

### ВРОЖДЁННЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ

Е. В. БОГДАНОВА<sup>1</sup>, О. К. КИСЕЛЕВИЧ<sup>1</sup>, А. Н. ЮСУБОВА<sup>1</sup>,  
Г. В. КЛИМОВ<sup>2</sup>, М. В. АЛЬВАРЕС ФИГЕРОА<sup>3</sup>

### CONGENITAL TUBERCULOSIS

E. V. BOGDANOVA<sup>1</sup>, O. K. KISELEVICH<sup>1</sup>, A. N. YUSUBOVA<sup>1</sup>, G. V. KLIMOV<sup>2</sup>,  
M. V. ALVARES FIGUEROA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Туберкулёзная клиническая больница № 7,

<sup>3</sup>ЦНИИ эпидемиологии, г. Москва

Представленный случай демонстрирует развитие туберкулёзного процесса при трансплацентарном пути инфицирования МБТ, реализовавшемся на последних неделях гестации.

Нарушение трансплацентарного барьера и внутриутробное инфицирование МБТ произошло вследствие туберкулёзного поражения плаценты, доказанного гистологически.

Молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР ткани плаценты и крови ребёнка позволило обнаружить ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex*, при дифференцировании видов выявлена *Mycobacterium tuberculosis*.

Обнаруженная устойчивость МБТ оказалась идентичной у матери и ребёнка.

**Ключевые слова:** туберкулёз, дети, трансплацентарная передача МБТ, беременность, плацента.

The described case demonstrates the tuberculosis development process in the placental route of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) infection in the last weeks of gestation.

Transplacental barrier impairment and intrauterine MBT infection occurred due to placental tuberculosis lesion verified histologically. Molecular genetic study of placental tissue and a baby's blood, by applying the polymerase chain reaction, could detect *Mycobacterium tuberculosis complex* DNA; type differentiation revealed MBT.

The found MBT resistance was similar in the mother and her baby.

**Key words:** tuberculosis, children, transplacental *Mycobacterium tuberculosis* transmission, pregnancy, placenta.

*Каким бы путём ни возникал и где бы ни развивался туберкулёз у человека, он всегда становится общим заболеванием организма*

А. Е. Рабухин

Вероятность заражения микобактериями туберкулёза (МБТ) плода в пренатальном периоде была установлена после секционного исследования детей, умерших в первые дни жизни. Заражение детей происходило при туберкулёзном поражении плаценты [2, 3, 5, 6, 7, 9, 10-14].

Внутриутробное заражение является наиболее редким путём инфицирования организма человека МБТ. Больная туберкулёзом беременная женщина может передать туберкулёзную инфекцию будущему ребёнку. Экспериментально доказана передача туберкулёза через яйцо и сперму у животных [1, 4].

Врождённый туберкулёз определяют как развитие первичного заболевания вследствие внутриутробного инфицирования МБТ при туберкулёзном децидуите и плацентите, милиарном туберкулёзе матери, а также при аспирации инфицированных МБТ околоплодных вод или вследствие дыхания рот в рот больным туберкулёзом и осуществляющим родовспоможение. Клинические проявления туберкулёза у грудного ребёнка при этом отличаться не будут [2, 3, 5, 6, 9-11].

Ещё недавно для врача было постулатом, что больная туберкулёзом девушка не должна выходить замуж, больная туберкулёзом женщина не должна беременеть, больная туберкулёзом беременная не должна рожать, больная туберкулёзом родившая не должна кормить грудью.

В МКБ 10 врождённый туберкулёз отнесён к классу 16 – отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, P37 – другие врождённые инфекционные и паразитарные болезни, P37.0 – врождённый туберкулёз [8, 13].

Заражение чаще происходит гематогенным путём через пупочную вену, а затем МБТ проникают в печень и лимфатические узлы и далее через нижнюю полую вену попадают в правые отделы сердца. При распаде очага в плаценте происходит массовое рассеивание МБТ в околоплодные воды. Заглатывание инфицированных околоплодных вод приводит к образованию множественных узелковых первичных очагов в лёгких и кишечнике.

Клинические проявления врождённого туберкулёза определяются сроком гестации, на котором происходит инфицирование плода МБТ вследствие вспышки туберкулёзного процесса у женщины, массивностью и вирулентностью штамма МБТ. При инфицировании плода в первом или втором триместре беременности про-

исходит внутриутробная гибель плода (самопроизвольные аборт и мертворождения) [9]. При инфицировании плода МБТ в последние недели гестации беременность может быть сохранена. При этом рождается клинически здоровый ребёнок, который будет адекватно развиваться и прибавлять в массе тела в течение первых 3-4 нед. жизни, а затем заболевание манифестирует и прогрессирует в течение 2-4 нед. [2, 3, 5, 6, 9-11, 13, 14].

В клинике туберкулёза у детей раннего возраста при ТКБ № 7 наблюдали ребёнка с туберкулёзом множественной локализации. Инфицирование МБТ произошло трансплацентарным путём с развитием врождённого туберкулёза.

Мальчик Р., житель Московской области, из благополучных социальных условий.

**Анамнез жизни:** ребёнок от второй беременности, протекавшей на фоне обострения туберкулёзного процесса у матери во 2-м триместре, 2 срочных родов (без особенностей, околоплодные воды светлые) в роддоме ТКБ № 7. Закричал сразу. Масса при рождении 3 000 г, рост 50 см. Оценка по Апгар 8/9 баллов. С рождения – на искусственном вскармливании. Ранний неонатальный период протекал без особенностей, весовая кривая устойчивая.

**Фтизиатрический анамнез:** вакцинация BCG-1 в роддоме ТКБ № 7, сформировался прививочный рубец 5 мм. Туберкулинодиагностику до настоящего заболевания не проводили. Контакт с больной туберкулёзом матерью (28 лет) разобщён в родильном зале.

**Сведения об источнике инфекции – матери.** Туберкулёзный плеврит у матери был выявлен до первой беременности. Наблюдалась у фтизиатра и получала противотуберкулёзное лечение. В настоящее время ребёнок в возрасте 5 лет обследован, здоров.

После рождения первого ребёнка мать оставалась под наблюдением фтизиатра, её состояние было стабильным. Была дана рекомендация воздержаться от новой беременности. Однако при наступлении второй беременности больная настояла на её сохранении. Клинический диагноз матери: туберкулёзный плеврит с формированием фиброторакса, туберкулёз плаценты; МБТ(+) с множественной лекарственной устойчивостью.

После родов состояние прогрессивно ухудшилось, произошла генерализация туберкулёзного процесса – развились туберкулёз молочной железы и туберкулёмы головного мозга.

#### *Сведения о заболевании матери*

**Туберкулёз молочной железы.** При окраске по Цилю – Нельсену в очагах гнойного воспаления молочной железы выявлены кислотоустойчивые бактерии в количестве 1-10 в поле зрения.

При молекулярно-генетическом исследовании ткани молочной железы методом ПЦР обнаружена ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex*, диф-

ференцированная как *Mycobacterium tuberculosis*:  $1,5 \times 10^6$  копий/фрагмент ткани и  $2,4 \times 10^5$  копий/фрагмент ткани. Выделен штамм 531 L, TCG Ser TTG Leu, устойчивый к рифампицину (рис. 1).

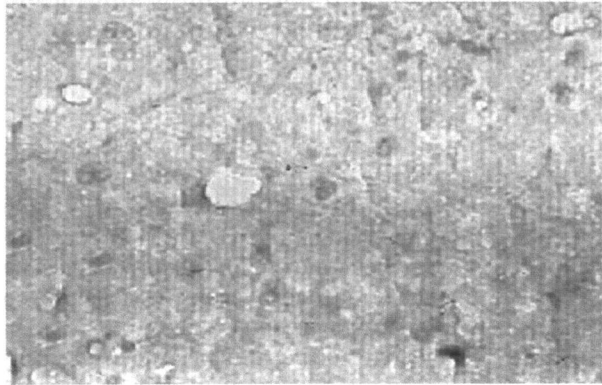


Рис. 1. Микобактерии в содержимом протоков молочной железы, иммуногистохимическое исследование с антителами *M. tuberculosis mouse monoclonal, clone 1.1/3/1*

**Туберкулёзный плацентит.** Плацента с умеренными циркуляторными расстройствами в виде ишемических инфарктов, с умеренными дистрофическими и компенсаторными изменениями. В одном из срезов обнаружен некротический микроочажок с лейкоцитарной инфильтрацией (рис. 2). При окраске по Цилю – Нельсену в некротическом микроочажке выявлены кислотоустойчивые бактерии до 5 в поле зрения (рис. 3).

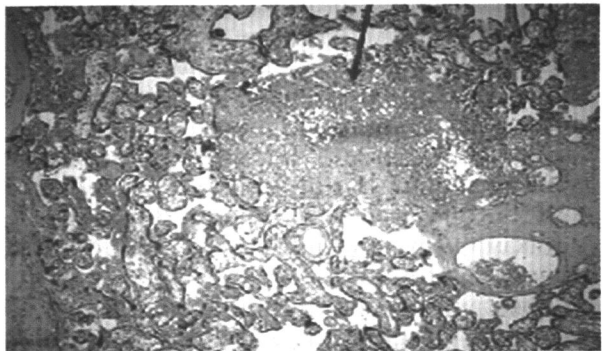


Рис. 2. Некротический микроочажок в плаценте, окраска гематоксилином и эозином

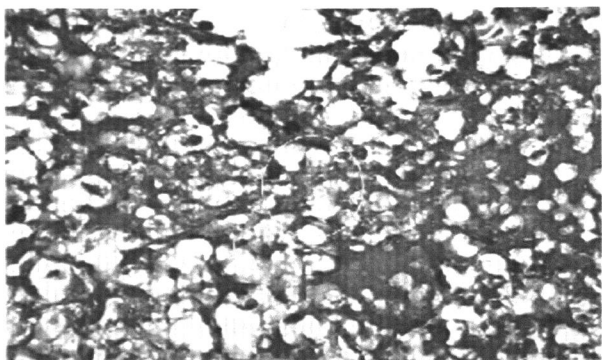


Рис. 3. Кислотоустойчивые бактерии в микронекротическом очажке плаценты, окраска по Цилю – Нельсену

При молекулярно-генетическом исследовании фрагмента плаценты с гранулёподобным очажком методом ПЦР обнаружена ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex*  $5 \times 10^3$  копий/фрагмент ткани. В участке инфаркта плаценты ДНК МТС не обнаружена.

**Анамнез заболевания:** мальчик болен с возраста 1 месяца, когда в роддоме впервые появились температура  $37,5^\circ$  и симптомы инфекционного токсикоза. Отмечены воспалительные изменения в моче. В возрасте 1 месяца 2 дней ребёнок переведён в отделение патологии новорождённых ДГКБ, где при обследовании выявлены лейкоцитурия и эхографические признаки пиелита. Патологических изменений со стороны других органов не обнаружено.

На фоне проводимой терапии в возрасте 1 месяца 15 дней состояние ухудшилось за счёт появления фебрильной температуры. В анализах крови в этот период времени отмечали повышение СОЭ до 31 мм/ч, нарастание уровня С-реактивного белка до 34,2 мг/л. В результате проведения УЗИ органов брюшной полости обнаружено умеренное увеличение печени и селезёнки с формированием в них множественных гипоанэхогенных очагов диаметром 3-8 мм. Отмечено появление множественных мезентериальных лимфоузлов диаметром 10-12 мм и лимфоузлов ворот печени. В верхнем полюсе селезёнки выявлен крупный гипоэхогенный очаг диаметром 16 мм.

В возрасте 1 месяца 15 дней ребёнок обследован и проконсультирован в ТКБ № 7: реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтест отрицательные. При рентгеномографическом исследовании органов грудной клетки патологических изменений в лёгких и внутригрудных лимфатических узлах не выявлено. Назначено превентивное лечение – изониазид, пипразинамид.

В ДГКБ проводили массивную терапию антибиотиками широкого спектра действия без положительного эффекта.

Повторно ребёнок проконсультирован в ТКБ № 7 через 7 дней в возрасте 1 месяца 23 дней. Для исключения туберкулёзного процесса рекомендовано дообследование: КТ ОГК, головного мозга, биопсия лимфоузлов ворот печени. В план лечения добавлен рифампицин.

Отмечены нарастание анемии, появление лейкоцитоза за счёт нейтрофильного сдвига, гипопротенемии.

По данным УЗИ органов брюшной полости также выявлена отрицательная динамика в виде увеличения абсцесса в селезёнке до 17 мм, появления выпота в брюшной полости и конгломерата лимфатических узлов в воротах печени 10-17 мм.

При КТ ОГК обнаружены распространённые затемнения в верхней и нижней долях правого лёгкого и нижней доле левого лёгкого. Отмечены единичные очаговые затемнения средней доли. Справа выявлены признаки гидроторакса (рис. 4).

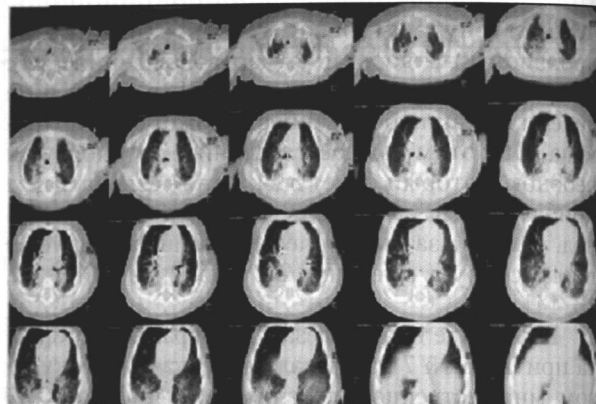


Рис. 4. Компьютерная томограмма ОГК. Распространённые затемнения в верхней и нижней долях правого лёгкого и нижней доле левого лёгкого. Отмечены единичные очаговые затемнения средней доли. Справа выявлены признаки гидроторакса

Мальчик получал массивную терапию антибиотиками широкого спектра действия и противогрибковыми препаратами.

На 30-й день клинических проявлений заболевания в возрасте 2 месяцев 1 дня ребёнок переведён в ДОРИТ ТКБ № 7 в тяжёлом состоянии за счёт интоксикации, анемии, гипопротенемии и гипоальбуминемии, гипотрофии, нарушений водно-электролитного баланса.

Проводили спинно-мозговую пункцию, патологию не выявили.

Была назначена противотуберкулёзная химиотерапия (ПТХТ) по индивидуальному режиму – изониазид, рифампицин, пипразинамид, стрептомицин, таваник.

К 5-му дню ПТХТ отмечена гепатотоксическая реакция, сохранялись гипопротенемия и гипоальбуминемия. Были отменены пипразинамид и стрептомицин, назначен амикацин.

В это же время при рентгенографическом исследовании ОГК выявили отрицательную динамику в виде нарастания инфильтрации в верхней и средней долях правого лёгкого, сгущения лёгочного рисунка в верхней доле левого лёгкого. Отмечено затемнение правого кардиодиафрагмального синуса (рис. 5.1 и 5.2).

К 8-му дню ПТХТ (возраст ребёнка 2 месяца 8 дней) получены данные о лекарственной устойчивости МБТ у матери к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, этионамиду, циклосерину. Провели коррекцию терапии для ребёнка: изониазид, амикацин, таваник, этамбутол. Помимо ПТХТ ребёнок получал гормонотерапию преднизолоном – 1 мг/кг, гепатопротекторы, симптоматическую терапию, иммунотерапию пентаглобином № 4.

Состояние ребёнка было тяжёлым за счёт интоксикации, дыхательной недостаточности 1-й ст., кишечной недостаточности. Мальчик оставался адинамичным, вялым, сохранялись субфебрилитет и редкий малопродуктивный кашель, был резко снижен аппетит.

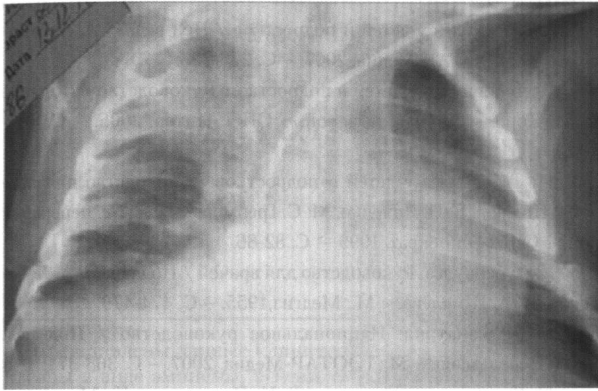


Рис. 5.1. Рентгенограмма ОГК от 13.12.2010 г. Отрицательная динамика в виде появления инфильтрации лёгочной ткани в проекции верхней и средней долей правого лёгкого, сгущение лёгочного рисунка в верхней доле левого лёгкого. Правый кардио-диафрагмальный синус затемнён

В крови – анемия, лейкоцитоз, сдвиг влево, ускоренная СОЭ. В анализе мочи по Нечипоренко – лейкоцитурия, эритроцитурия, цилиндрурия.

В результате молекулярно-генетического исследования крови на МБТ методом ПЦР обнаружена ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex*, при дифференцировании видов – *Mycobacterium tuberculosis*.

УЗИ органов брюшной полости на 9-й день ПТХТ – печень увеличена до 8,0 см, в её структуре сохранялись множественные гипоехогенные неоднородные очаги 3-8 м. Селезёнка увеличена до 7,7 см, её площадь – 27 см<sup>2</sup>, отмечены множественные гипоехогенные неоднородные очаги, в верхнем полюсе – участок гипоехогенности до 8 мм. Асцит – 160,0 мл, толщина до 8 мм. Размеры почек в пределах нормы, эхогенность паренхимы резко повышена. Заключение: гепатоспленомегалия; асцит; диффузные изменения в почках; без отрицательной динамики.

При УЗИ органов брюшной полости (15-й день ПТХТ, возраст 2 месяца 15 дней) отмечено уменьшение в печени гипоехогенных очагов, очаг в селезёнке сохраняется, но площадь селезёнки уменьшилась. В почках – повышенная эхогенность, структуры размыты, диффузные изменения в паренхиме.

Состояние ребёнка оставалось стабильно тяжёлым. Через 1,5 мес. от начала клинических проявлений в возрасте 2 месяцев 16 дней на 16-й день ПТХТ появилась отрицательная динамика. Стал нарастать парез кишечника, нарушилась микроциркуляция, появилась картина отёка мозга. Состояние прогрессивно ухудшалось. Реанимационные мероприятия оказались неэффективны, ребёнок умер.

При патолого-анатомическом исследовании обнаружены множественные очаги казеозного некроза различной стадии развития во всех внутренних органах: лёгких, печени, селезёнке, серозных оболочках (плевре, брюшине), коже пупочно-

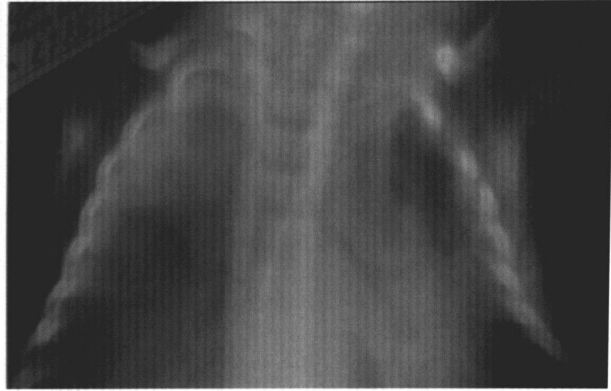


Рис. 5.2. Томограмма

го кольца и пупочной вены, сальнике, диафрагме, во всех группах грудных и брюшных лимфатических узлов, костях свода черепа и пирамиде височной кости слева, твёрдой мозговой оболочке, тимусе. Максимально выражены изменения в тканях селезёнки и печени с образованием конгломерата лимфоузлов в воротах печени.

При гистологическом исследовании – слабая перифокальная воспалительная инфильтрация, тонкий слой эпителиоидных клеток и отсутствие гигантских многоядерных клеток Пирогова – Лангханса. При окраске по Цилю – Нельсену в препаратах обнаружено большое количество кислотоустойчивых микобактерий. Данные процессы протекали на фоне иммунодефицитного состояния ребёнка (по морфологическим данным), гипоплазии и тотальной делимфатизации тимуса.

Результаты ПЦР-исследования образцов нативного прижизненного материала ребёнка Р, 1 месяца:

- ✓ ликвор – ДНК МТС не обнаружена;
- ✓ моча – ДНК МТС не обнаружена;
- ✓ венозная кровь – ДНК МТС обнаружена.

При дифференцировании до вида выделена *M. tuberculosis* 3,54 × 10<sup>3</sup> копий/мл = 354 клеток МБТ/мл. Выделенный штамм *M. tuberculosis* 531 L, TCG Ser TTG Leu, устойчивый к рифампицину, чувствительный к пипразинамиду, оказался идентичным со штаммом МБТ, выделенным из ткани молочной железы матери.

Результаты ПЦР-исследования образцов секционного материала (парафиновые блоки) ребёнка Р, 2 месяца:

- ✓ лимфоузел – ДНК МТС обнаружена, 4,5 × 10<sup>4</sup> копий/фрагмент ткани;
- ✓ головной мозг – ДНК МТС обнаружена, 2,08 × 10<sup>4</sup> копий/фрагмент ткани.

#### Заключение

Манифестация туберкулёза в возрасте 1 месяца, течение заболевания у ребёнка (1,5 мес. клинических проявлений), множественные очаги казеозного некроза различной стадии развития во всех внутренних органах, в том числе в коже пупочного кольца и пупочной вены, максимально выраженные изменения в тканях селезёнки и печени,

образование конгломерата лимфоузлов в воротах печени подтверждают передачу МБТ от матери к плоду гематогенным путём.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ковганко П. А., Степнова С. В. Клиническая характеристика новорождённых от матерей, больных туберкулёзом лёгких // Пробл. туб. – 2003. – № 1. – С. 32-35.

2. Кошечкин В. А., Иванова З. А. Туберкулёз. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 251-253.

3. Крофтон Дж., Хорн Н., Миллер Ф. Клиника туберкулёза / Перевод с английского И. С. Хоменко. – М.: Медицина, 1996. – С. 72-73, 142-143.

4. Макаров О. В., Каюкова С. И., Стаханов В. А. Беременность и туберкулёз // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 1. – С. 23-26.

5. Миллер Ф. Дж. У. Туберкулёз у детей / Перевод с английского д.м.н. М. А. Карачунского. – М.: Медицина, 1984. – С. 236-241.

6. Митинская Л. А. Туберкулёз у детей. – М.: ЗАО «Кудесники», 2004. – С. 85.

7. Многотомное руководство по туберкулёзу. Т. I / Под ред. В. Л. Эйниса, А. И. Струкова. Медгиз, 1959. Стр. 112-124.

8. Приказ № 109 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации» от 21.03.2003 г.

9. Туберкулёз у детей и подростков / Под ред. В. А. Аксёновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 226-228.

10. Туберкулёз у детей и подростков: Руководство / Под ред. О. И. Король, М. Э. Лозовской. – СПб.: Питер, 2005. – С. 401-404.

11. Туберкулёз у детей и подростков: Руководство для врачей / Под ред. Е. Н. Янченко, М. С. Греймер. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – СПб.: Гиппократ, 1999. – С. 82-86.

12. Туберкулёз: Руководство для врачей / Под ред. З. А. Лебедевой, Н. А. Шмелёва. – М.: Медгиз, 1955. – С. 474-479.

13. Фтизиатрия: Национальное руководство / Под ред. М. И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 368-371.

14. Фтизиатрия: Учебник / В. И. Петренко. – К.: Медицина, 2008. – С. 313-314.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Богданова Елена Владимировна**

*Российский государственный медицинский университет,  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
фтизиатрии.*

*Тел.: 8(499) 268 28 46.*

*E-mail: evbogdanova@rambler.ru.*

Поступила 21.04.2011