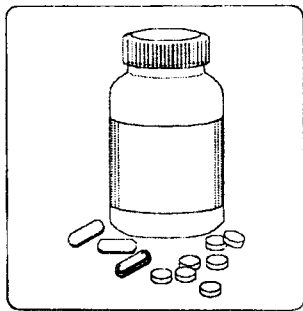




В.Н. Ганза, В.П. Свистунова, Е.С. Канин

ЛЕКАРСТВЕННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ: ПРОБЛЕМЫ ВЕДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

ГУЗ "Противотуберкулезный диспансер", Патолого-анатомическое отделение ККБ №1, Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

Сегодняшняя ситуация по туберкулезу в мире выглядит таким образом. Ежегодно туберкулезом, по самым скромным оценкам, заболевают 8,8 млн чел., 2-3 млн умирают. Это больше, чем от СПИДа, малярии, гриппа и других инфекций, вместе взятых. Общая численность больных достигла 60 млн, из них почти 20 млн имеют открытую форму туберкулеза. Эксперты ВОЗ прогнозируют: если эпидемию не взять под контроль, то к 2020 г. число тубинфицированных людей достигнет 2 млрд, из которых 150 млн заболеют и 36 млн умрут. Осложняет течение туберкулезной инфекции на современном этапе наличие мультирезистентности к лекарственным препаратам вегетирующих штаммов микобактерий туберкулеза, что является серьезной проблемой для здравоохранения многих стран. По прогнозам ВОЗ, в ближайшие годы обстановка только усугубится, потому что "разгул" мультирезистентного возбудителя заболевания практически нельзя ограничить. Эксперты полагают, что ежегодный прирост химиорезистентного туберкулеза составляет 300 тыс. новых случаев, в 80% случаев обнаруживается стойкость к трем из четырех используемых противотуберкулезных препаратов. Чаще всего это стрептомицин, изониазид и рифампицин. Распространенность мультирезистентных форм туберкулезных бактерий колеблется от 0 до 57%, составляя в среднем 10% в мире.

В России в последние годы заболеваемость туберкулезом детей имеет тенденцию к нарастанию. При этом в большинстве случаев патогномичные симптомы слабо выражены или отсутствуют. Наиболее серьезным, а порой и фатальным осложнением является туберкулезное поражение центральной нервной системы (ЦНС) как форма гематогенной генерализации процесса. В настоящее время на фоне интенсивного роста общей заболеваемости населения туберкулезом увеличилось и число случаев заболевания туберкулезным менингитом у детей.

У детей раннего и дошкольного возраста воспаление мозговых оболочек может развиваться на фоне туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов или первичного туберкулезного комплекса, осложненных гематогенной генерализацией. Однако примерно у 25% пациентов менингит может возникнуть при отсутствии видимых туберкулезных изменений в легких или в других органах, и они недоступны для выявления — это "изолированный" первичный менингит.

Приводим наблюдение за течением туберкулезного процесса у ребенка с клинической лекарственной устойчивостью к микобактериям туберкулеза.

Ребенок С., 2001 г. р., из Дома ребенка при исправительной колонии, находился на лечении и обследовании в детском отделении Хабаровского ГУЗ "Противотуберкулезный диспансер" с 26.04.04 г. с целью исключения специфического процесса в связи с имеющимися изменениями на рентгенограмме легких.

Ребенок с рождения находился в контакте с больной туберкулезом матерью в местах лишения свободы с диагнозом: "инфильтративный туберкулез легких, МБТ (-). Сифилис". Вакцинация БЦЖ не проводилась в связи с подозрением на врожденный сифилис (диагноз впоследствии снят). При обследовании ребенка по тубконтакту подозревался туберкулез внутригрудных лимфоузлов (на ЦВКК в 2002 г. диагноз не подтвержден). Однако ребенку в детском туберкулезном отделении г. Иркутска проводилось специфическое профилактическое лечение изониазидом 0,12 г/сут в течение 4 мес.

В Дом ребенка при исправительной колонии в Хабаровском крае прибыл в 2003 г., в возрасте 2 г. 4 мес. С августа по ноябрь 2003 г. находился на лечении в детском отделении ГУЗ "Противотуберкулезный диспансер" г. Хабаровска с диагнозом "тубконтакт, МБТ (+)". Получил курс химиопрофилактического лечения изониазидом 0,1 г/сут в течение 4 мес. Реакция Манту отр., рентгенография легких без патологии.

Повторно обследован у фтизиатра по поводу "выража" (впервые положительная реакция Манту в марте 2004 г.) — папула 8 мм. На рентгенограмме легких в марте 2004 г. — подозрение на увеличение бронхопульмональных лимфоузлов в правом корне. Вновь госпитализирован в детское отделение ГУЗ "Противотуберкулезный диспансер" 26.04.04, где при дообследовании установлен клинический диагноз: "туберкулез внутригрудных лимфоузлов бронхопульмональной группы справа, фаза инфильтрации, МБТ (-)". В течение 2 мес. проводилось лечение тремя антибактериальными препаратами: изониазидом, рифампицином, стрептомицином в возрастной дозировке, затем стрептомицин отменен (60 доз), подключен пиразинамид.

На фоне проводимой специфической терапии через 4 мес. от начала лечения, в сентябре был диагностирован туберкулез левого локтевого сустава как торпидно текущий процесс. Документы и рентгеновский архив ребенка были отправлены на заочную

консультацию в г. Благовещенск для решения вопроса об оперативном лечении пораженного сустава. Из дополнительного анамнеза установлено, что в начале марта 2004 г. (до повторного поступления в туберкулезное отделение) по поводу изменений в области левого локтевого сустава ребенок был госпитализирован в хирургическое отделение ДККБ с диагнозом "артрит левого локтевого сустава". Проводилось лечение: УВЧ, повязка с димексидом на область сустава — явления воспаления купировались, функция сустава восстановилась, на рентгенограммах деструктивные изменения не определялись. За время проводимого лечения в детском туберкулезном отделении рентгенологически в динамике отмечено уплотнение лимфоузлов бронхопульмональной группы справа. Со стороны локтевого сустава также наблюдалась положительная тенденция — уменьшение отека, болезненности.

С 01.01.05 г. состояние ребенка ухудшилось: появилась вялость, снизился аппетит, повысилась температура до субфебрильных цифр. Установлен диагноз острой респираторной вирусной инфекции. На фоне проводимой антибактериальной, симптоматической и дезинтоксикационной терапии состояние ребенка ухудшалось. С 04.01.05 г. появилась рвота, отказ от пищи, слабость, фебрильная температура. Менингеальных знаков не было. Учитывая ухудшение состояния, консультирован невропатологом для исключения патологии ЦНС. При осмотре неврологом от 05.01.05 выявлена общемозговая симптоматика, произведена диагностическая люмбальная пункция. Анализ ликвора: прозрачный, бесцветный, реакция Панди +++, белок 0,87 г/л, цитоз 138 кл. (лимфоциты 73%), хлориды 114 мм/л, глюкоза 3,1 мм/л. Усилена специфическая терапия: к изониазиду, рифампицину, пиразинамиду подключен стрептомицин, этамбутол в возрастных дозировках, доза изониазида увеличена с 5 до 10 мг/кг. Проводилась дезинтоксикационная, дегидратационная терапия, гормонотерапия, осуществлялось парентеральное питание. 11.01.05 г. появился менингеальный синдром — ригидность мышц затылка на 2 см, (+) симптом Брудзинского, (+) симптом Кернига. Несмотря на проводимое комплексное лечение, состояние ребенка в динамике ухудшалось — прогрессировала неврологическая симптоматика (нарастание менингеального синдрома, нарастание симптомов отека головного мозга, появился судорожный синдром).

Повторный анализ ликвора от 11.01.05: прозрачный, бесцветный, реакция Панди +++, белок 0,57 г/л, цитоз 51 кл. (лимфоциты 79%), глюкоза 3,0 мм/л, хлориды 99 мм/л. В ОАК — НВ 113 г/л, лейкоц. — 9,6; п/я — 5; с/я — 49; лимф. — 27; моноцит. — 19; СОЭ — 3 мм/ч. В дальнейшем состояние ребенка прогрессивно ухудшалось — появились бульбарные расстройства, угнетение сознания до комы II ст., нарушение сердечной и дыхательной деятельности. 13.01.05 г. при нарастании сердечно-легочной недостаточности наступила смерть.

Анализ ликвора: посев на микобактерии от 11.01.05 — скудный рост, получен посмертно: исследование на чувствительность к антибиотикам

не проводилось по техническим причинам.

Посмертный диагноз: "генерализованный туберкулез. Туберкулезный менингоэнцефалит тяжелого течения. Туберкулез внутригрудных лимфоузлов бронхопульмональной группы справа, фаза инфильтрации, МБТ(-). Туберкулез левого локтевого сустава, артритическая фаза. Перинатальная энцефалопатия, гипертензионно-гидроцефальный синдром, судорожный синдром. Полиорганная недостаточность".

Протокол патолого-анатомического исследования

Верхние дыхательные пути проходимы. Слизистая трахеи и крупных бронхов умеренно гиперемирована, в просвете слизь. Листки плевры гладкие, блестящие, плевральные полости свободны от содержимого. Легкие плотноватой консистенции массой 450 г — правое, 400 г — левое, с множественными пальпаторно ощущаемыми мелкими уплотнениями. На разрезе ткань легких темно-коричневого цвета с множественными очагами белесоватого цвета диаметром до 0,3 см диффузно по всем легким, с поверхности среза стекает умеренное количество прозрачной пенистой жидкости. Паратрахеальные, бифуркационные, перибронхиальные лимфатические лимфоузлы увеличены, белесовато-серого цвета, плотноватой консистенции, диаметром до 2,5 см, не спаяны между собой, на разрезе однородного строения.

Печень массой 1100 г, капсула полупрозрачна, подкапсульно множественные мелкие, белесоватого цвета образования диаметром до 0,3 см. Селезенка массой 120 г, плотноватой консистенции, на разрезе темно-красного цвета с множественными мелкими очагами белесоватого цвета диаметром до 0,3 см, в соскобе кровь. Надпочечники листовидной формы, размером 3-2,5-0,4 см, разделение на слои сохранено. Почки бобовидной формы размером 8-4-2 см каждая, капсула снимается легко, поверхность с множественными мелкими белесоватого цвета образованиями диаметром до 0,3 см. На разрезе разделение на серое и белое вещество четко контурируется. Слизистая чашечек и лоханок бледная, серого цвета.

Кости черепа целы. Полушария симметричны, извилины уплощены, борозды сглажены. Мягкая мозговая оболочка полнокровна, в области основания головного мозга — слегка желтоватого цвета. Сосуды основания мозга тонкие, полупрозрачные. Полушария мозжечка на разрезе древовидного строения. Вещество мозга дряблой консистенции, на разрезе разделение на серое и белое вещество контурируется. Боковые желудочки мозга умеренно расширены, эпандима их гладкая.

Для гистологического исследования взята ткань суставной сумки левого локтевого сустава.

Гистологическое исследование

Головной мозг — выраженное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, отек, мягкая мозговая оболочка с единичными гранулами, состоящими из лимфоидных, эпителиоидных клеток, гигантских клеток Пирогова-Лангханса, в центре гранулем — казеозный некроз.

Легкие — полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, в просвете альвеол белковая жидкость, отмечаются множественные гранулемы, состоящие из лимфоидных, эпителиоидных клеток, гигантских клеток Пирогова-Лангханса, в центре большинства гранул — казеозный некроз.

Печень — дистрофические изменения гепатоцитов по типу зернистой дистрофии, отек стромы, множественные гранулемы, состоящие из лимфоидных, эпителиоидных клеток, гигантских клеток Пирогова-Лангханса, в центре казеозный некроз.

Почки — количество и размеры клубочков обычные, просвет капсулы Шумлянско-Боуэна в большинстве клубочков расширен, клеточность клубочков соответствует норме. Отмечается слушивание эпителия канальцев, в просвете — их белковое содержимое, выраженный отек стромы, резкое полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, множественные гранулемы, состоящие из лимфоидных, эпителиоидных клеток, гигантских клеток Пирогова-Лангханса, в центре казеозный некроз.

Селезенка — ткань селезенки полнокровна, с множественными гранулемами, состоящими из лимфоидных, эпителиоидных клеток, гигантских клеток Пирогова-Лангханса, в центре казеозный некроз.

Лимфатические узлы — картина гранулематозного лимфаденита с наличием в гранулемах лимфоидных, эпителиоидных клеток, гигантских клеток Пирогова-Лангханса, в центре гранул — казеозный некроз.

Ткань суставной сумки левого локтевого сустава: картина гранулематозного воспаления с наличием гигантских клеток Пирогова-Лангханса, эпителиоидных, лимфоидных клеток.

Патолого-анатомический диагноз: "гематогенный острый милиарный туберкулез с поражением легких, печени, селезенки, почек, мягкой мозговой оболочки с развитием туберкулезного менингоэнцефалита. Отек вещества и оболочек головного мозга с клиникой мозговой комы. Туберкулез паратрахеальных, бифуркационных, перибронхиальных лимфатических узлов. Туберкулез левого локтевого сустава. Гидроцефалия. Застойное полнокровие и выраженные дистрофические изменения внутренних паренхиматозных органов".

Заключение

У ребенка из группы риска по туберкулезу (рожден от больной открытой формой туберкулеза матери, БЦЖ не привит, дважды получал курс химиотерапии) на фоне комплексного лечения через 4 мес. развился туберкулез локтевого сустава. Присоединившийся туберкулезный менингоэнцефалит на 9 мес. лечения принял молниеносное течение, проводимая комплексная терапия не дала положительного эффекта.

Данный случай является подтверждением клинической первичной мультирезистентной устойчивости. Из литературы известно, что смертность при подобных заболеваниях составляет 53-76%. По данным статистики 2004 г., в Хабаровском крае насчитывается 1523 бактериовыделителя, у 19% из них была выявлена множественная лекарственная устойчивость.

Эксперты ВОЗ констатируют, что все больше штаммов туберкулезной палочки становятся резистентными по отношению к противотуберкулезным препаратам, нередко сразу ко всем четырем видам лекарственных средств, входящих в лечебный "коктейль". В общей сложности сейчас насчитывается не менее 35 тыс. больных туберкулезом, лечение которых существующими препаратами невозможно. Сколько людей инфицировано лекарственно устойчивыми туберкулезными бактериями, по мнению экспертов, неизвестно. Распространение мультирезистентных штаммов микобактерий опасно тем, что туберкулез переходит в категорию неизлечимых заболеваний, если, конечно, не будут синтезированы новые противотуберкулезные средства и не будут применяться молекулярно-генетические технологии лечения туберкулезной инфекции.

Л и т е р а т у р а

1. Елуфимова В.Ф. // Пробл. туберкулеза. 2005. №1. С. 17-21.
2. Киселевич О.К. // Медицинский науч. и учеб.-метод. журн. 2003. №12. С. 49-54.
3. Васильева А.В. Внегочный туберкулез: Рук-во для врачей. СПб., 2000. 568 с.

