

УДК 616.71/72-002.5-053.2-02:615.371
DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-24-27

Костно-суставной туберкулез у детей: что изменилось в концепции и стратегии частной проблемы современной фтизиатрии?

А.Ю. Мушкин^{1,2}, В.В. Петухова¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Лекция, посвященная современным подходам к диагностике и лечению костно-суставного туберкулеза у детей. Рассмотрены вопросы этиологической доказательности диагноза «туберкулез костей и суставов» и особенности костных осложнений противотуберкулезной вакцинации. Подчеркивается, что в соответствии с рекомендациями ВОЗ, диагноз туберкулеза может рассматриваться как установленный, но недоказанный, и как установленный и верифицированный. При этом верифицированным считается диагноз, имеющий бактериологическое подтверждение. Специфический характер костного поражения может быть установлен только на материале из очага поражения. Хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза у детей должно быть максимально приближено к моменту установления диагноза, а послеоперационная химиотерапия – проводиться с учетом верификации патогенного штамма и его лекарственной чувствительности. Таким образом, костно-суставной туберкулез у детей требует двухуровневого доказательства диагноза, его этапной верификации и синдромно-нозологического терапевтического сопровождения.

Ключевые слова: костно-суставной туберкулез, дети, хронический остеомиелит, диагностика, лечение

Поступила в редакцию 28.12.2020 г. Получена после доработки 10.02.2021 г.

Для цитирования: Мушкин А.Ю., Петухова В.В. Костно-суставной туберкулез у детей: что изменилось в концепции и стратегии частной проблемы современной фтизиатрии? *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:24–7. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-24-27

Для корреспонденции: Мушкин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, 2-4), профессор кафедры травматологии и ортопедии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8); ORCID: 0000-0002-1342-3278; e-mail: aymushkin@mail.ru

Tuberculosis of bones and joints among children: What has changed in the concept and strategy of a particular modern phthisiatry issue?

A.Yu. Mushkin^{1,2}, V.V. Petukhova¹

¹ Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia;

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Summary: The lecture is devoted to the current approaches to diagnosing and treating tuberculosis of bones and joints among children. Issues of the evidentiary standards of the diagnosis “tuberculosis of bones and joints” and peculiarities of the skeletal-related event of anti-tuberculosis immunization are discussed. It is highlighted that according to WHO’s recommendations tuberculosis can be considered as diagnosed, but not proved and also as diagnosed and verified. Diagnosis is considered verified when it has bacteriological proof. The specific character of the bone disorder can be diagnosed only by testing material from lesion. The surgical treatment of the tuberculosis of joints and bones among children should be as close as possible to the moment of diagnosing. After surgery chemotherapy is conducted taking into account verification of the pathogenic strains and its drug sensitivity. Thus tuberculosis of joints and bones among children requires two-level proof of the diagnosis, its stage-by-stage verification and syndrome-nosologic support.

Keywords: tuberculosis of bones and joints, children, chronic osteitis, diagnostics, treatment

Received 28 December 2020; Revised 10 February 2021

For citation: Mushkin AYu, Petukhova VV. Tuberculosis of bones and joints among children: What has changed in the concept and strategy of a particular modern phthisiatry issue? *Pacific Medical Journal*. 2021;1:24–7. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-24-27

Corresponding author: Aleksandr Yu. Mushkin, MD, PhD, chief researcher of the Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology (2-4 Ligovsky Ave., Saint Petersburg, 191036, Russian Federation), professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Pavlov University (6-8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1342-3278; e-mail: aymushkin@mail.ru

Настоящая лекция основана на ретроспективном анализе данных Клиники детской хирургии и ортопедии Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии за 2000–2020 гг.: более 6000 детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, обследованных в рамках дифференциальной

диагностики костно-суставного туберкулеза, в т.ч. около 1000 случаев – с бактериологическим или молекулярно-генетическим подтверждением диагноза.

Прежде всего, следует отметить те вопросы, которые в последнее десятилетие приобрели, наверное, для

всех фтизиопедиатров Российской Федерации новое звучание:

1. Что такое «туберкулез костей и суставов» с позиции его этиологической доказательности? Что есть «костные осложнения противотуберкулезной вакцинации», и чем их лечение отличается от лечения заболеваний, вызванных невакцированными штаммами микобактерий? Какова роль нарушений иммунной защиты в развитии костных осложнений вакцинации?
2. Какой объем диагностических манипуляций и исследований необходим для того, чтобы установить, подтвердить или опровергнуть диагноз туберкулеза костей и суставов?
3. Всегда ли возможна однозначная трактовка результатов того, что мы называем «методами верификации костно-суставного туберкулеза»?
4. Что изменилось (или меняется) в концепции лечения костно-суставного туберкулеза у детей, в т.ч. с точки зрения специфической химиотерапии, терапии сопровождения и хирургических пособий?

Костно-суставной туберкулез – специфическое инфекционное заболевание костей и суставов, этиологически связанное с локальным поражением скелета бактериями, относящимися к общему понятию «Микобактерии туберкулезного комплекса» (*Mycobacterium tuberculosis complex*) [1].

С одной стороны, инфекционные поражения скелета относятся к компетенции нескольких медицинских специальностей. В хирургии и травматологии/ортопедии они обозначаются конкретными терминами: остеомиелит, артрит или остеоартрит, а значит, костно-суставной туберкулез – это остеомиелит (артрит, остеоартрит), вызванный определенным возбудителем [2]. Следовательно, принципы ведения этой патологии лежат на грани хирургии (травматологии/ортопедии) и фтизиатрии, баланс между которыми и служит залогом успешного лечения. По течению и морфологическим особенностям (преимущественно некротический процесс, склонный к секвестрированию) костный туберкулез следует отнести к специфическим первично-хроническим остеомиелитам.

С другой стороны, *Mycobacterium tuberculosis complex* включает в себя группу микроорганизмов, среди которых для педиатрии особое значение имеет вакцинный штамм, полное обозначение которого с упоминанием биологической иерархии звучит как *Mycobacterium tuberculosis bovis* VCG, а следовательно, костные осложнения противотуберкулезной вакцинации – частный вариант туберкулеза, вызванный конкретным штаммом возбудителя, а не отдельное заболевание [3]. Кстати, это следует и из правил кодирования в рамках Международной классификации болезней 10-го пересмотра: код Y58 для осложнений противотуберкулезной вакцинации должен использоваться как *дополнительный (уточняющий)* к основному коду заболевания.

Почему следует обращать внимание на эти уточнения? Во-первых, первичные хронические остеомиелиты в силу локальных особенностей микроциркуляции плохо поддаются системной антибактериальной терапии, и радикальная механическая элиминация патологического субстрата рассматривается как один из основных компонентов их успешного лечения. Во-вторых, никаких различий в морфологии костных поражений, вызванных вакцинным и «естественными» штаммами микобактерий туберкулеза, найдено не было, как и не подтвердилась информативность иммуногистохимических методов верификации возбудителя.

Говоря о костных осложнениях вакцинации бациллой Кальмета–Герена (БЦЖ) нельзя обойти вниманием еще три аспекта проблемы:

1. Известна природная устойчивость вакцинного штамма микобактерий к пипразинамиду – следовательно, назначение этого препарата при вакцинальных остеомиелитах необосновано.
2. В последние пять лет количество таких осложнений вакцинации значительно уменьшилось, что, несомненно, связано с ужесточением требований к стандартизации числа бактериальных тел в используемой в Российской Федерации вакцине БЦЖ-М.
3. Благодаря открытию в 2002 г. селективного первичного иммунодефицита, тропного к микобактериозам [4], более понятными стали механизмы генерализованных осложнений вакцинации, а также течения туберкулеза на фоне иммунодефицитных состояний. Однако объяснение возникновения монофокальных (особенно удаленных от места введения вакцины) костных поражений иммунодефицитными состояниями, хотя и представляется логичным, не выглядит абсолютно убедительным.

Документы ВОЗ, а также подготовленные на их основе национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у детей существенно упростили формулировку диагноза и доказательство специфической этиологии поражения костей и суставов. Указано на возможность двух уровней формулирования такого заключения: 1) *диагноз установленный, но недоказанный*, и 2) *диагноз установленный и верифицированный*. При этом верифицированным, или доказанным, считается только диагноз, имеющий бактериологическое (молекулярно-генетическое или культуральное) подтверждение. Морфологическое заключение «туберкулез» не относит диагноз к верифицированным, как и отсутствие казеозного некроза не исключает туберкулез: гранулематозно-некротические процессы характерны для большой группы как инфекционных (прежде всего, микотических), так и ауто-воспалительных небактериальных остеомиелитов [5, 6]. Последним заболеваниям, имеющим сходные с костным туберкулезом лучевые проявления, особое внимание стало уделяться в последние пять лет. Кроме того, в условиях иммунодефицитных состояний (как первичных,

характерных для детей, так и вторичных, индуцированных циторедуктивной и иммуносупрессивной терапией) специфический процесс ввиду незаконченного фагоцитоза может протекать без формирования типичных туберкулезных гранулем.

В свою очередь, стандарты № 3 и № 4 документа ВОЗ «Tuberculosis: International standards for diagnosis, treatment and patients care (2014)» [7] однозначно указывают на следующее:

- специфический характер костного (в документе – внелегочного) поражения может быть доказан только на основании исследования материала, непосредственно полученного из очага поражения;
- иммунологические тесты *не должны* применяться как метод доказательства специфичности внелегочного процесса, т.к. невалидны для этой задачи.

С учетом этих стандартов следует еще раз уточнить, что диагноз костного туберкулеза, в том числе поствакцинального, не может быть ни подтвержден, ни опровергнут на основании кожных и IGRA-тестов. В случае отсутствия бактериологического подтверждения локального костного процесса результаты этих тестов могут использоваться только как дополнительные показатели в рамках диагностических правил для установления *недоказанных* туберкулезных поражений.

Вопрос постановки диагноза «костный туберкулез» при отсутствии бактериологического подтверждения приобретает особый интерес в плане дифференцировки заболеваний, сопровождающихся гранулематозно-некротическим воспалением, но не имеющих инфекционного генеза. Как отмечалось выше, небактериальные остеомиелиты имеют абсолютно схожую с туберкулезом лучевую и морфологическую картину. Вместе с тем данные остеомиелиты, по сути, относятся к «диагнозам исключения», устанавливаемым после «снятия» других этиологических диагнозов [8]. Важность четкого соблюдения означенных правил связана еще и с тем, что к наиболее эффективным для лечения небактериальных остеомиелитов относятся препараты группы селективных ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа [9], *абсолютно противопоказанные* при туберкулезной инфекции. Поэтому перед назначением такой терапии ревматологами (именно они обладают наибольшим опытом лечения небактериальных остеомиелитов) исключение скрытого или латентного туберкулеза становится новой, но обязательной функцией фтизиопедиатров.

Следует констатировать, что сегодня диагноз «костно-суставной туберкулез», установленный на основании клинических, лучевых и иммунологических данных – это лишь *вероятностное заключение*, требующее обязательного забора материала из патологического очага для бактериологического и, желательного, морфологического исследования. Оптимально, если данная процедура проводится малоинвазивно – путем закрытой трепанбиопсии, но, если это невозможно, должно осуществляться

открытое вмешательство, в том числе в объеме лечебно-диагностического [10]. Принципиальный вопрос: «В каком учреждении следует осуществлять такую манипуляцию, если желательнее, чтобы она проводилась максимально рано?» – имеет четкий ответ: «В учреждениях, во-первых, имеющих соответствующий опыт, и во-вторых – возможность быстрого контакта с компетентными (и достаточно оснащенными) бактериологическими и морфологическими лабораториями». При этом круг дифференциации туберкулезных поражений скелета у детей, помимо уже упомянутых небактериальных остеомиелитов, включает неспецифические бактериальные остеомиелиты, опухоли, дистрофические и метаболические процессы, болезни накопления и другую нозологию, с которой фтизиопедиатры ранее либо не сталкивались, либо не замечали, ограничивая свою задачу подтверждением или исключением туберкулеза. Сегодня число обследуемых в нашей клинике больных превышает число детей, у которых диагноз костно-суставного туберкулеза находит подтверждение, и увеличение этой диспропорции мы рассматриваем как положительный факт, отражающий сокращение диагностической паузы, обусловленной необоснованно длительным наблюдением за пациентами с костной патологией на местах.

В заключение необходимо остановиться на некоторых вопросах лечения детей, больных костно-суставным туберкулезом. Как уже отмечалось, при БЦЖ-поражениях пиразинамид неэффективен, а само требование ранней верификации костного туберкулеза заставляет рассматривать диагностику *ex juvantibus* (по динамике клинико-лучевых проявлений на фоне пробной терапии) как ошибочную. С другой стороны, механизмы костной деструкции позволяют обратить внимание на так называемую «терапию сопровождения». Мы не имеем опыта применения при костном туберкулезе препаратов, селективно тормозящих процессы разрушения (рассасывания) костей, которые широко используются в детской ревматологии [11] и которые, возможно, будут полезны в нашей практике.

Можно ли добиться излечения костного туберкулеза у детей без инвазивного вмешательства? С позиции инфекционной составляющей патологии ответ может быть положительным. Но тогда, какова же роль хирургического лечения? С точки зрения трактовки туберкулеза костей как первичного хронического остеомиелита следует считать, что радикальное удаление патологического очага способствует быстрейшему купированию процесса, вплоть до его полного прерывания, создает условия для остеорепарации и, соответственно, обеспечивает лучшие исходы лечения, снижая риск отдаленных ортопедических последствий.

Нельзя не упомянуть и устные мнения коллег, занимающихся сейчас лечением костно-суставного туберкулеза у детей в таких странах, как Бразилия, ЮАР и Китай: хирургическое вмешательство должно

осуществляться через 2–3 недели от начала системной терапии инфекции, за исключением случаев тяжелой сопутствующей специфической патологии – туберкулезного менингита или осложненного внутрилегочного процесса, когда вопрос об операции должен быть отложен до стабилизации очага наиболее тяжелого поражения. Это полностью согласуется с точкой зрения, которая более 30 лет назад была сформулирована и в стенах нашей клиники: хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза у детей должно быть максимально приближено к моменту установления диагноза, а послеоперационная химиотерапия – проводиться с учетом верификации патогенного штамма и его лекарственной чувствительности. Современные возможности реконструктивно-пластической хирургии костно-суставного аппарата, рутинно применяемые в Клинике детской хирургии и ортопедии Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, позволяют обеспечить и излечение патологического процесса, и коррекцию уже развившихся деформаций, и нормализовать рост костей с целью снижения риска отдаленных последствий перенесенного заболевания.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. Hogan JI, Hurtado RM, Nelson SB. Mycobacterial musculoskeletal infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(2):369–82.
2. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Казыкина Т.Н., Русакова Л.И. Эпидемиология туберкулеза у детей. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2019;1:8–43. [Aksenova VA, Sterlikov SA, Belilovsky EM, Kazykina TN, Rusakova LI. Epidemiology of tuberculosis in children. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2019;1:8–43 (In Russ).]
3. Huang C-Y, Chiu N-C, Chi H, Huang F-Y, Chang, P-H. Clinical manifestations, management, and outcomes of osteitis/osteomyelitis caused by *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin in children: Comparison by site(s) of affected bones. *J Pediatr.* 2018;207:97–102.
4. Mortaz E. Role of pattern recognition receptors in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Int J Mycobacteriol.* 2015;4(1):66. doi: 10.1016/j.ijmyco.2014.11.046
5. Henry MW, Miller AO, Walsh TJ, Brause BD. Fungal musculoskeletal infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(2):353–68.
6. Buch K, Thuesen ACB, Brøns C, Schwarz P. Chronic non-bacterial osteomyelitis: A review. *Calcif Tissue Int.* 2018;104(5):544–53.
7. TB CARE I. *International Standards for Tuberculosis Care.* 3rd ed. Hague: World Health Organization; 2014.
8. Костик М.М., Копчак О.Л., Зорин В.И., Мушкин А.Ю. *Способ диагностики остеомиелита у детей.* Патент на изобретение РФ, 2019: № 2707400 С1. [Kostik MM, Kopchak OL, Zorin VI, Mushkin AYU. *Sposob diagnostiki osiomelita u detey.* Patent na izobretenie RF; 2019: No. 2707400 C1 (In Russ).]
9. Костик М.М., Махова М.А., Малетин А.С., Козлова Д.И., Васильев Д.С., Хижа В.В. и др. Особенности цитокинового профиля у пациентов с хроническим небактериальным остеомиелитом: предварительные результаты пилотного контролируемого исследования. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020;99(3):49–59. [Kostok MM, Makhova MA, Maletin AS, Kozlova DI, Vasiliev DS, Khizha VV, et al. Features of the cytokine profile in patients with chronic non-bacterial osteomyelitis: preliminary results of a pilot controlled study. *Pediatria n.a. G.N. Speransky.* 2020;99(3):49–59 (In Russ).]
10. McNamara AL, Dickerson EC, Gomez-Hassan DM, Cinti SK, Srinivasan A. Yield of image-guided needle biopsy for infectious discitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Neuroradiol.* 2017;38(10):2021–7.
11. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Sifarikas A, et al. APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2018;54:223–33.