

# Особенности иммунного ответа у ребенка с врожденным туберкулезом (клинический случай)

А.В. Мордык, М.А. Романова, А.Н. Золотов, Д.Г. Новиков, Н.А. Кириченко, А.О. Птухин

Омский государственный медицинский университет

## Features of the immune response in a child with congenital tuberculosis (clinical case)

A. Mordyk, M. Romanova, A. Zolotov, D. Novikov, N. Kirichenko, A. Ptukhin

Omsk State Medical University

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

Внутриутробное заражение микобактерией туберкулеза — редкое явление, при этом заболевание, развивающееся и протекающее в неинфицированном организме, весьма опасно. Иммунологические реакции у таких детей не описаны. **Цель исследования:** раскрыть характер иммунного ответа в части формирования нейтрофилами внеклеточных ловушек у ребенка с врожденным туберкулезом. **Материалы и методы.** Описан случай туберкулеза у ребенка, мать которого ранее болела туберкулезом, после родов у матери зафиксирована диссеминация с бактериовыделением. У ребенка в 2 мес при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки обнаружены мягкотканые очаги в S2, S6, через месяц — появление группы очагов в S4 и кальцинатов в лимфоузлах брюшной полости, селезенке, в 4 мес — появление нового участка инфильтрации в легких с элементами консолидации, участки кальцинации в бронхопульмональных лимфоузлах, крупная неоднородная зона между печенью и поджелудочной железой, кальцинаты. Методом люминесцентной микроскопии подсчитывали в препарате процентное отношение клеток и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ). **Результаты.** Интактных

нейтрофилов — 39%; гипоактивированных — 0%, активированных — 5,6%, гиперактивированных — 3,7%, клеток раннего нетоза — 6,9%, облаковидных НВЛ — 6,9%, нитевидных НВЛ — 37,7%. **Заключение.** В случае врожденного туберкулеза у обследованного ребенка были определены нейтрофильный лейкоцитоз с гипорегенераторным ядерным сдвигом влево и значительное усиление способности нейтрофилов к формированию внеклеточной ловушки.

**Ключевые слова:** врожденный туберкулез, дети, нейтрофильные ловушки, нетоз, нетозформирующая способность нейтрофила

### Summary

Intrauterine infection with *Mycobacterium tuberculosis* is a rare phenomenon, while the disease developing and occurring in an uninfected organism is very dangerous. Immunological reactions in such children have not been described. **Aim.** To reveal the nature of the immune response, in terms of the formation of extracellular traps by neutrophils in a child with congenital tuberculosis. **Materials and methods.** A case of tuberculosis is described in a child whose mother previously suffered

from tuberculosis, and after childbirth, had dissemination with bacterial excretion. In a 2-month-old child, MSCT of the chest organs revealed soft tissue foci in S2, S6, a month later the appearance of a group of foci in S4 and calcifications in the lymph nodes of the abdominal cavity, spleen, and at 4 months the appearance of a new area of infiltration in the lungs with elements of consolidation, calcification areas in the bronchopulmonary lymph nodes, a large heterogeneous zone between the liver and pancreas, calcifications. The percentage of cells and neutrophil extracellular traps in the specimen was calculated using fluorescence microscopy. **Research**

**results.** Intact neutrophils — 39%; hypoactivated — 0%, activated — 5.6%, hyperactivated — 3.7%, early NETosis cells — 6.9%, cloud-like NETs — 6.9%, filiform NETs — 37.7%. **Conclusion.** In the case of congenital tuberculosis, the examined child was found to have neutrophilic leukocytosis with a hyporegenerative nuclear shift to the left and a significant increase in the ability of neutrophils to form an extracellular trap.

**Keywords:** congenital tuberculosis, children, neutrophil traps, neutrophil extracellular traps, neutrophil non-forming ability

Внутриутробное инфицирование микобактериями туберкулеза является наиболее редким вариантом передачи данной инфекции [1]. Часто внутриутробное инфицирование ребенка проявляется в виде генерализованного процесса, завершающегося гибелью плода на различных сроках беременности [2]. Патоморфологические особенности процесса впервые были описаны лишь в 1935 г. Гематогенное распространение инфекции объясняется попаданием микобактерии туберкулеза (МБТ) через воротную вену в печень и лимфоузлы расположенные у ворот печени. Заглатывание инфицированных околоплодных вод приводит к появлению множественных очагов в легких и кишечнике плода. При этом врожденный туберкулез характеризуется инфицированием плода на последних неделях гестации [1–3]. Клинически заболевание проявляется лишь после 3–4 нед жизни ребенка, затем манифестирует и начинает прогрессировать. Описания случаев врожденного туберкулеза редки, и в связи с этим данные об иммунологических особенностях и патогенезе процесса вовсе отсутствуют в медицинской литературе. У авторского коллектива возникла возможность описать эти особенности у ребенка с врожденным туберкулезом.

В детский стационар областного клинического противотуберкулезного диспансера г. Омска поступил ребенок Б. в возрасте 1 мес 20 дней. Из данных **эпидемиологического анамнеза** известно, что у матери выявлен инфильтративный туберкулез легких с бактериовыделением и установленной лекарственной устойчивостью (ЛУ) к изониазиду и стрептомицину с сентября 2012 г., в 2013 г. диагностирована ВИЧ-инфекция (антиретровирусную терапию принимала нерегулярно). В 2015 г. устойчивость расширилась до трех противотуберкулезных препаратов (изониазид, рифампицин, стрептомицин). Прекращение бактериовыделения у матери в октябре 2018 г., в январе 2019 г. она переведена в группу клинического излечения. В феврале 2021 г. рецидив туберку-

леза органов дыхания и поражение мочевой системы, обнаружены микобактерии туберкулеза в моче. Клиническое излечение после рецидива достигнуто в ноябре 2022 г. Беременность, завершившаяся родами девочки Б. 03.09.2023, привела к обострению туберкулезного процесса. После выписки из роддома у матери появились боли в горле, фебрильная лихорадка, заторможенность. При рентгенологическом исследовании легких 18.10.2023 выявлена массивная очаговая диссеминация, при заборе мокроты обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ+). Женщина госпитализирована в противотуберкулезный стационар, где констатирована генерализация туберкулезного процесса: диссеминированный туберкулез легких, двусторонний, фаза инфильтрации, МБТ+, МЛУ в анамнезе. Менингоэнцефалит сочетанной этиологии, в том числе туберкулезной (в ликворе ДНК МБТ+, устойчивые к R), вирусной (ДНК ЦМВ+).

**Анамнез жизни.** Девочка от четвертой беременности (2008 г., 2013 г., 2022 г., 2023 г.) и четвертых срочных, естественных родов (I период — 10 мин, II период — 4 ч 20 мин). Матери на момент настоящей беременности 33 года, курит с 17 лет, злоупотребляет алкоголем, употребляла наркотические вещества, с февраля 2023 г. самостоятельно прекратила прием антиретровирусной терапии (АРВТ) будучи беременной. Встала на учет в женскую консультацию в 23 нед беременности. Во второй половине беременности низкая плацентация. Ребенок родился в 38 нед с массой тела 2440 г, ростом 48 см. Оценка по Апгар 8/9 баллов, однократное обвитие пуповины вокруг шеи. По таблице Интегроу ниже 10 перцентелей к сроку гестации — маловесная. Ребенок из родильного дома переведен в перинатальный центр в состоянии средней степени тяжести за счет угнетения центральной нервной системы и низкой массы. Вскармливание искусственное, в массе прибавляет медленно, но стабильно. АРВТ проведена в полном объеме. Не вакцинирована в связи с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции.

**Анамнез заболевания.** Ребенок поступил в детский противотуберкулезный стационар в связи с рецидивом туберкулеза у матери (разобщения контакта), наличием социальных показаний (проживала с матерью, бабушкой, другими детьми семьи), перинатальным контактом по ВИЧ. Состояние на момент поступления удовлетворительное. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в возрасте 1 мес 24 дней — отрицательная. Через 10 дней на мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) во втором сегменте (S2) правого легкого субплевральный мягкотканый очаг до 3 мм, в S6 — до 2 мм. По решению ВК оставлен диагноз «контакт с бактериовыделителем (МБТ+) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ)», назначено лечение двумя противотуберкулезными препаратами (изониазид, пиразинамид), а также профилактика пневмоцистной пневмонии (бисептол в суспензии). В контроле на МСКТ ОГК в возрасте 3 мес сохраняются очаги в S2, S6 справа прежних размеров. Слева в S4 нельзя исключить группу очагов, а также в лимфоузлах брюшной полости и селезенке, мелких единичных кальцинатов. Корни структурны, не расширены. Лимфоузлы не дифференцируются, не кальцинированы. Решением Центральной врачебной контрольной комиссии (ЦВКК) противотуберкулезной организации оставлен прежний диагноз и продолжен курс профилактического лечения. Состояние ребенка за прошедший период

удовлетворительное. Развитие ребенка происходит с задержкой физического и нервно-психического развития. Питание дробное до 8 раз в сутки, сосет охотно, с суточным объемом не справляется, периодически возникает задержка стула. На фоне получаемого лечения отмечалось увеличение показателя АЛТ до 66 ед./л, АСТ до 122 ед./л.

При плановом обследовании в общем анализе крови (ОАК) в возрасте 4 мес обнаружен лейкоцитоз ( $13,6 \times 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом влево (палочкоядерных нейтрофилов 10%) СОЭ 8 мм/ч. Проведена рентгенография органов грудной клетки и выявлено затемнение справа в проекции кардио-диафрагмального синуса по типу сгущения бронхосудистого рисунка. На момент рентгенологических изменений самочувствие ребенка не нарушено, со стороны органов и систем при осмотре особенностей не выявлено. Назначена антибактериальная терапия — амоксициллин/клавулановая кислота из расчета 33 мг/кг амоксициллина в сутки. На фоне лечения в ОАК увеличение лейкоцитоза до  $17 \times 10^9/\text{л}$  (п — 3%, л — 41%, с — 44%, м — 8%, э — 3%, б — 1%). По данным иммунодиагностики в этом же возрасте: проба с АТР отрицательная реакция, T-spot TB — результат неопределенный. Через 6 дней после рентгенографии органов грудной клетки на МСКТ ОГК описано появление инфильтрации справа до 12 мм с элементами консолидации, очаги в S2 и S6 справа сохраняются без динамики. Слева в S4 нельзя исключить

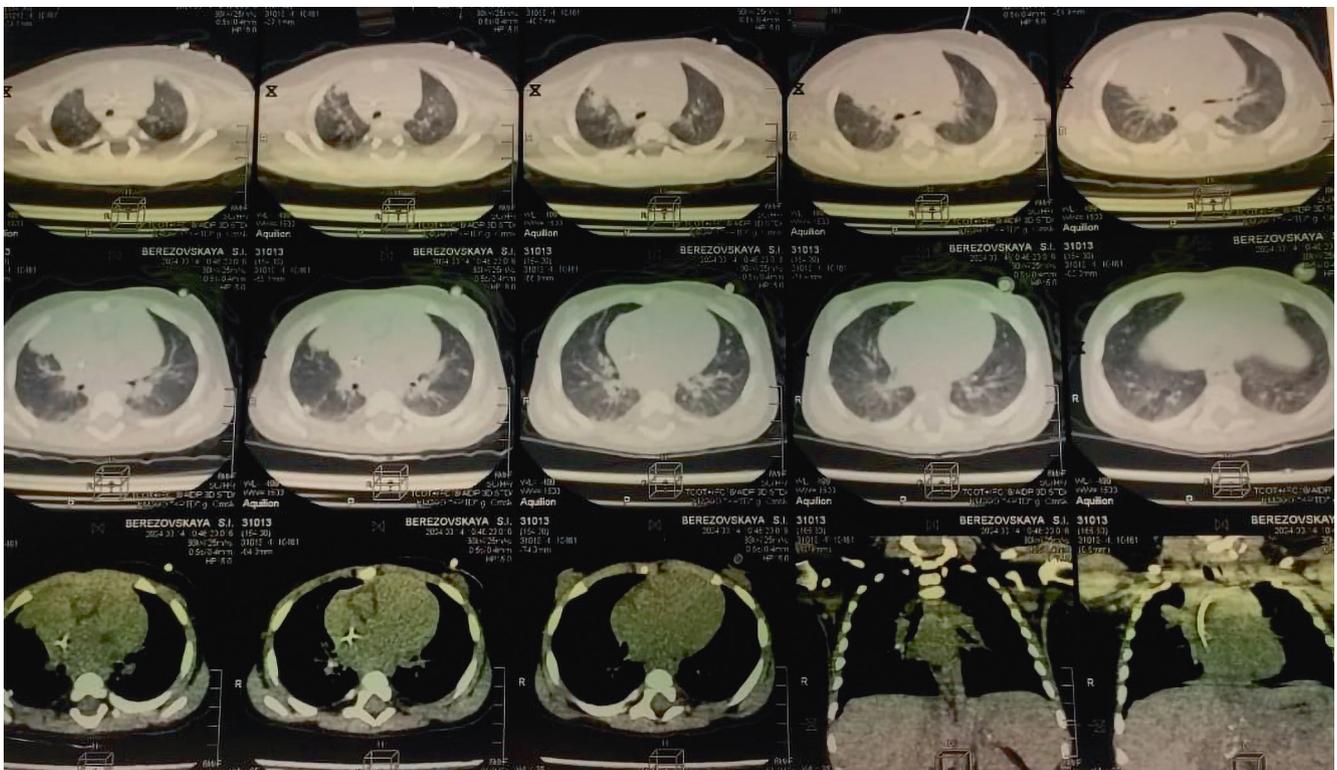


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки ребенка Б.

группу очагов, в средостении неоднородная зона размером до 26×20 мм, в верхнем отделе с кальцинатами до 2 мм. Лимфоузлы не дифференцируются, в правой бронхопульмональной группе кальцинированные, до 3 мм. Между печенью и поджелудочной железой неоднородная зона до 30×22 мм с мелкими кальцинатами. Единичные кальциматы верхнего этажа брюшной полости, справа — брыжеечных лимфоузлов и селезенки (рис. 1).

ЦВКК противотуберкулезной организации установлен диагноз: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, двусторонний, всех групп, фаза инфильтрации, осложненный бронхолегочным поражением справа, МБТ-. Абдоминальный туберкулез с поражением селезенки, лимфоузлов ворот печени, мезентериальных лимфоузлов, МБТ-. Начато

лечение с учетом лекарственной устойчивости матери. Установлен подключичный катетер для введения инъекционных противотуберкулезных препаратов. Девочка начала получать линезолид, левофлоксацин, амикацин, циклосерин, бекваксин по решению врачебной комиссии (ВК МЛУ) по жизненным показаниям после получения согласия законного представителя на введение каждого препарата. Состояние средней степени тяжести за счет основного заболевания, проявляющегося синдромом интоксикации, в виде снижения аппетита, капризности. Сатурация составляет 98%. Печень на 2 см выступает из-под реберной дуги.

В возрасте 6 мес на МСКТ ОГК в динамике увеличение уплотнения в средостении, в лимфоузлах брюшной

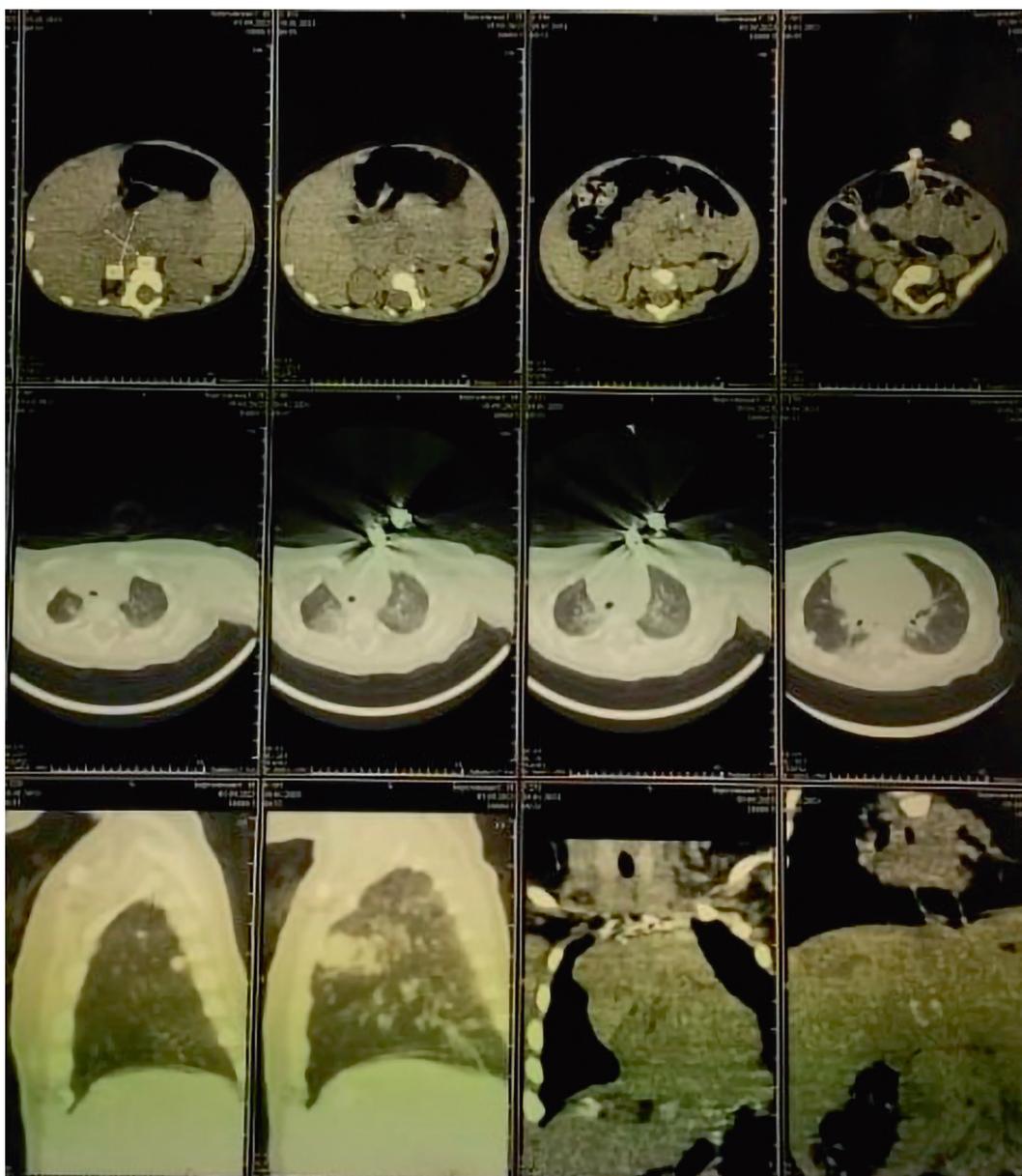


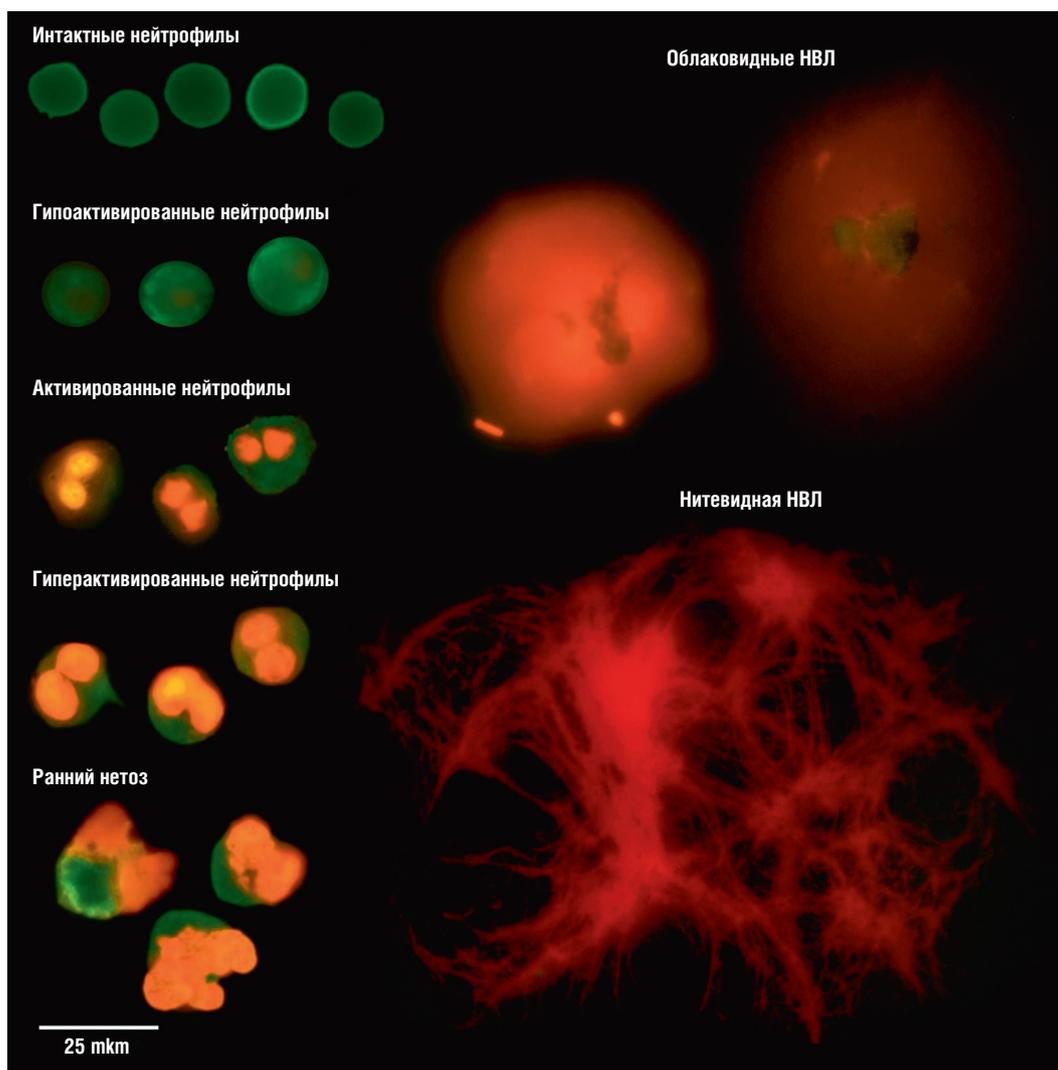
Рис. 2. Отдельные сканы МСКТ органов грудной клетки и органов брюшной полости ребенка Б. в возрасте 6 мес

полости и селезенки увеличение и появление новых кальцинатов, увеличение зон кальцинации в изменениях между печенью и поджелудочной железой, в подмышечных лимфоузлах появление кальцинатов (рис. 2).

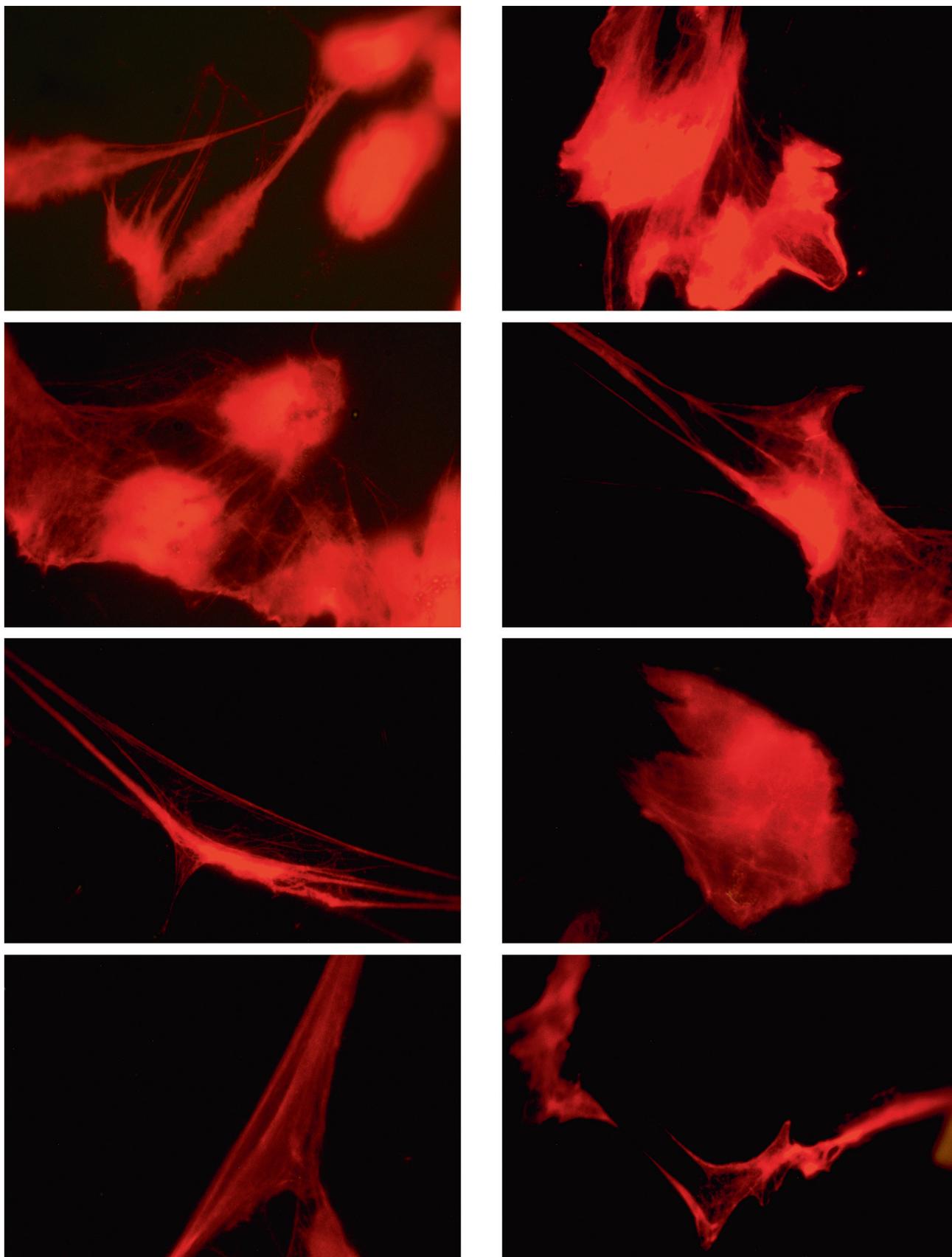
По данным иммунограммы в возрасте 7 мес лейкоциты  $10,0 \times 10^9/\text{л}$  (б — 1, э — 4, н — 35, л — 58, м — 2), Т-клетки (общая популяция) CD3 — 3654 кл. (63%), Т-хелперы CD4 — 2726 кл. (47%), Т-супрессоры CD8 — 928 кл. (16%), иммунорегуляторный индекс 2,94, иммуноглобулин G сывороточный 5,9 г/л, иммуноглобулин А сывороточный 0,3 г/л, иммуноглобулин М сывороточный 0,6 г/л, ЦИК по Хашковой 118. У ребенка проведено 5 качественных и количественных определений РНК ВИЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), результат отрицательный.

При поступлении ребенка в стационар были взяты пробы гепаринизированной крови. В этих образцах

биоматериала исследовали способность нейтрофилов к формированию внеклеточной ловушки. Суть методики заключается в том, что нейтрофилы выделяли на двойном градиенте плотности, затем после 30 мин стимуляции изолированной фракции нейтрофилов смесью лактобактерий производили окраску пропидия йодидом и моноклональными антителами (CD-15-FITC) и готовили препарат «раздавленная капля». Методом люминесцентной микроскопии подсчитывали в препарате процентное отношение клеток и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ): 1) интактные нейтрофилы, 2) гипоактивированные нейтрофилы, 3) активированные нейтрофилы, 4) гиперактивированные нейтрофилы, 5) клетки раннего нетоза, 6) облаковидные НВЛ, 7) нитевидные НВЛ (примеры идентифицируемых клеток и НВЛ представлены на рис. 3). Результаты исследования: 1) интактных нейтрофилов — 39%; 2) гипоактивированных нейтрофилов — 0%,



**Рис. 3.** Примеры клеток и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), определяемых в препарате изолированной фракции нейтрофилов после действия неспецифического стимулятора. Люминесцентная микроскопия,  $\times 1000$



**Рис. 4.** Примеры нитевидных нейтрофильных внеклеточных ловушек, идентифицируемых в препарате изолированной фракции нейтрофилов ребенка с врожденным туберкулезом после стимуляции пробиотиком. Люминесцентная микроскопия,  $\times 1000$

3) активированных нейтрофилов — 5,6%, 4) гиперактивированных нейтрофилов — 3,7%, 5) клеток раннего нетоза — 6,9%, 6) облаковидных НВЛ — 6,9%, 7) нитевидных НВЛ — 37,7%.

По данным литературы у детей первых месяцев жизни способность нейтрофилов к формированию НВЛ выражена крайне слабо вследствие функциональной незрелости клеточного звена врожденного иммунитета [4, 5]. Однако в случае врожденного туберкулеза у обследованного ребенка были определены нейтрофильный лейкоцитоз с гипорегенераторным ядерным сдвигом влево и значительное усиление способности нейтрофилов к формированию внеклеточной ловушки. Кроме того, необходимо отметить, что нейтрофилы ребенка с врожденным туберкулезом после воздействия неспецифического стимулятора формировали преимущественно нитевидные НВЛ, доля которых в препарате составила 37,7%, процентное отношение облаковидных НВЛ составило лишь 6,9% (примеры полей зрения в препарате после стимуляции представлены на рис. 4). Однако, по данным наших исследований, у детей с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов должны преобладать облаковидные НВЛ, а не нитевидные. Результаты исследования способности нейтрофилов к формированию НВЛ у ребенка с врожденным туберкулезом можно объяснить присутствием в крови матери на протяжении всей беременности «про-нетотического» профиля цитокинов, способствующих стимуляции неспецифического клеточного иммунитета в рамках формирования синдрома фетального воспалительного ответа [6]. Повышенная способность нейтрофилов к формированию внеклеточной ловушки может быть одним из неблагоприятных условий, влияющих

на течение других заболеваний и повышающих риск развития осложнений, что необходимо учитывать при лечении данной категории новорожденных.

## Заключение

Таким образом, возникновение случая врожденного туберкулеза стало возможным у пациентки, перенесшей два эпизода заболевания на фоне ВИЧ-инфекции, с низкой приверженностью к антиретровирусной терапии и диспансерному наблюдению, поздно вставшей на учет в женскую консультацию. Профилактика подобных ситуаций определяется тесным взаимодействием специалистов междисциплинарной команды, инфекциониста, фтизиатра, акушера-гинеколога. Особенности иммунного ответа ребенка из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции с развитием туберкулеза в раннем возрасте представляют несомненный интерес в плане совершенствования тактики ведения. Повышенная способность нейтрофилов к формированию внеклеточной ловушки у данного ребенка является особенностью, требующей учета при проведении комплексного лечения.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания Минздрава России на 2024 год (№ 056-00066-24-00 от 28.12.2023 г.) по теме НИР «Технологии пациентоориентированного ведения больных различных возрастных групп детей и взрослых с латентной туберкулезной инфекцией, лекарственно чувствительным и лекарственно устойчивым туберкулезом с различным индексом коморбидности на основе углубленной оценки функциональных характеристик нейтрофильных лейкоцитов и подбора адъювантов химиотерапии», № ГР 124021500060-1 от 15.02.2024 г.

## Список литературы

1. Киселевич О.К., Иванова И.А., Абрамченко А.В., Юсубова А.Н. Гипотезы и факты о врожденном туберкулезе. Детские инфекции 2023; 22 (3): 50–54. [Kiselevich O.K., Ivanova I.A., Abramchenko A.V., Yusubova A.N. Hypotheses and facts about congenital tuberculosis. Detskie Infektsii=Children's Infections 2023; 22 (3): 50–54 (In Russ.)]. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-50-54.
2. Шумилова И.В., Бердаков Ю.Н., Енютина А.П., Хижняк А.В., Плотоненко З.А. Сложность диагностики врожденного туберкулеза с неизвестным анамнезом. Неонатология: новости, мнения, обучение [Электронный ресурс] 2021; 9 (2): 62–66. [Shumilova I.V., Berdakov Yu.N., Enyutina A.P., Khizhnyak A.V., Plotonenko Z.A. Difficulty in diagnosing congenital tuberculosis with unknown history. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Electronic resource] 2021; 9 (2): 62–66 (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-2402-2021-9-2-62-66.
3. Долгополов И.С., Федерякина О.Б., Волжина О.М., Ерохина Г.Г., Леонов К.А., Шнейвайс А.О., Сядрин М.Г., Рыков М.Ю. Врожденный туберкулез легких. Рос. Вестн. перинатол. и педиатр. 2023; 68 (1): 97–104. [Dolgoplov I.S., Federiakina O.B., Volzhenina O.M., Erohina G.G., Leonov K.A., Shneivais A.O., Siadrin M.G., Rykov M.Yu. Congenital pulmonary tuberculosis. Ros. Vestn. Perinatol. i Pediatr. 2023; 68 (1): 97–104 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-97-104.
4. Lawrence S.M., Corriden R., Nizet V. Age-Appropriate Functions and Dysfunctions of the Neonatal Neutrophil. Front Pediatr. 2017. Feb 28; 5: 23. doi: 10.3389/fped.2017.00023. PMID: 28293548; PMCID: PMC5329040.
5. Lipp P., Ruhnau J., Lange A., Vogelgesang A., Dressel A., Heckmann M. Less Neutrophil Extracellular Trap Formation in Term Newborns than in Adults. Neonatology 2017; 111 (2): 182–188. doi: 10.1159/000452615. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27884010.
6. Гашимова Н.Р., Панкратьева Л.Л., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Третьякова М.В., Шкода А.С., Григорьева К.Н., Цибизова В.И., Гри Ж., Якубова Ф.Э., Блинов Д.В., Макацария А.Д. Внутриутробная активация иммунной системы плода в ответ на COVID-19 у матери. Акушерство,

гинекология и репродукция 2023; 17 (2): 188–201. [Gashimova N.R., Pankratyeva L.L., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Makatsariya N.A., Tretyakova M.V., Shkoda A.S., Grigoreva K.N., Tsbizova V.I., Gris J., Yakubova F.E., Blinov D.V., Makatsariya A.D.

Intrauterine activation of the fetal immune system in response to maternal COVID-19. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2023; 17 (2): 188–201 (In Russ.]. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.404.

Поступила в редакцию: 19.09.2024 г.

### Сведения об авторах:

*Мордык Анна Владимировна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: amordik@mail.ru; ORCID 0000-0001-6196-7256;

*Романова Мария Алексеевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: rmari1@mail.ru; ORCID 0000-0002-1775-607X;

*Золотов Александр Николаевич* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: azolotov@mail.ru; ORCID 0000-0002-6775-323X;

*Новиков Дмитрий Георгиевич* — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com; ORCID 000-0002-4339-2222;

*Кириченко Николай Александрович* — младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644001, Омск, ул. 20 лет РККА, д. 15/1; e-mail: honomer\_1608@mail.ru; ORCID 0000-0002-8411-0973;

*Птухин Александр Олегович* — аспирант кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: ptuhin.aleksandr@gmail.com; ORCID 0000-0002-2830-161X.

**БРОСИТЬ КУРИТЬ  
— ЭТО ПРОСТО!**

**#ТЫ СИЛЬНЕЕ**  
МИНЗДРАВ  
УТВЕРЖДАЕТ.

**БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ**  
в отказе от курения  
**8 800 200 0 200**

**УЗНАЙ БОЛЬШЕ**  
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ  
[www.takzdorovo.ru](http://www.takzdorovo.ru)

на правах некоммерческой рекламы