

УДК 616.717.9-002.5

СЛОЖНЫЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННОГО

Т.А. Григорьева¹, Т.А. Расторгуева¹, А.О. Шнейвайс², О.Б. Федерякина¹

¹кафедра педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ
Минздрава России, г. Тверь, Россия

²ГБУЗ Тверской области Детская областная клиническая больница, г. Тверь, Россия
Научный руководитель — к.м.н. Федерякина О.Б.

Резюме

Случаи врожденного туберкулеза легких редко встречаются и диагностируются в первую очередь, поскольку врачи-педиатры сталкиваются с необходимостью оценивать не только неспецифические симптомы, социальный, семейный и материнский анамнезы, но и проводить сложный диагностический поиск. В статье описан сложный случай диагностики и лечения врожденного туберкулеза легких. После ряда диагностических мероприятий был выделен специфический возбудитель и поставлен диагноз. С учетом исследования начата антибактериальная терапия с последующим достижением выраженной положительной динамики, уменьшения площади инфильтрации и купирования дыхательной недостаточности. Авторами подчеркивается важность оценки семейного анамнеза, ранней диагностики и лечения врожденного туберкулеза с учетом чувствительности микобактерий для улучшения прогноза заболевания.

Ключевые слова врожденный туберкулез, антибактериальная терапия, пневмония, недоношенный новорожденный.

A DIFFICULT DIAGNOSIS OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN A NEWBORN

Grigorieva T.A., Rastorgueva T.A., Shneyvays A.O., Federiakina O.B.

¹Department of Pediatrics of the Pediatric Faculty of Tver State Medical University of the
Ministry of Health of Russia, Tver, Russia

²Children's Regional Clinical Hospital, Tver, Russia

Scientific adviser: Ph.D. Federyakina O.B.

Resume

Cases of congenital pulmonary tuberculosis are rare and are diagnosed first of all, since pediatricians face the need to evaluate not only non-specific symptoms, social, family and maternal anamnesis, but also to conduct a complex diagnostic search. The article describes a complex case of diagnosis and treatment of congenital pulmonary tuberculosis. After a series of diagnostic measures, a specific pathogen was isolated and a diagnosis was made. Taking into account the study, antibiotic therapy was started with the subsequent achievement of pronounced positive dynamics, a decrease in the area of infiltration and relief of respiratory failure. The authors emphasize the importance of assessing the family history, early diagnosis and treatment of congenital tuberculosis, taking into account the sensitivity of mycobacteria to improve the prognosis of the disease.

Key words congenital tuberculosis, antibiotic therapy, pneumonia, premature newborn.

Введение

Врожденный туберкулез (врожденный ТБ) — редко встречающаяся в практике врача-неонатолога патология, характеризующаяся трудностью диагностики и высокой летальностью, особенно в случае неадекватной терапии. При врожденном ТБ инфицирование

M. tuberculosis происходит во внутриутробном периоде или во время родов с образованием одного или нескольких первичных туберкулезных комплексов в легких и/или печени и желудочно-кишечном тракте [4]. Симптомы неспецифичны, появляются обычно на второй или третьей неделе после родов и требуют непростого дифференциального диагноза с другими неонатальными инфекциями [9, 13]. Дыхательная недостаточность является наиболее частой причиной смерти [9].

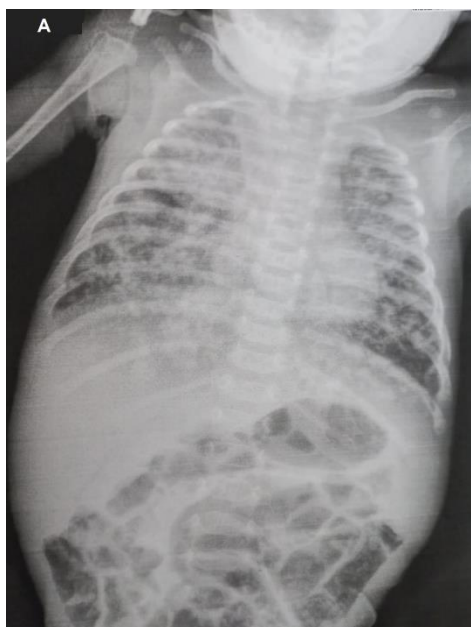
Цель исследования

Продемонстрировать сложность диагностики и терапии врожденного туберкулеза легких.

Клиническое наблюдение

Материалы и методы

Ребенок от 3-х домашних родов на 32-33 неделе с массой тела 1610 г. и длиной тела 43 см. Мать позитивна по инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), на момент родов статус по туберкулезу был неизвестен. Сибсы новорожденной состоят на диспансерном учете в связи с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов. В дальнейшем стало известно, что мать девочки скончалась через 1,5 месяца после настоящих родов от новой коронавирусной инфекции SARS-CoV 2, протекавшей на фоне ВИЧ-инфекции, 4 стадия, диссеминированного туберкулеза легких. Ребенок был госпитализирован в отделение патологии новорожденных в связи с недоношенностью и синдромом гипервозбудимости без очаговых неврологических симптомов. При поступлении частота сердечных сокращений (ЧСС) — 150-160 в минуту, частота дыхательных движений (ЧДД) — 48-52 в минуту, над легкими выслушивались единичные проводные хрипы. Гепатоспленомегалии не было. Показатели гемограммы соответствовали физиологической норме. Проведенные рентгенологические исследования органов грудной клетки и ультразвуковые исследования (УЗИ) патологии не выявили. Ребенок был консультирован врачом-фтизиатром, который подтвердил перинатальный контакт по туберкулезу. Обнаружены высокие титры иммуноглобулина G и иммуноглобулина M к вирусу иммунодефицита человека 1 и 2. Была назначена профилактическая антиретровирусная терапия зидовудином и ламивудином в течение 1 месяца, с комбинации с невирапином в первые 2 недели лечения. Терапия отменена в связи с отрицательным результатом на ДНК вируса иммунодефицита методом ПЦР.



Результаты

На 27 день жизни появились ухудшение общего самочувствия, срыгивание, отказ от пищи, лихорадка до 38,4⁰С, непродуктивный кашель, сатурация 89-90%, увеличение размеров печени до +3 см. На рентгенограмме органов грудной клетки обнаружена двухсторонняя полисегментарная пневмония при нормальной аускультативной картине (рисунок 1). Назначена терапия цефалоспорином со сменой через 48 часов на меропенемом в комбинации с амикацином и линезолидом в связи с сохранением лихорадки и инфекционного синдрома. В анализах крови отмечалось снижение гемоглобина до 93 г/л, нейтрофильный лейкоцитоз до 21,7x10⁹/л с моноцитозом (1,74x10⁹/л), СРБ 39 мг/л (норма <5мг/л). Кожный тест с туберкулином негативный. Исследование промывных вод желудка на 34 день жизни методом ПЦР и микробиологическое исследование материала на 36 день жизни выявили наличие микобактерий в низком титре (5 кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) 100 п/зр), что позволило выставить

Рис.1. Рентгенография органов грудной клетки пациентки Т, день 29.

диагноз: врожденный ТБ легких с выделением *M. tuberculosis*, резистентной к изониазиду, стрептомицину, протионамиду и этамбутолу. После консультации с фтизиатром начата терапия рифампицином, пипразинамидом, моксифлоксацином, линезолидом и амикацином, на фоне которой спустя 10 дней отмечено нарастание ЧДД до 68-74 в минуту, ЧСС до 154-162 в минуту и падение сатурации (SpO_2) до 88-89%. Ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) на 47 сутки жизни. На рентгенограмме в легких визуализировались сливные инфильтративные тени в обоих легких (рисунок 2). Пациентка находилась в отделении реанимации на ИВЛ в течение 55 дней. Состояние оставалось стабильно тяжелым за счет дыхательной и сосудистой недостаточности. Параметры ИВЛ: FiO_2 – 40% (SO_2 -99%), PEEP 5, PiP max 35 рт ст., ЧДД - 40 в минуту.

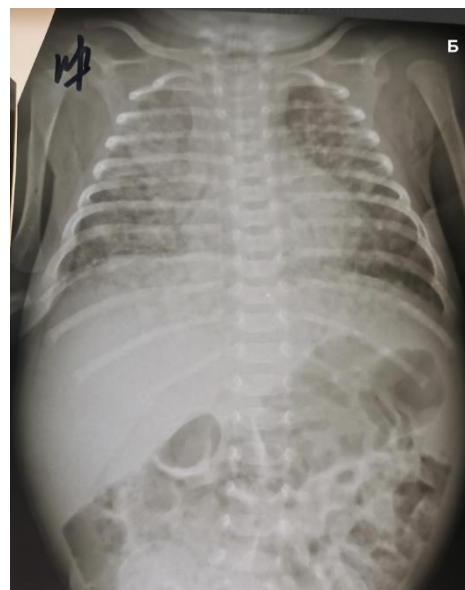


Рис.2. Рентгенограмма перед

На рентгенограммах сохранялись массивные инфильтративные изменения с участками буллезных вздутий, день +46. В анализах крови сохранялась анемия (гемоглобин 84-90 г/л), нейтрофильный лейкоцитоз до $23,4 \times 10^9$ /л с выраженной эозинофилией (до 24%), высокий уровень С-реактивного белка — 56 мг/л, гипопроотеинемия. По результатам УЗИ определялась умеренная спленомегалия. Терапия препаратами рифампицин, пипразинамид, мофлоксацин, линезолид и амикацин продолжается до настоящего времени.

Окончательный диагноз ребенка: P37.0 Врожденный туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с бронхолегочным поражением верхней доли правого легкого, диссеминированное двустороннее поражение обоих легких, фаза инфильтрации, микобактерия туберкулеза (+), лекарственная устойчивость к изониазиду и протионамиду, дыхательная недостаточность 3 степени, анемия средней степени тяжести, недоношенность 34 недели. Недостаточная масса тела к гестационному возрасту.

На момент написания статьи общее состояние девочки средней тяжести, стабильное; самочувствие удовлетворительное, отмечается положительная динамика. Девочка активная, аппетит хороший, сон спокойный. Уровень физического развития очень низкий, не соответствует возрасту, резко дисгармоничное. Наблюдается задержка психомоторного развития. Объективно: кожные покровы бледно-розовые, чистые, губы и видимые слизистые розовые, влажные. Дыхание аускультативно-пуэрильное, проводится во все отделы равномерно, хрипов нет. ЧДД — 43 в минуту, SpO_2 97-98%. В течение последних 5 месяцев проводилась респираторная поддержка 40% увлажненным кислородом через носовые канюли с последующим отлучением от кислорода. В настоящее время кислородной зависимости нет, дышит самостоятельно. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС –141 в минуту. Паренхиматозные органы не увеличены. На рентгенограмме и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки отмечается выраженная положительная динамика в виде уменьшения площади инфильтрации с сохранением множественных кальцинатов и лимфаденопатии средостения. В анализах крови выявляется умеренный анизоцитоз и пойкилоцитоз, на УЗИ – реактивное состояние поджелудочной железы. Ранее назначенная противотуберкулезная терапия продолжается.

Обсуждение

На долю детей до 1 года приходится менее 3% случаев туберкулеза среди пациентов до 18 лет, выявленного в странах с высоким и средним уровнем достатка [15]. Врожденный ТБ принято считать чрезвычайно редкой патологией, так как чаще имеет место инфицирование в постнатальном периоде при контакте в семье [4, 12, 15]. В 1/6 случаев имеет место

вертикальная передача от инфицированных матерей [5, 10]. Многие случаи туберкулеза в период беременности остаются нераспознанными в связи с отсутствием настороженности медперсонала и специфических симптомов у беременной, а также трудностями при выделении возбудителя [10].

Основным критерием врожденного ТБ является подтвержденное туберкулезное поражение органа в сочетании с хотя бы один из следующих критериев: (1) наличия поражений, возникающих в первую неделю жизни, (2) первичного печеночного комплекса или казеозных печеночных гранулем, (3) туберкулезной инфекции плаценты или материнских половых путей и (4) выявления контактов для исключения постнатальной передачи [6]. Культуральное выявление *M. tuberculosis* из биологических жидкостей, микроскопии при специальном окрашивании на КУМ или биопсии тканей является «золотым стандартом» диагностики. Проведенные исследования показали, что аспираты из желудка или трахеи были положительными у 80% детей с врожденным ТБ [7, 8]. У новорожденных нельзя полностью исключить врожденный ТБ, опираясь только на результаты туберкулиндиагностики и определения антител, особенно при наличии соответствующего семейного анамнеза. В случае с нашей пациенткой имелся семейный анамнез туберкулеза у сибсов. Исследование аспирата содержимого желудка, проведенное в рамках диагностического поиска, дало положительный результат на кислотоустойчивые бациллы, что было подтверждено положительным тестом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующими культуральными исследованиями. В данном случае возможность постнатальной передачи была исключена по причине кратковременного контакта ребенка с матерью и членами семьи, подтвержденного отсутствия туберкулеза у лечащих и ухаживающих медицинских работников, а также срока появления первых симптомов, указывающего на пре- или интранатальное инфицирование.

У 67 % пациентов с врожденным ТБ симптомы развиваются в течение первых 3 недель после рождения [14]. Средний возраст манифестации заболевания составляет 24 (1-84) дня жизни ребенка [6, 11].

При врожденном ТБ в 70% наблюдаются респираторный дистресс и лихорадка $>38,5^{\circ}\text{C}$, в 38-67% — гепатоспленомегалия, в 20-40% — астения, сменяющаяся возбуждением, вздутие живота, в 14% случаев отмечается регионарная лимфаденопатия [9, 11]. Однако эти клинические проявления не специфичны и аналогичны таковым при других инфекционных заболеваниях, таких как бактериальная пневмония, сепсис, гепатит, гнойный менингит, врожденные вирусные инфекции, токсоплазмоз. Физикальная картина скудная, даже в случае большой площади поражения легких и развития дыхательной недостаточности. Как и в представленном в статье случае, у 98% пациентов с врожденным ТБ имеют место изменения на рентгенограммах и МСКТ грудной клетки, имитирующие пневмонию, не являющиеся патогномичными и достаточными для установки точного диагноза [2, 9, 11] Пациентам с подозрением на врожденный ТБ рекомендуется проводить МСКТ грудной клетки и брюшной полости для достоверной оценки характера поражений. Проведение МСКТ в этом возрасте затруднено в связи с необходимостью глубокой седации детей, как правило, имеющих проявления полиорганной недостаточности, неудовлетворительный соматический статус и дыхательные расстройства [9, 11]. Частота развития гепатоспленомегалии на фоне течения инфекционного процесса может достигать 75% и является наиболее частой, после поражения легких, радиологической находкой [11, 13]. При этом увеличение размеров печени и селезенки может как предшествовать развитию очагов в легких, так и, как в нашем наблюдении, манифестировать через несколько недель после, отражая воспалительные иммуноопосредованные процессы.

Подозрение на врожденный ТБ должно возникнуть при отсутствии положительной динамики на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия у новорожденного с инфекционным синдромом и картиной пневмонии на рентгенограммах. У 96% новорожденных с врожденным ТБ не отмечалось положительной динамики в течение > 96 часов от начала антибиотикотерапии [7]. После исключения грибковых инфекций следует

заподозрить врожденный ТБ у детей младше 2 месяцев с резистентной лихорадкой, пневмонией, гепатоспленомегалией, тем более если имеется соответствующий семейный или социальный анамнез [7].

В представленном нами случае, симптомы инфекционного поражения легких манифестировали на 27 день жизни. У пациентки при аускультации отсутствовала картина, характерная для бронхоолита и полисегментарной пневмонии, несмотря на наличие рентгенологически подтвержденной картины инфильтративного двустороннего поражения легких. Диагноз туберкулеза был заподозрен только после ухудшения состояния пациента на фоне терапии антибиотиками в течение 9 дней. При этом у пациентки имелся характерный социальный и семейный анамнез.

Режим терапии врожденного ТБ назначается в зависимости от степени резистентности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам. Терапия первой линии для пациентов с врожденным ТБ не отличается от применяемого при постнатальных формах заболевания и включает изониазид, рифампицин, пиразинамид в комбинации со стрептомицином или этамбутолом [8, 11, 14]. Клинические рекомендации в России предполагают дифференцированный подход к терапии туберкулезной инфекции у детей на основе 5 базовых режимов в зависимости от степени лекарственной устойчивости бактерий и переносимости лечения [1, 3]. В связи с выявленной монорезистентностью микобактерий к изониазиду терапия нашему пациенту была начата по схеме II, на базе рифампицина и пиразинамида с добавлением фторхинолонов, аминогликозидов и линезолида, что в итоге привело к купированию активной фазы заболевания и симптомов дыхательной недостаточности.

Уровень смертности от врожденного ТБ на фоне своевременно проведенной диагностики и адекватной терапии снизился за последние тридцать лет с 53% до 15-33%, однако по-прежнему остается чрезвычайно высокой [9, 11].

Заключение

Врожденный ТБ у недоношенного новорожденного должен быть заподозрен при наличии факторов, указывающих на возможность ante- и интранатального инфицирования *M. tuberculosis*, даже если единственным симптомом у новорожденного является лихорадка. Точное документирование социального, материнского и семейного анамнезов туберкулеза и любых клинических симптомов заболевания имеет решающее значение для ранней диагностики. Врач в обязательном порядке должен принять все меры для диагностики специфического поражения у новорожденного с инфекционным синдромом, с поражением легких, резистентных к проводимой стандартной антибиотикотерапии.

Список литературы

1. Врожденный туберкулез. Медицинская проблема и клинический пример её благоприятного разрешения / О. Г. Челнокова, Е. О. Соловьев. - DOI: 10.23670/IRJ.2017.55.011. – Текст: непосредственный // Международный научно-исследовательский журнал. - 2017. - №1-1 (55). – С. 167-170.
2. Трудность диагностики врожденного туберкулеза при неизвестном анамнезе / И. В. Шумилова, Ю. Н. Бердаков, А. П. Енютина [и др.]. - DOI: 10.33029/2308-2402-2021-9-3-62-66. – Текст: непосредственный // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2021. - Т. 9, № 3. - С. 62-66.
3. Туберкулез у детей. Клинические рекомендации Минздрава // Министерство здравоохранения Российской Федерации; Российское Общество Фтизиатров. - Москва, 2020. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/507_1. (дата обращения: 24.10.2022). – Текст: электронный.
4. Adhikari, M. Tuberculosis in the newborn: an emerging disease / M. Adhikari, T. Pillay, DG. Pillay. - DOI: 10.1097/00006454-199712000-00003. - Text: electronic // *Pediatr Infect Dis J.* – 1997. – Vol. 16, №12. - P. 1108–12. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9427454/> (date of the application: 27.10.2022).

5. An infant of 26 weeks gestation with congenital miliary tuberculosis complicated by chronic lung disease requiring CPAP was diagnosed on Day 104 of life: congenital tuberculosis was confirmed by detection of calcified ovaries in his mother / A. Matsuda, N. Nishizaki, H. Abe [et al.]. - DOI: 10.1080/20469047.2022.2076030. - Text: electronic // Paediatr Int Child Health. – 2022. - Vol. 42, №2. – P.72-77. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35588163/> (date of the application: 27.10.2022).
6. Brief report: congenital tuberculosis / MF. Cantwell, ZM. Shehab, AM. Costello [et al.]. -DOI: 10.1056/NEJM199404143301505. - Text: electronic // N Engl J Med. – 1994. – Vol. 330, №15. - P. 1051–1054. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8127333/> (date of the application: 27.10.2022).
7. Congenital tuberculosis in a premature newborn / Escrig L Solaz, Álvarez M Belda, Martin R Soria [et al.]. - DOI: 10.37201/req/018.2022. - Text: electronic // Rev Esp Quimioter. – 2022. - Oct. – Vol. 35, №5. – P. 500-502. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35850499/> (date of the application: 27.10.2022).
8. Kini, PG. Congenital tuberculosis associated with maternal asymptomatic endometrial tuberculosis / PG. Kini. - DOI: 10.1179/027249302125000913. - Text: electronic // Ann Trop Paediatr. – 2002. - Vol. 22, №2. - P. 179–181. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12070954/> (date of the application: 27.10.2022).
9. Li, C. Diagnosis and treatment of congenital tuberculosis: a systematic review of 92 cases / C. Li, L. Liu, Y. Tao. - DOI: 10.1186/s13023-019-1101-x. - Text: electronic // Orphanet J Rare Dis. – 2019. - Vol. 14, №1. - P. 131. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31182120/> (date of the application: 27.10.2022).
10. Loto, OM. Tuberculosis in pregnancy: a review / OM. Loto, I. Awowole. - DOI:10.1155/2012/379271. - Text: electronic // J Pregnancy. – 2011. – N 1. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22132339/> (date of the application: 27.10.2022).
11. Peng, W. Analysis of 170 cases of congenital TB reported in the literature between 1946 and 2009 / W. Peng, J. Yang, E. Liu. - DOI: 10.1002/ppul.21490. - Text: electronic // Pediatr Pulmonol. – 2011. - Vol. 46, №12. – P. 1215–1224. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.21490> (date of the application: 27.10.2022).
12. Shambhavi, Kumar A. Congenital Tuberculosis: A silent foe / Kumar A. Shambhavi. - DOI: 10.1177/00494755221112540. - Text: electronic // Trop Doct. – 2022. – Vol. 52, №4. - P. 598-601. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35892157/> (date of the application: 27.10.2022).
13. Shao, Y. Congenital and perinatal tuberculosis / Y. Shao, J. R. Hageman, S. T. Shulman. - DOI: 10.1542/neo.22-9-e600. - Text: electronic // NeoReviews. – 2021. - Vol. 22, №9. – P. 600-605. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34470761/> (date of the application: 27.10.2022).
14. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era / BJ. Marais, RP. Gie, HS. Schaaf [et al.]. - PMID: 15141729. - Text: electronic // Int J Tuberc Lung Dis. – 2004. - Vol. 8, №4. – P. 392–402. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15141729/> (date of the application: 27.10.2022).
15. Vertical transmission of Mycobacterium tuberculosis in KwaZulu Natal: impact of HIV-1 co-infection / T. Pillay, AW. Sturm, M. Khan [et al.]. - PMID: 14974747. - Text: electronic // Int J Tuberc Lung Dis. – 2004. – Jan. – Vol. 8, №1. - P.59-69. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14974747/> (date of the application: 27.10.2022).