

К ВОПРОСУ О ХИМИОПРОФИЛАКТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Тюлькова Т.Е.¹, Виданова Т.Н.², Карасева Т.В.², Лешок С.Н.², Пирогова Н.Д.², Козлов Н.В.², Ульянова Т.Ю.²

- 1- ГБОУ ВПО ТюмГМУ Минздрава России, г. Тюмень
- 2- ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер»

Тюлькова Татьяна Евгеньевна – д.м.н., зав. кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВПО ТюмГМУ

Виданова Татьяна Николаевна – зав. отделением для лечения туберкулеза органов дыхания у детей, врач фтизиатр ГБУЗ ТО ОПТД

Карасева Татьяна Валерьевна – зав. отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ ТО ОПТД

Лешок Светлана Николаевна – зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ ТО ОПТД

Пирогова Наталья Давыдовна – главный врач ГБУЗ ТО ОПТД

Козлов Н.В. – врач фтизиатр ГБУЗ ТО ОПТД, ассистент кафедры фтизиатрии ГБОУ ВПО ТюмГМУ

Ульянова Татьяна Юрьевна – врач фтизиатр ГБУЗ ТО ОПТД

Аннотация:

Прием противотуберкулезных препаратов с профилактической целью направлен на предотвращение заболевания туберкулезом. Цель демонстрации клинического случая показать неэффективность приема противотуберкулезных препаратов в современных условиях для предотвращения заболевания при неустановленном контакте и\или при контакте с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Ребенок – инвалид, не имевший непосредственных контактов с больными туберкулезом, в периоде

первичной туберкулезной инфекции сформировал казеозную пневмонию с бактериовыделением лекарственно-устойчивых штаммов.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, дети, профилактика, противотуберкулезные препараты, M.tuberculosis

TO A QUESTION OF RECEPTION OF ANTITB DRUGS WITH THE PREVENTIVE PURPOSE AT CHILDREN. CLINICAL SUPERVISION

Summary:

Reception of antiTB drugs with the preventive purpose is directed on prevention of a disease of tuberculosis. The purpose of the demonstration clinical case is to show the ineffectiveness of TB drugs with unknown contact and / or in contact with drug-resistant tuberculosis in modern conditions to prevent disease. A child with a disability who had no direct contact with patients with tuberculosis, in the period of primary tuberculous infection formed caseous pneumonia caseb by drug-resistant M.tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, drug resistance, children, prevention, anti-TB drugs, M.tuberculosis.

Мальчик Р., 8 лет. Заболел 06.07.14 остро с подъемом температуры до 38,3 и кашля. Госпитализирован в стационар общего профиля, где выполнен клинический минимум и выявлен низкий уровень гемоглобина 90 г\л и нейтрофильный лейкоцитоз (9,6) со сдвигом влево до палочкоядерных форм (17%). При проведении обзорного рентгенологического исследования органов грудной клетки выявлены мелкоочаговые тени в верхних отделах обоих легких и участок инфильтрации в нижней доле правого легкого, заподозрена пневмония и проведена дифдиагностика с абсцессом легкого. Левое легкое на большом протяжении закрывала тень сердца. С обеих сторон заподозрен выпот в плевральную полость. При микроскопии плевральной жидкости, полученной при дренировании правой плевральной полости, диагностирован трансудат (белок 1,35 г\л [1], клетки разрушены).

При осмотре 06.07.14 состояние расценивалось как тяжелое за счет интоксикации и дыхательной недостаточности. ЧСС- 100 в мин. ЧД-28-30 в мин. Обращали внимание – кахексия и выраженная деформация грудной клетки, кариес. Периферические лимфоузлы не пальпировались. Аускультативно, в нижних отделах дыхание ослабленное, с обеих сторон влажные хрипы на вдохе и выдохе. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, выслушивался систолический шум над областью сердца. Печень по краю реберной дуги.

Учитывая, что ребенок в стационар поступил из учреждения закрытого типа и имел трудности с глотанием пищи ввиду неврологического заболевания (ДЦП), исключили внебольничную пневмонию, заподозрили аспирационную и/или нозокомиальную и назначили меронем. При КТ – исследовании от 7.07.14 – в плевральной полости справа определялся свободный газ, в базальных отделах умеренное количество ограниченного выпота. Нижняя доля левого легкого находилась в состоянии частичного ателектаза, верхняя доля компремирована, уменьшена в объеме. В верхушечном сегменте левого легкого определялась группа очагов, сливающихся в единый фокус размерами 1,3-0,9 см. В правом легком на границе 6-9 сегментов в субплевральных отделах определялся крупный фокус инфильтрации размерами 3,5-1,8-3,6 с нечеткими ровными контурами, неоднородной структуры без признаков распада. Во 2-м сегменте правого легкого определялось множество мелких до 0,3 см очагов (рис.1). На фоне лечения меронемом отмечалась положительная динамика в виде рассасывания инфильтрата справа через 5 дней. При этом сохранялась лихорадка, кашель, одышка в покое, симптомы интоксикации и аускультативная картина. В общем статусе появилась пастозность стоп.

13.07.14 провели фибробронхоскопию, где выявили деформацию бронхов, в просвете которых отмечался слизисто-гнойный секрет, расширение межбронхиальных шпор. Цитология лаважной жидкости показала скопление нейтрофилов, альвеолярных макрофагов, небольшое

количество клеток бронхиального и плоского эпителия, примесь крови и слизи. По данным компьютерной томографии в динамике (14.07.14) выявлены в верхней доле левого легкого очаги с обызвествлением, а в нижней доле – плотный инфильтрат, на фоне которого прослеживались сближенные бронхи, а в 6, 9, 10 сегментах определялись полости деструкции до 13*9*11 мм. Средостение смещено влево, внутригрудные лимфоузлы не увеличены (рис.2). В связи с сохраняющимися рентген-изменениями и появлением участков деструкции (рис.3, 3а) к лечению добавлен зивокс. Температура купировалась, оставался незначительный кашель.

При записи ЭКГ зарегистрированы признаки нагрузки на правый желудочек. При изучении белковых фракций по данным протеинограммы – гипоальбуминемия (36,2%), диспротеинемия за счет увеличения фракции глобулинов: α_1 до 9,8 α_2 -12,1 γ -28,7 и снижение β -6,8. УЗИ (16.07.14) зафиксировало появление свободной жидкости в брюшной и плевральных полостях с распространением на обе стороны. Лабораторно: отсутствовали воспалительные изменения в общем анализе крови при яркой клинической картине: СОЭ-3 мм\час, уровень лейкоцитов – $5,6 \cdot 10^9$ лимфоцитоз 42% и моноцитопения 1%, сохранялся низкий уровень гемоглобина (95 г\л). Общий белок оставался в пределах возрастных норм – 75 г\л. Имело место увеличение щелочной фосфатазы (385) и γ -глутамилтранспептидазы (90). Отмечались характерные для экссудативной тканевой реакции [4] показатели протеинограммы в виде увеличения α_2 фракции (12,6) и γ -фракции глобулинов 21,3. Одновременно с этим было выявленное незначительное увеличение β – фракции (13,9) при отсутствии реакции со стороны лимфоузлов в ответ на внедрение возбудителя, что позволило предположить дефект иммунной системе (ИДС). Высказывалось предположение о первичном ИДС, но по данным клинико-лабораторного обследования это не подтвердилось.

Бактериологически методом люминесцентной микроскопии выделены 9 КУМ, молекулярно–генетическим методом Gene Xpert выявлена средняя

концентрация *M.tuberculosis* с устойчивостью к R. Затем множественная лекарственная устойчивость МБТ подтверждена в ТЛЧ от 22.08.14: S, H, R.

На основании: отсутствия эффекта от антибиотиков широкого спектра действия, диссоциации между яркой клинической картиной и отсутствием воспалительных изменений в лабораторных показателях клинического анализа крови, биохимических признаках экссудативной фазы воспаления, данных компьютерной томограммы и обнаружения КУМ, заподозрен туберкулезный процесс [5].

Развитию настоящего заболевания предшествовал в 2012 году выраженный туберкулиновый проб. При обзорной рентгенограмме (декабрь 2012 г) описано смещение органов средостения влево за счет выраженной деформации грудной клетки (рис.4). После курса изониазида 10 мг\кг, пиразинамида 20 мг\кг с пиридоксином в течении 3-х месяцев контролируемого приема отмечалось уменьшение туберкулиновой чувствительности с 15 мм до 6 мм, при проведении Диаскинтеста результат оказался отрицательным. Через 6 месяцев наблюдения выявлено увеличение папулы на введение 2 ТЕ до 12 мм (на 6 мм) и появление папулы после Диаскинтеста (14 мм). В декабре 2013 (рис.5, рис.5а) – по данным обзорной рентгенограммы дополнительных теней не выявлено. Ребенку повторно назначали курс изониазида с пиразинамидом и пиридоксином на 3 месяца [3], после чего размер папулы по реакции Манту составил 15 мм, а Диаскинтест – папула 11 мм. В апреле 2014 г ребенка сняли с диспансерного учета, расценив данные кожных проб как инфицирование. Учитывая, что с момента последнего рентгенологического исследования прошло 4 месяца, решено было лучевые методы не применять.

Анамнез жизни: ребенок поступил в детский дом в ноябре 2012 после смерти матери (острое нарушение мозгового кровообращения, 2010) и бабушки (онкопатология, гистологически подтвержденная, 2012). Рос без отца. Родился от V беременности и 1 родов (1-4 беременности заканчивались выкидышами). Беременность протекала на фоне хронической никотиновой

интоксикации. С первого года наблюдался у невролога по поводу резидуально - органического поражения ЦНС, спастического тетрапареза с грубой умственной отсталостью и деформацией (винтовидной левосторонней) грудной клетки (индекс Гжицкой 0,4). Лечения у невролога и ортопеда не получал. Контакт с больными туберкулезом достоверно не установлен. Прививки не получал, кроме БЦЖ-м (поствакцинный знак 2 мм).

17.07.14 нами диагностирована казеозная пневмония нижней доли левого легкого, фаза обсеменения. МБТ(+) 1А группа. Назначено лечение по IV режиму.

Представленный случай показал развитие локальной формы туберкулеза в течении 1,5 лет после установления факта виража туберкулиновых проб. Учитывая, что туберкулез развился у ребенка в периоде первичного инфицирования, ожидалось наличие первичных форм туберкулеза (туберкулезной интоксикации, первичного туберкулезного комплекса и туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов) с наличием увеличенных лимфатических узлов. В нашем случае лимфоузлы (периферические и внутригрудные) оставались интактными весь период наблюдения, что не характерно для «первичного» туберкулеза. На наш взгляд, интересным оказался факт развития остро прогрессирующей формы туберкулеза на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия (меронем и зивокс, которые относятся к 3 ряду противотуберкулезных препаратов) аспирационной и/или нозокомиальной правосторонней пневмонии. При ретроспективном пересмотре рентгенодокументации за 2012-2013 годы, мы не могли достоверно утверждать наличие или отсутствие патологических образований за тенью сердца. При отсутствии возможности полного осмотра гемиторакса за счет анатомических дефектов (деформация грудины) необходимо было провести уточняющие методики (компьютерная томограмма, боковая рентгенограмма, линейная томограмма). Проведенная томограмма (5 срез) в декабре 2013 г. однократно не позволила заподозрить специфическое воспаление. Возможно, инфильтрат в 2012-2013 гг.

отсутствовал, т.к. с момента последнего рентгеновского снимка (декабрь 2013) до яркой клинической картины (июль 2014) прошло 6 месяцев, могло произойти формирование легочного аффекта на фоне дизрегуляции иммунной системы (ДЦП, эпилепсии) аспирации и поражения бронхиального дерева, а также сенсбилизации легких неспецифической и специфической флорой. На начальных этапах диагностики описанного случая туберкулезная этиология отвергалась из-за обнаруженного транссудата в плевральной полости. Вероятнее всего, это было результатов усугубления хронической сердечной недостаточности, что подтверждалось пастозностью стоп и ЭКГ-признаками нагрузки на правые отделы сердца. Необходимо учитывать, что человеческий организм – единое целое. Анормальное положение сердца, грубая деформация грудной клетки являются причинами для усугубления явлений сердечной недостаточности при обширном воспалительном процессе в легочной ткани. ЭКГ-признаки нагрузки на правые отделы сердца, являлись патогномичными симптомами для сердечной недостаточности.

Появление обызвествленных очагов в верхних отделах обоих легких и выявление деструкции в нижней доле левого легкого в процессе наблюдения вносило еще одну ноту несоответствия в общую картину заболевания из-за перехода воспаления в неактивную фазу в одном месте и прогрессирование - в другом. Объяснение этому мы не нашли, хотя можно рассматривать как проявление хронического течения с инфильтративными вспышками. Можно предположить, что период первичного инфицирования прошел много раньше до момента выявления вируса. В данном случае диагностическая ценность туберкулиновой пробы и Диаскинтеста оказалось низкой.

Прием изониазида и пиразинамида с высокой долей вероятности на формирование лекарственной устойчивости не повлиял.

Вероятнее всего, ребенок инфицировался лекарственно – устойчивым штаммом еще находясь дома, хотя круг его общения был крайне ограничен из-за неврологического заболевания. В связи с этим, необходимо очень

внимательно относить к профилактическому назначению противотуберкулезных препаратов стандартных схем у детей и подростков.

Конкретный случай продемонстрировал отсутствие эффекта от превентивной терапии латентного туберкулеза.

Мы считаем, что в регионе с наличием устойчивости к изониазиду \ изониазиду+рифампицину у 28,9-47,6% бактериовыделителей, назначение препаратов группы ГИНК с профилактической целью не целесообразно. Рекомендуемое увеличение дозы изониазида до 15-20 мг\кг в случае превентивного лечения контактных из очагов с МЛУ МБТ [3] сочли не приемлемым, т.к. отсутствовали уточненные данные о контакте с лекарственно-устойчивым штаммом. Полломка гена, приводящая к развитию лекарственной устойчивости, которая корректируется большими дозами препаратов ГИНК встречается в микробной популяции у 5% МБТ. В случаях, когда ребенок наблюдался неврологом по поводу ДЦП, спастического тетрапареза, эпилепсии, увеличение дозы препарата с нейротоксическим действием для заведомо нечувствительных МБТ должно являться противопоказанием.

Литература:

1. Э.Бейкер, Д. Лай Респираторная медицина. Перевод с англ. Проф. С.И. Овчаренко. М.: «ГЭОТАР – Медиа», 2010. – 237с.
2. Аксенова В.А., Медведев С.Ю., Барышникова Л.А. Новая медицинская технология Лечение детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией. М.:, 2007. -21с.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезнойинфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 36 с.
4. Шевченко О.П., Долгов В.В., Олеференко Г.А. Электрофорез в клинической лаборатории. I Белки сыворотки крови. М.:Реафарм, 2006. – 235с.

5. Туберкулез у детей и подростков. Под ред. Аксеновой В.А., учебное пособие. М: «ГЭОТАР – Медиа», 2007. -270с.



Рис.1

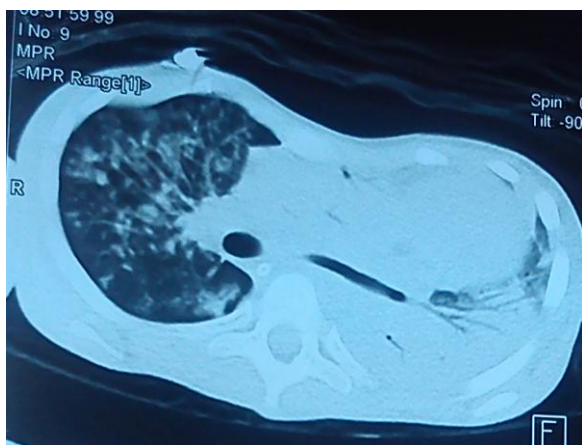


Рис.2

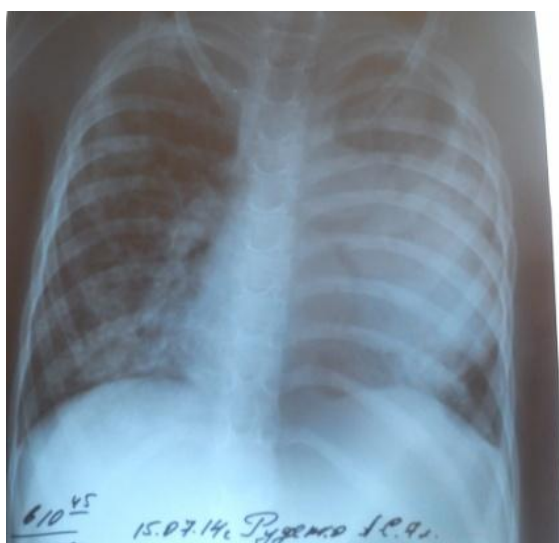


Рис. 3

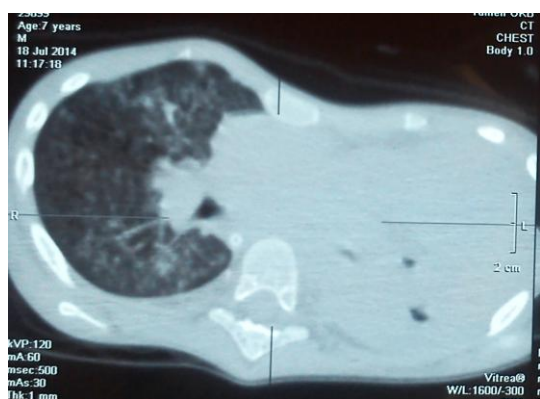


Рис.3а

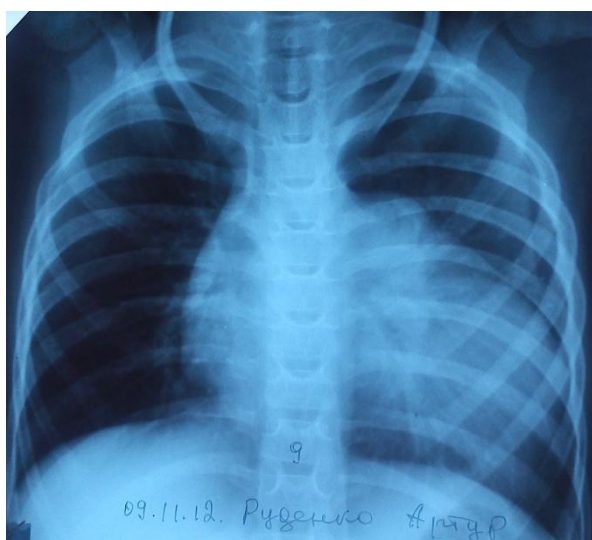


Рис.4



Рис.5



Рис.5а