфического процесса остается стационар общего «нетуберкулезного» профиля — 26 (53,1%) и 42 (60,9%) случая, у трети пациентов (до 40,8%) внелегочный туберкулез выявлен в противотуберкулезном диспансере, при этом на достаточно низком уровне (до 6,1%) остается настороженность врачей поликлиники в отношении туберкулеза внелегочных локализаций ($\chi^2=0,749$; $p=0,688$) (табл. 3). Наиболее частая причина обращения к фтизиатру по поводу внелегочного туберкулеза — появление жалоб (48,9 и 55,1% случаев), по результатам иммунологических проб были направлены на консультацию соответственно 38,8 и 17,4% детей, при этом планомерная работа в группах высокого риска заболевания туберкулезом позволила диагностировать внелегочный процесс у 27,5% пациентов с доказанной нозологией ($\chi^2=8,863$; $p=0,032$).

Клинические проявления внеторакального туберкулеза в группах сравнения характеризовались различной симптоматикой:

- наиболее часто встречались интоксикационный синдром (31 и 46 пациентов — 63,3 и

66,7%), ($\chi^2=0,146$; $p=0,703$) и параспецифические реакции (31 и 48 больных — 63,3 и 69,6%) ($\chi^2=0,514$; $p=0,474$);

- бронхолегочные жалобы выявлены у каждого пятого больного 1-й группы и каждого двенадцатого больного 2-й группы, соответственно у 11 (22,5%) и 6 (8,7%) человек ($\chi^2=4,395$; $p=0,037$);
- специфический внелегочный процесс сопровождался болью у четверти пациентов — соответственно у 12 (24,5%) и 18 (26,1%) человек ($\chi^2=0,039$; $p=0,845$);
- местные воспалительные изменения в 3 раза чаще развивались у пациентов 2-й группы — соответственно у 5 (10,2%) и 20 (29,0%) человек ($\chi^2=6,053$; $p=0,014$);
- нарушения двигательной функции отмечены у 6 детей в каждой группе, что соответствует 12,2 и 8,7% ($\chi^2=0,395$; $p=0,530$); гиперплазия периферических лимфоузлов — у 2 и 14 (4,1 и 20,3%) ($\chi^2=6,422$; $p=0,012$), дизурические расстройства — у 4 и 2 детей (8,2 и 2,9%) ($\chi^2=1,646$; $p=0,200$).

Таблица 3

Место и способ выявления внелегочных форм туберкулеза, сочетающихся с поражением легких или без него, в группах сравнения

Показатель	1-я группа (n=49)		2-я группа (n=69)		χ^2	p
	абс. число	%	абс. число	%		
Место выявления:						
поликлиника	3	6,1	4	5,6	0,749	0,688
нетуберкулезный стационар	26	53,1	42	60,9		
городской противотуберкулезный диспансер	20	40,8	23	33,3		
Способ выявления:						
туберкулинодиагностика	19	38,8	12	17,4	8,863	0,032
исследование мочи	2	4,1	10	14,5		
исследование контактных	4	8,2	9	13,0		
обращение с жалобами	24	48,9	38	55,1		

Выводы

Качественная диагностика внелегочного туберкулеза в детском возрасте затруднительна. Большинство рассматриваемых факторов между группами достоверно не различались, положительные и гиперергические результаты (до 30,4%; $p < 0,05$) иммунологических тестов, нахождение в очагах смерти от туберкулеза (18,8%; $p < 0,05$) или в бытовом контакте с больным туберкулезом (37,4%; $p < 0,05$), преобладающие в группах детей с установленным диагнозом туберкулеза внелегочных локализаций, всего лишь предполагают наличие инфицирования МБТ и не доказывают специфическую природу заболевания. Визуализация легочной диссеминации (8,2%; $p < 0,05$), определяемая клиничко-лучевыми методами, развитие бронхолегочного синдрома (22,5%; $p < 0,05$) при отсутствии бактериовыделения или картины типичных гранулем с казеозным некрозом, на сегодняшний день не могут считаться доказательством специфического процесса. В группе детей с зарегистрирован-

ным внелегочным процессом с поражением легких по клиничко-лучевым данным диагноз внеторакальной локализации может иметь в своем составе и неспецифическую патологию. Дети, проживающие в городской черте, имеют лучшую доступность диагностических методов верификации диагноза туберкулеза (63,8%; $p < 0,05$). Установлено, что наличие сопутствующей патологии в анамнезе (94,2%; $p < 0,05$), доступность очага поражения для бактериологического или гистологического исследования (моча, гной, пунктат) повышали вероятность верификации диагноза. В настоящее время дизайн ретроспективного 15-летнего исследования представляет скорее исторический интерес, а исследование материала из очага патологии при таких формах, как костный туберкулез, уже не обсуждается и является абсолютным стандартом.

Таким образом, улучшение материально-технического оснащения, внедрение в рутинную практику новых диагностических методик способны повысить качество верификации данной нозологии.

Список литературы

1. Нечаева О.Б., Бирагова О.К. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации. Социальные аспекты здоровья населения 2013; 33 (5): 11. [Nechayeva O.B., Biragova O.K. Tuberculosis epidemic situation in the Russian Federation. Social Aspects of Health of the Population 2013; 33 (5): 11 (In Russ.)].
2. Татаринцева М.П., Пузырёва Л.В., Мордык А.В., Руднева С.Н. Анализ заболеваемости туберкулезом в Омской области за 15-летний период. Сибирское медицинское обозрение 2018; (4): 38–45 [Tatarinceva M.P., Puzryova L.V., Mordyk A.V., Rudneva S.N. Analysis of the incidence of tuberculosis in the Omsk region over a 15-year period. Sibirskoe medicinskoe obozrenie 2018; (4): 38–45 (In Russ.)]. doi: 10.20333/2500136-2018-4-38-45.
3. Berti L.G., Venturini E., de Martini M., Chiappini E. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. BMC Infect Dis 2014; 14 (1): 3, doi: 10.1186 / 1471-2334-14-S1-S3.
4. Aw B. et al. Childhood tuberculosis in Mauritania, 2010–2015: diagnosis and outcomes in Nouakchott and the rest of the country. Public Health Action 2017; 7 (3): 199–205, doi: 10.5588/pha.16.0123.
5. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 240. [Phthiisiatry. National clinical guidelines ed. P.K. Yablonskiy. Moscow: GEHOTAR-Media, 2016; 240 (In Russ.)].
6. Мушкин А.Ю., Першин А.А., Советова Н.А. Туберкулез костей и суставов у детей: алгоритмирование диагностики и принципы лечения. Медицинский альянс 2015; (4): 36–45. [Mushkin A.Yu., Pershin A.A., Sovetova N.A. Tuberculosis of bones and joints in children: algorithms for diagnosis and treatment principles. Medicinskij al'yans. 2015; (4): 36–45 (In Russ.)].
7. Held M. et al. Diagnostic Accuracy of the Xpert MTB/RIF Assay for Extrapulmonary Tuberculosis in Children With Musculoskeletal Infections. The Pediatric infectious disease journal 2016; 35 (11): 1165–1168, doi: 10.1097/INF.0000000000001271.

Поступила в редакцию 25.03.2019 г.

Сведения об авторах:

Поркулевич Надежда Игоревна — аспирант кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета; 644000, Омск, ул. Ленина, д. 12; КУЗОО «КПТД № 4»; 644050, Омск, ул. Химиков, д. 8а; e-mail: www.nkul@mail.ru; ORCID 0000-0001-6785-4842;

Мордык Анна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии Омского государственного медицинского университета; 644000, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: amordik@mail.ru; ORCID 0000-0001-6196-7256.