

Гипотезы и факты о врожденном туберкулезе

О. К. КИСЕЛЕВИЧ^{1,2}, А. А. ИВАНОВА¹, А. В. АБРАМЧЕНКО¹, А. Н. ЮСУБОВА^{1,2}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Врожденный туберкулез — редкое заболевание, возникающее при внутриутробной передаче инфекции ребенку от матери с активным туберкулезным процессом. Симптомы и признаки могут быть минимальными и не обладать специфическим характером. К сожалению, не всегда можно найти доказательства для подтверждения именно врожденного туберкулеза у детей. Ранняя диагностика и адекватная терапия заболевания оказывают значительное положительное влияние на течение и исход болезни. Был произведен анализ 9 статей, опубликованных в отечественной литературе, с описанием клинических случаев 11 пациентов с выставленным диагнозом врожденный туберкулез и рассмотрены критерии и обоснованность такого диагноза.

Ключевые слова: туберкулез, врожденный туберкулез, диагностика врожденного туберкулеза, туберкулез печени

Hypotheses and facts about congenital tuberculosis

O. K. Kiselevich^{1,2}, A. A. Ivanova¹, A. V. Abramchenko¹, A. N. Yusubova^{1,2}

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation

² Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Health Department, Russian Federation

Congenital tuberculosis is a rare disease that occurs during intrauterine infection transmission from a mother with an active tuberculosis process to a child. Symptoms and signs may be minimal and non-specific. Unfortunately, it is not always possible to find evidence to confirm congenital children tuberculosis. Early diagnosis and adequate treatment have a significant positive effect on the disease course and outcome. An analysis of 9 articles, published in the domestic literature, describing clinical cases of 11 patients, diagnosed with congenital tuberculosis, the criteria and validity of such a diagnosis were made and considered.

Keywords: tuberculosis, congenital tuberculosis, diagnosis of congenital tuberculosis, liver tuberculosis

Для цитирования: О.К. Киселевич, А.А. Иванова, А.В. Абрамченко, А.Н. Юсубова. Гипотезы и факты о врожденном туберкулезе. Детские инфекции. 2023; 22(3):50-54. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-50-54

For citation: O. K. Kiselevich, A. A. Ivanova, A. V. Abramchenko, A. N. Yusubova. Hypotheses and facts about congenital tuberculosis. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):50-54. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-50-54

Информация об авторах:

Киселевич Ольга Константиновна (O. Kiselevich, PhD), к.м.н. доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; врач-фтизиатр туберкулезного легочного педиатрического отделения, филиал Детское отделение ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»; kiselevich.olga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4844-0262>

Иванова Ирина Александровна (A. Ivanova), студентка 6 курса педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; arisha.ivanova0002@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-2691-9821>

Абрамченко Анна Валентиновна (A. Abramchenko), ассистент кафедры фтизиатрии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; av.abramchenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9621-9271>

Юсубова Анна Николаевна (A. Yusubova), к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; врач-фтизиатр детского консультативно-диагностического отделения ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»; yusubova-anna@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2713-9734>

Туберкулез — это инфекционное заболевание, которое, несмотря на значительные успехи в работе по снижению заболеваемости и смертности, не утратило своей актуальности до настоящего времени. Динамика заболеваемости детей туберкулезом показывает стойкое снижение показателей (рис. 1).

Интерес к туберкулезу, а именно к туберкулезу у детей, научное сообщество проявило еще в конце позапрошлого столетия. Характерным для этого периода явилось накопление патологоанатомических и, в меньшей степени, клинических данных, по которым пытались судить о частоте данного заболевания у детей. В дальнейшем с развитием диагностических возможностей этот интерес вышел на новый уровень. Несмотря на то, что внутриутробный путь заражения встречается крайне редко и происходит при поражении туберкулезом плаценты, детские врачи различных специальностей уделяют внимание детям, рожденным такими матерями. Развившееся при этом заболевание

у ребенка расценивается как врожденный туберкулез.

Цель — оценить обоснованность постановки диагноза врожденный туберкулез на современном этапе.

Материалами и методами послужила имеющаяся в открытом доступе как зарубежная, так и отечественная литература, описывающая клинические примеры пациентов, которым был выставлен диагноз: врожденного туберкулеза с анализом и обобщением изложенных данных.

Результаты и их обсуждение

Пожалуй, самым неоднозначным в клинике детского туберкулеза был и остается «врожденный туберкулез». По данным зарубежной литературы, в период с 1948 по 1995 г. описано только 358 подтвержденных случаев [1, 2, 3], а с 1996 по 2019 г. еще около 160 случаев. Отмечалось, что смертность

среди младенцев была высока и колебалась от 15 до 53% [2, 4].

Врожденный туберкулез — редкое заболевание, возникающее при внутриутробной передаче инфекции ребенку от матери с активным туберкулезным процессом. Симптомы и признаки могут быть минимальными и не обладать специфическим характером. К сожалению, доказательства того, что у ребенка именно «врожденный туберкулез», мы находим не всегда. Ранняя диагностика и адекватная терапия оказывают значительное положительное влияние на течение и исход болезни. Однако не следует забывать о наличии неонатального туберкулеза и не следует их путать.

Неонатальный туберкулез встречается несколько чаще, чем врожденный туберкулез и развивается при вдыхании или проглатывании дыхательных капель или при попадании инфицированного грудного молока. К сожалению, официальных статистических данных нами не было найдено. Клинические проявления включают ухудшение самочувствия, лихорадку, рвоту, кашель и тахипноэ. Поскольку перинатальное развитие заболевания встречается редко, имеется и мало данных о показателях смертности и исходах. Однако неопровержимым является то, что без своевременного обследования и лечения показатели смертности высокие и оцениваются в 50% случаев.

Еще в начале XX века профессор Иосиф Вениаминович Цимблер указывал, что внутриутробное заражение происходит только после развития плацентарного кровообращения.

Туберкулез плаценты описан многими авторами как часто встречающееся проявление генерализованного туберкулеза у женщин. При этом механизм попадания туберкулезной палочки из пораженной туберкулезом плаценты имеет различные виды. Очаги плаценты прорываются в сосуды ворсинок и гематогенным путем, через пупочные сосуды, заражают плод. Заражение плода возможно также во время родов, при заглатывании или аспирации содержащей туберкулезные палочки околоплодной жидкости. Заражение во время родов возможно также гематогенным путем при нарушении целостности ворсинок. О внутриутробном заражении говорит заболевание туберкулезом ребенка, изолированного от больной матери.

В 80-е годы в зарубежной литературе отмечались следующие критерии врожденного туберкулеза (Ф.Дж.У. Миллер, 1984) [5]:

- туберкулезная природа заболевания должна быть доказана;
- развитие первичного туберкулезного комплекса в печени служит доказательством врожденного(внутриутробного) заражения;
- при отсутствии в печени первичного комплекса подтверждением внутриутробного заражения служит

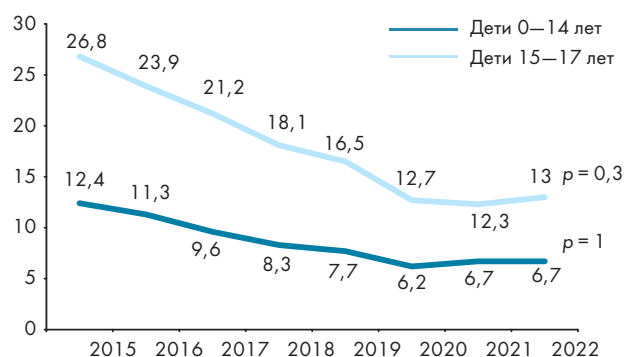


Рисунок 1. Заболеваемость туберкулёзом детей. Ф. № 8
Figure 1. Incidence of tuberculosis in children

обнаружение туберкулеза у плода в матке, выявление его при рождении ребенка или через несколько дней после рождения, либо при достоверном исключении всех внутриутробных источников заражения.

Данные критерии подразумевают заражение плода в полости матки. Инфицирование ребенка может произойти в процессе родов при аспирации околоплодных вод, содержащих МБТ, или непосредственно после родов от больной туберкулезом акушерки или родственников. Клинические проявления в этом случае такие же, как и при врожденном туберкулезе.

Среди детей с истинным врожденным туберкулезом выделяют группы (Ф.Дж.У. Миллер, 1984) [5]:

- Дети с первичным фокусом в печени и массивным поражением регионарных лимфатических узлов у ворот печени. Туберкулезная инфекция в этих случаях проникает из кровотока матери через плаценту в пупочную вену плода и с ней попадает в печень. Возможно образование одновременно с первичным комплексом в печени и появление очагов в легких, это возможно при проникновении МБТ через печеночный барьер и ее распространение в организме плода.

- Дети с формированием первичного комплекса в печени и развитием распространенного поражения легких, массивным казеозным некрозом прикорневых и медиастинальных лимфатических узлов. Такие поражения развиваются при аспирации инфицированных околоплодных вод или иного материала из генитальных путей или при проведении искусственного дыхания (рот в рот) больным, выделяющим микобактерию туберкулеза (МБТ) при рождении ребенка или при других обстоятельствах.

- Дети с первичным абдоминальным туберкулезом, который развился при оральном пути проникновения МБТ во время родов или сразу после них.

В медицинской литературе как отечественной, так и зарубежной, периодически встречаются описательные статьи с клиническими примерами случаев, где выставлен диагноз «врожденный» туберкулез, но всегда ли это так? До настоящего времени каждый случай

продолжает служить предметом казуистического сообщения.

Нами были проанализировано 9 статей [6–14], опубликованных в различных отечественных изданиях, где описано 11 клинических примеров пациентов с выставленным диагнозом «врожденный туберкулез», закончившихся как выздоровлением, так и потерей пациента.

Прежде всего, мы обращали внимание на сроки установления диагноза «туберкулез» у матери и возможное проведение профилактических мероприятий по предотвращению развития заболевания у плода. Установлено, что зачастую такая информация скрывается и выявление происходит или непосредственно перед родами или сразу после. При этом состояние детей при рождении оценивалось как удовлетворительное более чем у половины и по шкале Апгар рассчитывалось на 8/9 баллов. Указано и на домашние роды, и на тяжелое состояние, при присоединении сопутствующей патологии.

При оценке времени начала первых симптомов заболевания не было выявлено никаких закономерностей как в сроках появления развития клинических проявлений, так и однородности проявлений.

Практически всем детям проводилась иммунодиагностика: поставлены проба Манту с 2 ТЕ PPD-Л и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. И у всех пациентов, несмотря на наличие или отсутствие вакцинации, в первые 3 месяца они были отрицательные.

Рассматривая данные как гистологического исследования, так и патоморфологических данных, к сожалению, мы не видим подтверждения диагноза врожденного туберкулеза, так как информация описана не вся, что вызывает сомнения в правомерности диагноза.

Известно, что одного лишь факта наличия туберкулеза у матери недостаточно для передачи инфекции ребенку. Важным условием развития данной патологии является туберкулезный эндометрит с поражением плаценты (туберкулезный плацентит), что встречается преимущественно при генерализованном туберкулезе, но, к сожалению, далеко не всегда проводится исследование плаценты. Конечно, известно и гематогенное распространение через пупочную вену и аспирация инфицированной амниотической жидкости. Крайне редко при инфицировании амниотической жидкости возможно и контактное проникновение микобактерий туберкулеза, в этом случае входными воротами является кожа, соответственно, наблюдается и ее специфическое поражение.

Несмотря на то, что генерализованный туберкулез регулярно встречается, особенно в связи с растущим числом ВИЧ-инфицированных женщин в мире, туберкулезное поражение эндометрия во время беременности — достаточно редкая клиническая ситуация.

В мировой медицинской литературе описано лишь несколько сотен случаев.

Гораздо чаще новорожденный ребенок получает туберкулезную инфекцию традиционным, воздушно-капельным путем от матери-бактериовыделителя во время тесного контакта в первые дни после родов, и такая ситуация уже не расценивается как врожденный туберкулез.

При развитии у ребенка генерализованной туберкулезной инфекции в ситуации, если туберкулез плаценты не был зарегистрирован непосредственно после родов, определить путь передачи может быть уже достаточно затруднительно.

Смертность при врожденном туберкулезе, по данным литературы, колеблется от 34 до 53%, она также ассоциирована и с высокой частотой материнской смертности в ранний послеродовой период при остро-прогрессирующем течении генерализованного туберкулеза, особенно в странах с низким уровнем оказания акушерской и фтизиатрической помощи.

Какие же клинические проявления можно наблюдать? Может проявляться респираторным дистресс-синдромом, лихорадкой, гепатомегалией, спленомегалией, вялостью, раздражительностью, низким весом при рождении; нередко присоединяются и абдоминальные симптомы в виде рвоты, диареи, болей, развития асцита. Реже наблюдается локальная лимфаденопатия (например, поражение шейных лимфоузлов). Может также проследиваться преобладание неврологической симптоматики в виде нарушения сознания (летаргия), чередующихся с периодами возбуждения, судорожная активность, увеличение окружности головы.

Поскольку данные клинические проявления неспецифичны и могут быть присущи любому генерализованному инфекционному процессу, то диагностический поиск в направлении врожденного туберкулеза, как правило, начинается в ситуации, когда отсутствует эффект от применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия.

Помимо часто встречающихся септических поражений и внутриутробных инфекций, генерализованный туберкулез у ребенка необходимо дифференцировать с инфекциями, вызванными такими возбудителями, как *Pneumocystis jirovecii* и *Mycoplasma pneumoniae*, а также врожденным сифилисом.

Хочется предложить **клиническое наблюдение**, когда диагноз врожденного туберкулеза был снят за недоказанностью.

Девочка 1 г. 9 мес., жительница г. Москвы. Основной диагноз: P37.0 Врожденный туберкулез с полисегментарным поражением легочной ткани S2,6,9,10 сегментов с 2-х сторон в фазе фиброзной трансформации и кальцинации. Сопутствующие заболевания: T90.5 Последствия внутричерепной травмы. Последст-

вия перинатальной патологии ЦНС в виде перинатальной энцефалопатии. Задержка речевого развития.

Мать лишена родительских прав. По беременности не наблюдалась, больна туберкулезом к моменту рождения в течение 2 лет, диссеминированный туберкулез, МБТ +, уст. НЕКСOfx, чувствительность CsLfx. Роды домашние без медицинской помощи на сроке 34–35 недель; плацента смыта в канализацию. Масса при рождении 1700 г, рост 45 см. Окружность головы 30 см, груди 28 см. При рождении — состояние тяжелое за счет неврологической симптоматики, синдром угнетения с элементами гипервозбудимости. Госпитализирована в инфекционное отделение ДГКБ (острая полисегментарная двусторонняя пневмония).

Ребенок БЦЖ не вакцинирован.

Результаты иммунодиагностики:

Реакция на пробу Манту — отр, ч/з 6 мес. — отр.

Реакция на пробу с АТР — отр, ч/з 6 мес. — отр.

Консультирована впервые фтизиатром в возрасте 3 мес., назначена превентивная химиотерапия.

Проводили многократное исследование промывных вод желудка на МБТ:

В 3 мес. — 4КУМ, ДНК МБТ с устойчивостью к рифампицину; на жидких средах — уст. HREZ, чувств. LfxPas Pto — начато лечение.

В 4 мес. — диагноз: Врожденный туберкулез с полисегментарным поражением легочной ткани С2,6, 10 сегментов с двух сторон в фазе фиброзной трансформации и кальцинации (рис. 2, 3).

В электронном виде предоставлены результаты КТ: головного мозга без к/у — патологических изменений на уровне сканирования не выявлено; органов грудной клетки — в S1, S2, S6, S8, S10 определяются перибронховаскулярные участки уплотнений, сливного характера. В S6 правого легкого кальцинат до 3 мм. Множественности, гиперплазии, уплотнения и кальцинации ВГЛУ не обнаружено; органов брюшной полости без к/у — органических изменений в брюшной полости не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости: Умеренное увеличение печени, мезентериальная лимфаденопатия. Патологии почек не выявлено.

Данных, подтверждающих врожденный туберкулез, не выявлено. Проведено лечение 194 дня в специализированном отделении с положительным эффектом.



Рисунок 2. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции
Figure 2. X-ray of the chest organs in direct projection

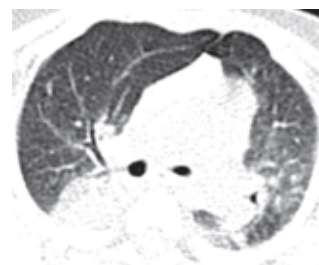


Рисунок 3. Компьютерная томография органов грудной клетки
Figure 3. Computed tomography of the chest organs

Диагноз при выписке: А19.8 Диссеминированный туберкулёз лёгких, фаза рассасывания, уплотнения. МБТ(-). Сопутствующие заболевания: Т90.5 Последствия внутричерепной травмы. Последствия перинатальной патологии ЦНС в виде перинатальной энцефалопатии. Задержка речевого развития.

Последние годы в зарубежной литературе мы так же встречаем информацию, что передача МБТ от матери к младенцу через плаценту или амниотическую жидкость была зарегистрирована примерно у 300 пациентов. Описывается, что трансплацентарное распространение через пупочную вену от матери с первичным гематогенным туберкулезом, возникшим во время беременности, способствует развитию истинного врожденного туберкулеза. При этом печень увеличена, увеличенные лимфатические узлы могут присутствовать в воротах печени, и у младенца могут быть признаки широко распространенного милиарного заболевания (т. е. у младенца может быть первичный комплекс печени или первичные комплексы легких).

Так же возможна внутриутробная аспирация амниотической жидкости, инфицированной эндометритом у матери или из плаценты. Этот путь заражения также представляет собой истинный врожденный туберку-

лез. То есть мы видим подтверждение классических постулатов при установлении диагноза врожденный туберкулез.

Заключение

На протяжении более ста лет представления о «врожденном туберкулезе» в мире не претерпели значительных изменений. Врожденный туберкулез встречается как в практике фтизиатров, так и в практике педиатров. Врожденный туберкулез достаточно сложен для диагностики из-за отсутствия специфических проявлений. Частота ошибочных диагнозов «Врожденный туберкулез» остается высокой. Врожденный туберкулез поддается лечению, при ранней диагностике. Прогноз в отсутствии или при задержке назначения адекватной терапии до настоящего времени неблагоприятный. Особое место занимает раннее выявление больных туберкулезом беременных женщин и их наблюдение, в том числе фтизиатрами.

Литература/References:

- Patel S., DeSantis E.R. Treatment of congenital tuberculosis. *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65(21): 2027–2031. DOI: 10.2146/ajhp080054
- Li C., Liu L., Tao Yu. Diagnosis and treatment of congenital tuberculosis: a systematic review of 92 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14(1):1–31. DOI: 10.1186/s13023-019-1101-x
- Suliman S., Pelzer P., Shaku M., Rozot V., Mendelsohn S. Meeting report: Virtual Global Forum on Tuberculosis Vaccines, 20–22 April 2021. *Vaccine.* 2021; 39(50):7223–7229. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.08.094
- Yeh J., Lin S., Lin W.-S. Congenital Tuberculosis in a Neonate: A Case Report and Literature Review. *Front Pediatr.* 2019; 7:255. DOI: 10.3389/fped.2019.00255
- Туберкулез у детей. Ф. Дж. У. Миллер; Пер. с англ. М. А. Карачунского. Москва: Медицина, 1984:296. [Tuberculosis in children. F. J. W. Miller; Per. from English M. A. Karachunsky. Moscow: Medicine, 1984:296. (In Russ.)]
- Кочеткова С.И., Татаурова Т.Н. Случай врожденного туберкулеза у новорожденного ребенка. ГМА, Нижний Новгород. 2002. [Kochetkova S.I., Tataurova T.N. The case of congenital tuberculosis in a newborn child. GMA, Nizhny Novgorod. 2002. (In Russ.)]
- Трун Е.В., Мякишева Т.В. Случай врожденного туберкулеза у ребёнка грудного возраста. Вестник Смоленской государственной медицинской академии, 2011. [Trun E.V., Myakisheva T.V. The case of congenital tuberculosis in an infant. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*, 2011. (in Russ.)]
- Богданова Е.В., Киселевич О.К., Юсубова А.Н., Климов Г.В., Альварес-Фигероа М.В. Врожденный туберкулез. Туберкулез и болезни легких. 2012; (1):54–58. [Bogdanova E.V., Kiselevich O.K., Yusubova A.N., Klimov G.V., Alvarez-Figuerola M.V. Congenital tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2012; (1):54–58. (in Russ.)]
- Мартынова Г.П., Кузнецова Н.Ф., Алыева Л.П., Кутищева И.А. К проблеме диагностики врожденного туберкулеза (Клинический случай). Журнал инфектологии. 2014; 6(4):82–86. [Martynova G.P., Kuznetsova N.F., Alyeva L.P., Kutischeva I.A. On the problem of diagnosis of congenital tuberculosis (Clinical case). *Journal of Infectology.* 2014; 6(4):82–86. (in Russ.)]
- Лютин Е.И., Манеров Ф.К. Случай врожденного туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2014; (3):64–66. [Lyutina E.I., Manerov F.K. A case of congenital tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2014; (3):64–66. (in Russ.)]
- Челнокова О.Г., Соловьев Е.О. Врожденный туберкулез. Медицинская проблема и клинический пример её благоприятного разрешения. Международный научно-исследовательский журнал. 01(55):167–170. [Chelnokova O.G., Soloviev E.O. Congenital tuberculosis. A medical problem and a clinical example of its favorable resolution. *International Scientific Research Journal.* 01(55):167–170. (in Russ.)]
- Шумилова И.В., Бердаков Ю.Н., Енютина А.П., Хижняк А.В., Плотоненко З.А. Сложность диагностики врожденного туберкулеза с неизвестным анамнезом. Неонатология: новости, мнения, обучение [Электронный ресурс]. 2021; 9(2):62–66. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-62-66> [Shumilova I.V., Berdakov Yu.N., Enyutina A.P., Khizhnyak A.V., Plotonenko Z.A. Difficulty in diagnosing congenital tuberculosis with unknown history. *Neonatalogiya: novosti, mneniya, obuchenie*=*Neonatology: News, Opinions, Training.* 2021; 9(2):62–66. (in Russ.)]
- Шурыгин А.А., Фурина Е.В., Быкова А.А. Клинические случаи врожденного туберкулеза в Пермском крае. Медико-фармацевтический журнал «Пulse». 2022. 24(4):16–22. Doi: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-4-16-22> [Shurygin A.A., Furina E.V., Bykova A.A. Clinical cases of congenital tuberculosis in the Perm region. *Medical & Pharmaceutical Journal «Pulse».* 2022. 24(4):16–22. (in Russ.)]
- Долгополов И.С., Федерякина О.Б., Волженина О.М., Ерохина Г.Г., Леонов К.А., Шнейвайс А.О., Сядрин М.Г., Рыков М.Ю. Врожденный туберкулез легких. Рос вестн перинатол и педиатр. 2023; 68(1):97–104. DOI:10.21508/1027-4065-2023-68-1-97-104. [Dolgoplov I.S., Federiakina O.B., Volzhenina O.M., Erokhina G.G., Leonov K.A., Shneivais A.O., Siadrin M.G., Rykov M.Yu. Congenital pulmonary tuberculosis. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2023; 68(1):97–104. (in Russ.)]

Статья поступила 02.08.2023

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflicts of interest, financial support, which should be reported