

■ ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ЛЕГОЧНОЙ И АБДОМИНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ

Мякишева Т.В., Авдеева Т.Г.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

tatyamyakisheva@yandex.ru - Мякишева Т.В.

Резюме: Методом сплошной выборки проанализировано 100 амбулаторных карт пациентов, направленных к фтизиатру по результатам массовой иммунодиагностики туберкулеза. По результатам общеклинического, рентгенологического, ультразвукового и иммунологического методов пациенты разделены на две группы: с локальными формами туберкулеза и с латентной туберкулезной инфекцией. При анализе структуры выявленных УЗИ изменений печени и селезенки в зависимости от результатов кожных туберкулиновых проб было установлено, что у детей с положительными и гиперергическими результатами пробы с АТР спленомегалия определялась достоверно чаще, чем у пациентов с отрицательными результатами, как при латентной туберкулезной инфекции, так и при локальных формах. В оценке эффективности лечения АТР показал более высокую чувствительность по сравнению с пробой Манту как у пациентов с активным туберкулезом, так и при латентной туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, туберкулез, химиопрофилактика, иммунодиагностика, ультразвуковое исследование.

■ DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS AND EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF TUBERCULOSIS INFECTION OF PULMONARY AND ABDOMINAL LOCALIZATION IN CHILDREN

Myakisheva T.V., Avdeeva T.G.

Smolensk State Medical University,
28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Summary: The method of continuous sampling analyzed 100 outpatient patient records sent to a TB specialist based on the results of mass immunodiagnosics of tuberculosis. According to the results of general clinical, radiological, ultrasound and immunological methods, patients are divided into two groups: with local forms of tuberculosis and with latent tuberculosis infection. When analyzing the structure of liver and spleen changes revealed by ultrasound, depending on the results of tuberculin skin tests, it was found that in children with positive and hyperergic ATP tests, splenomegaly was determined significantly more often than in patients with negative results, both with latent tuberculosis infection and with local forms. In assessing the effectiveness of treatment, ATP showed a higher sensitivity compared to the Mantoux test both in patients with active tuberculosis and in latent tuberculosis infection.

Key words: latent tuberculosis infection, tuberculosis, chemoprophylaxis, immunodiagnosis, ultrasound.

Введение. В последние годы в структуре нозологических форм туберкулёза отмечается увеличение количества случаев внелегочных локализаций [1,2,5]. На абдоминальный туберкулёз по разным данным приходится от 4,4–8,3% до 17-21% всех случаев внелегочного туберкулёза, что не позволяет считать эту форму редким заболеванием. При этом изменения могут наблюдаться не только в кишечнике и мезентериальных лимфатических узлах, но и в печени, и селезенке. Кроме того, учитывая системный характер туберкулёзного поражения, не следует исключать наличия сочетанных форм заболевания [3,6].

На сегодняшний день в России используются рекомендованные ВОЗ стандартные подходы к диагностике туберкулёза у детей, включающие изучение анамнеза, иммунодиагностику с оценкой кожных туберкулиновых проб, бактериологическое исследование и рентгенодиагностика с проведением компьютерной томографии. Другие методы и методики лабораторного и лучевого исследования применяются по показаниям [7]. Диагностика туберкулёза у детей осложняется тем, что более чем в 50% случаев заболевание протекает бессимптомно. В качестве массовых скрининговых методик контроля распространения туберкулёза используется оценка пробы Манту с 2 ТЕ у детей до 7 лет и пробы с антигеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР) для пациентов старше 8 лет. Ведущая роль рентгеновского обследования при диагностике лёгочных форм туберкулёза, выявлении туберкулёзного поражения внутригрудных лимфатических узлов и патологии костно-суставной системы не подвергается сомнению [1,7]. В тоже время, в связи с увеличением количества случаев экстрапульмональной локализации туберкулёза, в том числе абдоминального, возрастает роль других методов лучевой диагностики, и прежде всего ультразвуковой диагностики.

Однако, не смотря на совершенствование диагностических технологий, трудности диагностики сохраняются, как на уровне поликлинического звена лечебно-профилактических учреждений, так и на уровне противотуберкулезных диспансеров. Кроме того, нет четких критериев оценки эффективности химиопрофилактики (ХП) по результатам иммунологических проб в динамике.

Цель исследования – сопоставить чувствительность пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л и аллергена туберкулезного рекомбинантного, а также возможность применения ультразвуковых методов при диагностике и оценке эффективности терапии легочных и абдоминальных форм туберкулезной инфекции у детей.

Материалы и методы. Методом сплошной выборки проанализировано 100 амбулаторных карт пациентов, направленных на консультацию педиатрами в 2018-2019гг. по результатам массовой иммунодиагностики туберкулеза в Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер.

Среди пациентов мальчиков было 43%, девочек 57%. Распределение по возрасту было представлено следующим образом: от 0 до 3 лет – 12%, 4-7 лет – 50%, 8-14 лет – 30%, 15-17 лет – 8%, таким образом, преобладали дети дошкольного и школьного возраста. Согласно стандартам всем детям во фтизиатрической службе должно быть проведено обследование, включающее: общий анализ крови, общий анализ мочи, рентгенографию органов грудной клетки, СКТ и УЗИ органов брюшной полости (по показаниям), общий анализ мокроты (по показаниям) и иммунодиагностику: постановку пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (АТР). По результатам дообследования на I этапе были сформированы две группы: 1-я с локальными формами туберкулеза (22 человека), которым было необходимо дальнейшее лечение, и 2-я группа с латентной туберкулезной инфекцией (78 человек), в которой требовалось проведение мер профилактики. Для оценки эффективности химиопрофилактики (ХП) и химиотерапии проводилась постановка иммунологических проб через 3, 6 и 12 месяцев.

На II этапе были проведены сопоставления данных ультразвукового обследования печени и селезёнки с результатами СКТ и выраженностью иммунологических проб у детей с различными формами туберкулёзной инфекции. В заключении на основании комплексного анализа полученных результатов был сформирован оптимизированный алгоритм лучевой диагностики и динамического контроля абдоминальных проявлений различных форм туберкулёзной инфекции у детей.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistic 10,0 (StatSoft, RU). Для оценки значимости различий частот - критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Степень связи между изучаемыми явлениями определяли с помощью коэффициента корреляции по формуле Спирмена (R) для количественных данных. Статистически значимыми считались значения критериев и коэффициентов, соответствующие $p < 0,05$, где p – достигнутый уровень значимости. Также учитывалась величина $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m (SEM) – ошибка среднего, n – объем выборки.

Результаты исследования и их обсуждение.

При оценке места постоянного проживания детей I и II группы было выявлено, что 37 (37%) человек зарегистрированы в сельской местности, а 63 (63%) пациентов – в городах.

Достоверных различий между количеством пациентов разного пола из села и города не было установлено ($\chi^2=3,32$, $p=0,0685$). Из всех детей I и II группы у 66 (66%) обследованных был установлен контакт с больными различными формами туберкулеза, из них в 35 (35%) наблюдениях – с ближайшими родственниками, в том числе с открытыми формами туберкулеза. Среди всех обследованных детей не установлено случаев выделения микобактерий туберкулёза, а также наличия вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции.

У всех пациентов проведена оценка эффективности вакцинации БЦЖ на основании размеров поствакцинального знака, с учетом того, что достаточным считается размер поствакцинального рубца 5-10мм [7]. Получены следующие результаты: в 60% случаев вакцинация БЦЖ проведена эффективно (рубец 5-10мм), в 40% случаев вакцинация неэффективна, из них у 30% зарегистрированы недостаточные размеры вакцинального знака, а у 10% поствакцинальный знак отсутствовал. Среди неэффективно вакцинированных наибольшее количество детей было в возрасте 4-7 лет – 55%, от 0 до 3 лет – 30%, от 8 до 14 лет – 15%, среди подростков таких случаев не установлено. Среди пациентов, направленных к фтизиатру по результатам массовой иммунодиагностики туберкулеза, которая проводилась на амбулаторно-поликлиническом этапе, 57% детей были с виражом, 18% с гиперергическими пробами и 25% с усиливающейся чувствительностью к туберкулину.

Первостепенное значение для врача имеет определение момента инфицирования организма человека микобактериями туберкулеза (МБТ). Это становится возможным при динамическом наблюдении за результатами ежегодной массовой туберкулинодиагностики у ребенка. Впервые положительная туберкулиновая проба после отрицательных является классическим проявлением «виража» туберкулиновых реакций и свидетельствует о проникновении в организм ребенка МБТ [7].

У всех направленных пациентов проанализированы результаты представленных иммунологических проб по годам с целью установления, в каком возрасте произошел вираж туберкулиновой чувствительности. Установлено, что вираж в возрасте 0-3 лет зарегистрирован у 25%, 4-7 лет – у 52%, 8-14 лет – у 16%, а в 15-17 лет только у 4% детей. Развитие локальных форм туберкулеза происходит, как правило, через 1-2 года после виража, т.е. свежего инфицирования МБТ. Поэтому важно, чтобы ребенок был направлен в противотуберкулезный диспансер в первый год после виража туберкулиновых проб. Однако только 82% детей были направлены к фтизиатру в данный срок, что указывает на недостатки в работе участковой педиатрической службы.

Согласно требованиям санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза» лица из окружения детей, имеющих изменения чувствительности к туберкулину ("виражных" детей), должны внепланово в индивидуальном порядке пройти профилактический осмотр, если с момента последнего флюорографического обследования прошло более 6 месяцев [4]. В нашем исследовании флюорографическое обследование окружения детей в полном объеме было проведено в 69%, неполное обследование контактных имело место в 23% случаев, в 8% случаев контактные не были обследованы. При выявлении патологических изменений органов грудной клетки при СКТ у детей во всех случаях рекомендуется выполнение УЗИ органов брюшной полости для исключения наличия абдоминальных проявлений туберкулёзной инфекции. При проведении СКТ органов грудной клетки локальные изменения были выявлены у 22 детей – 1-я группа, у остальных 78 пациентов изменений не установлено – 2-я группа.

На момент постановки диагноза в противотуберкулезном диспансере у 75% детей обеих групп зарегистрирована положительная нормергическая реакция Манту, у 25% - гиперергическая реакция Манту, причем, в динамике усиливающаяся чувствительность отмечена в 16% случаев, а монотонная – в 14%. Проба с АТР в 28% случаев была отрицательной, в 25% - положительной нормергической, в 14% – гиперергической. На момент постановки диагноза средний размер папулы по пробе Манту составил $M=13,4\pm 3,8$ мм, $n=94$, а по пробе АТР значительно больше – $M_2=29,4\pm 41,3$ мм, $n=67$.

При УЗИ печени пациентов обеих групп увеличение косопоперечного размера правой доли наблюдалось в 29% наблюдений. Достоверно реже регистрировались изменения других размеров печени: так только в 3% случаев было установлено увеличение толщины левой доли ($\chi^2=54,63$, $p=0,0001$), а косовертикального размера правой доли – только в 16% случаев ($\chi^2=10,11$, $p=0,0015$). Повышение эхогенности печени, как признака диффузных изменений паренхимы органа, было выявлено в 6% случаев. Достоверных отличий ультразвуковых

параметров печени в зависимости от формы туберкулёзного процесса и возраста пациентов не было установлено.

При первичном УЗИ увеличение размеров селезенки отмечалось у 20% из всех детей и могло проявляться не только увеличением абсолютных цифр одного или сразу нескольких размеров, но и деформациями в виде: а) увеличения объема верхнего полюса селезенки – симптом «нависания» селезенки над верхним полюсом левой почки, при этом нижний полюс селезенки и левой почки совпадали (7%); б) сглаженности внутреннего контура (5%); в) выпуклости внутреннего контура (4%) и г) полицикличности внутреннего контура селезенки (4%). Повышение эхогенности селезенки было выявлено у 63% пациентов.

У 18% пациентов при ультразвуковом исследовании определялись изменения сосудистого русла печени и селезенки в виде локального или диффузного утолщения и уплотнения (повышения эхогенности) стенок ветвей воротной вены и/или селезеночной вены. Симптомы отмечались у 9(40,9%) из 22 человек с локальными формами и значительно реже (в 2(2,6%) из 78 наблюдений) у пациентов с латентной туберкулезной инфекцией ($\chi^2=56,62$; $p=0,0001$). У всех 11 детей изменения сосудистого русла селезенки сопровождались увеличением её размеров и повышением эхогенности паренхимы органа. В 3 (27,3%) из 11 наблюдений изменения печеночных сосудов сочетались с увеличением размеров печени, и в 2 (18,2%) случаях – с повышением эхогенности органа.

При анализе структуры выявленных изменений печени и селезенки в зависимости от результатов кожных туберкулиновых проб было установлено, что у детей с положительными и гиперергическими результатами пробы с АТР спленомегалия определялась достоверно чаще чем у пациентов с отрицательными результатами как при латентной туберкулёзной инфекции (соответственно $\chi^2=9,52$, $p=0,002$; $\chi^2=4,69$, $p=0,03$), так и при локальных формах (соответственно $\chi^2=5,42$, $p=0,02$; $\chi^2=14,12$, $p=0,0002$).

При оценке частоты выявления симптома повышения эхогенности паренхимы селезенки также были выявлены достоверные отличия: в I группе: $\chi^2=11,33$, $p=0,0008$; $\chi^2=32,64$, $p=0,0001$, а во II группе: $\chi^2=13,2$, $p=0,0003$; $\chi^2=9,47$, $p=0,002$. Частота встречаемости ультразвуковых симптомов спленомегалии и повышения эхогенности селезенки прямо коррелировала с выраженностью кожных проб с АТР у детей с латентной туберкулёзной инфекцией (для спленомегалии: $R=0,514$; $p=0,001$, для повышения эхогенности паренхимы селезенки: $R=0,187$; $p=0,038$) и локальными формами туберкулёза (для спленомегалии: $R=0,365$; $p=0,0006$, для повышения эхогенности паренхимы селезенки: $R=0,329$; $p=0,0022$). В тоже время патологические изменения печени достоверно не различались среди пациентов с различной чувствительностью к пробе с АТР как при латентной туберкулёзной инфекции, так и при наличии локальных форм.

Таким образом, регистрация ультразвуковых симптомов патологии печени и селезенки (увеличение размеров, повышение эхогенности паренхимы) при наличии изменённой чувствительности к туберкулину должна расцениваться как абдоминальное проявление хронической инфекции.

Всем пациентам с локальными формами туберкулеза была показана химиотерапия. При сравнении динамики иммунологических проб у пациентов I-й группы в процессе лечения достоверного изменения среднего значения пробы Манту не установлено: как через 1 месяц, так и через 3 месяца лечения ($14,5\pm 0,6$ мм и $14,6\pm 1,7$ мм, $p=0,066$).

Изучение динамики при проведении АТР показало отсутствие достоверных изменений через 1 месяц лечения ($14,3\pm 1,4$ мм и $19,6\pm 2,1$ мм, $p=0,087$), однако через 3 месяца исследование показало достоверное снижение среднего размера папулы до $10,6\pm 0,8$ мм по сравнению с исходным ($15,2\pm 1,4$ мм, $p=0,033$).

Всем пациентам с латентной туберкулезной инфекцией для предотвращения ее реализации в заболевание была показана ХП. ХП проводится двумя противотуберкулезными препаратами (ППП) при отсутствии или наличии одного-двух факторов риска и сомнительной и слабоположительной чувствительности на пробу с АТР – сроком 3 месяца, а при наличии двух и более факторов риска и положительной или гиперергической чувствительности на пробу с АТР – сроком 6 месяцев. Главным критерием эффективности превентивной химиотерапии является отсутствие заболевания туберкулезом в дальнейшем.

После проведения назначенного курса ХП через 3 месяца достоверного снижения пробы Манту ($M=12,5\pm 3,95$ мм, $n=14$; $p=0,77$) и АТР ($M=6,9\pm 7,85$ мм, $n=11$; $p=0,27$) не установлено, что, вероятно, может быть связано с недостаточным объемом выборки. Достоверно утверждать об уменьшении выраженности реакции Манту можно только спустя

6 месяцев ($M=13,3\pm 4,38$ мм, $n=31$; $p=0,01$). Спустя 12 месяцев продолжилось снижение среднего размера пробы Манту, но оно было не достоверно ($M=14,91\pm 4,36$ мм, $n=11$; $p=0,36$), что также может быть связано с недостаточным объемом выборки. Оценка динамики сразу двух иммунологических проб: пробы Манту и АТР показала достоверно зависимое их снижение к 3-му ($M=14,5\pm 4,74$ мм, $M_2=8,22\pm 8,18$ мм, $n=9$; соответственно, $p=0,017$) и 6-му месяцу ($M=11,2\pm 3,9$ мм, $M_2=4,4\pm 6,4$ мм, $n=20$; $p=0,00001$) после ХП, что свидетельствует об эффективности проведенной превентивной ХП, а, следовательно, и о снижении риска развития локальных форм туберкулезной инфекции. Однако, к 12-ти месяцам после курса ХП достоверного зависимого снижения реакции Манту и АТР не выявлено ($M=43,5\pm 5,5$ мм, $M_2=8,3\pm 7,4$ мм, $n=8$; $p=0,09$). Возможно, это связано с продолжающимся контактом с большим туберкулезом среди части пациентов данной группы. Оценить пробы через 12 месяцев удалось только у 8% пациентов. Однако заболевания туберкулезом в дальнейшем у данной группы детей не зарегистрировано.

Таким образом, в проведенном исследовании АТР показал более высокую чувствительность по сравнению с пробой Манту в оценке эффективности лечения пациентов с активным туберкулезом органов дыхания у детей. Полученные данные согласуются с представленными в литературе сведениями о более высокой чувствительности АТР по сравнению с пробой Манту в иммунодиагностике *M. tuberculosis complex*.

Заключение. Таким образом, регистрация ультразвуковых симптомов патологии печени и селезенки (увеличение размеров, повышение эхогенности паренхимы) при наличии измененной чувствительности к туберкулину может расцениваться как абдоминальное проявление хронической туберкулезной инфекции. Для оценки эффективности лечения туберкулеза целесообразно назначение двух иммунологических проб одновременно и проводить контрольную иммунодиагностику через 3 и 6 месяцев после курса химиотерапии, когда регистрируется достоверно зависимое снижение пробы Манту и АТР.

Литература

1. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Севостьянова Т.А. и др. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания. // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 3. – С.40-46.
2. Зозуля М.Ю., Воротынцева Н.С. Возможности ультразвуковой диагностики абдоминальных проявлений туберкулеза у детей. // Мат-ры конгресса рос. асс. радиологов. – СПб.: Человек и его здоровье, 2015. – С. 180-182.
3. Зозуля М.Ю., Воротынцева Н.С. Комплексная лучевая диагностика абдоминальных проявлений туберкулезной инфекции у детей. // Курск. научн.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2016. – № 3. – С. 5-11.
4. Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 "Профилактика туберкулеза" (с изменениями на 6 февраля 2015 года).
5. Поркулевич Н.И., Цыганкова Е. А. Эпидемиологические особенности и клиническое течение внелегочного туберкулеза у детей. // Актуальные вопросы туберкулеза, инфекционной и соматической патологии. Омск, 2018. – С.170-179.
6. Татаринцева М.П, Пузырёва Л.В, Мордык А.В. и др. Анализ заболеваемости туберкулезом в Омской области за 15-летний период. // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – №4. – С.38-45.
7. Федеральные клинические рекомендации «Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей», 2017г.