

## Врожденный туберкулез легких

И.С. Долгополов<sup>1</sup>, О.Б. Федерякина<sup>1</sup>, О.М. Волженина<sup>2</sup>, Г.Г. Ерохина<sup>2</sup>, К.А. Леонов<sup>2</sup>,  
А.О. Шнейвайс<sup>3</sup>, М.Г. Сядрин<sup>1</sup>, М.Ю. Рыков<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ ТО «Детская городская клиническая больница №1», Тверь, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ ТО «Детская областная клиническая больница», Тверь, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Россия

## Congenital pulmonary tuberculosis

I.S. Dolgoplov<sup>1</sup>, O.B. Federiakina<sup>1</sup>, O.M. Volzhenina<sup>2</sup>, G.G. Erokhina<sup>2</sup>, K.A. Leonov<sup>2</sup>,  
A.O. Shneivais<sup>3</sup>, M.G. Siadrin<sup>1</sup>, M.Yu. Rykov<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Tver State Medical University, Tver, Russia;

<sup>2</sup>Children's City Clinical Hospital No. 1, Tver, Russia;

<sup>3</sup>Children's Regional Clinical Hospital, Tver, Russia;

<sup>4</sup>Russian State Social University, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Врожденный туберкулез (ВТБ) — абсолютно фатальное в отсутствие адекватной терапии заболевание, диагностика которого затруднена в связи с полиморфностью и неспецифичностью клинической картины, а также отсутствием настороженности у неонатологов и педиатров. К настоящему времени в доступной литературе описано менее 500 подтвержденных случаев врожденного туберкулеза. Смертность колеблется от 15 до 33%. Ранняя диагностика и адекватная терапия оказывают решающее значение на исход заболевания. Представлено описание 2 случаев врожденного туберкулеза легких у недоношенных детей с отягощенным социальным и семейным анамнезом по туберкулезу. Клиническая и рентгенологическая картина поражения легких дебютировали на 27-й и 52-й дни жизни соответственно. В клинической картине доминировали симптомы поражения легких: одышка, снижение насыщения (сатурации) крови кислородом, потребовавшее терапии кислородом, лихорадка у одного ребенка и нарушение общего самочувствия. Рентгенологически определялась картина двустороннего полисегментарного инфильтративного поражения легких с формированием полости деструкции в одном случае. Диагноз поставлен после обнаружения в аспирате из желудка ДНК *Mycobacteria tuberculosis*. Пациенты получали терапию по схеме, предназначенной для форм с множественной лекарственной устойчивостью, с включением классических противотуберкулезных препаратов в комбинации с линезолидом, фторхинолонами, меропенемом и аминогликозидами. Инфекционный синдром у недоношенного новорожденного, ассоциированный с пневмонией, устойчивой к стандартной антибиотикотерапии, наличие туберкулеза у матери, родственников или сиблингов обуславливает необходимость проведения анализов для выявления *M. tuberculosis* и инструментальной диагностики. Ранняя диагностика и лечение необходимы для улучшения прогноза заболевания.

**Ключевые слова:** дети, врожденный туберкулез, лихорадка, пневмония, недоношенный новорожденный, терапия.

**Для цитирования:** 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. *Росвест перинатологии и педиатрии* 2023; 68:(1): 97–104. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-97-104

Congenital tuberculosis is a fatal disease in the absence of treatment. The diagnosis is difficult due to polymorphic and nonspecific symptoms in neonates, as well as the lack of alertness of neonatologists and pediatricians. Less than 500 confirmed cases of congenital tuberculosis have been described in the available literature. Mortality ranges from 15 to 33%. Early diagnosis and adequate therapy are essential to improve the prognosis of the disease. Two cases of pulmonary congenital tuberculosis in premature neonates with a positive maternal and familial history of tuberculosis is presented. The clinical symptoms and radiological features started on the days 24 and 48 of life, respectively. Shortness of breath, low blood oxygen level requiring oxygen therapy, fever, and impaired general well-being revealed. The chest X-ray revealed bilateral polysegmental infiltrative lesions with the formation of a cavity of destruction in one case. The diagnosis was established after the detection of *M. tuberculosis* DNA in gastric aspirates. Patients received therapy according to a regimen designed for multidrug-resistant tuberculosis, including conventional anti-TB drugs in combination with linezolid, fluoroquinolones, meropenem, and aminoglycosides. The infectious syndrome in a premature newborn associated with pneumonia resistant to standard antibiotic therapy, the presence of tuberculosis in the mother, relatives, or siblings require a work-up for the detection of *M. tuberculosis* and instrumental diagnostics. Early diagnosis and treatment are critical for improving the prognosis of the disease.

**Key words:** children, congenital tuberculosis, fever, pneumonia, preterm newborn, therapy.

**For citation:** 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.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-97-104

**Т**уберкулез представляет серьезную проблему общественного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 1/3 населения инфицирована туберкулезом, а 20 млн человек болеют активной формой туберкулеза. Доля детей в возрасте 0–14 лет остается относительно небольшой и составляет 1,2%, среди которых 80%

составляют дети младше 5 лет, а в 17% туберкулез сочетается с ВИЧ-инфекцией [1]. При этом врожденный туберкулез встречается редко: с 1948 по 1995 г. в литературе описано только 358 подтвержденных случаев, еще около 160 случаев — в период с 1996 по 2019 г. [2–4]. Смертность среди младенцев высока и колеблется от 15 до 53% [3, 5]. Ранняя диагностика

имеет решающее значение, но сложна из-за неспецифических симптомов. Врожденный туберкулез развивается вследствие инфицирования микобактерией туберкулеза во внутриутробном периоде (трансплацентарный путь передачи) или во время нормального родового процесса (аспирация контаминированных жидкостей) [6]. Гематогенное распространение приводит к образованию одного или нескольких первичных комплексов в печени или легких. В то же время аспирация или проглатывание инфицированных околоплодных вод приводит к образованию первичного туберкулезного комплекса в легком либо желудочно-кишечном тракте соответственно.

В статье представлено описание двух клинических случаев врожденного туберкулеза легких у недоношенных новорожденных, родившихся от матерей с отягощенным анамнезом. Информированные согласия на публикацию материалов получены от родителей или законных представителей пациентов.

**Клинический случай №1.** Пациентка Т. от третьих домашних преждевременных родов на 32–33-й неделе гестации от ВИЧ-инфицированной матери (статус по туберкулезу на момент родов был неизвестен). Плацента была утилизирована без ее осмотра медицинским персоналом. Сиблинги проходят лечение по поводу туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Масса тела при рождении 1610 г., длина тела 43 см. Родилась 5 января 2022 г. В 1-е сутки

доставлена в отделение анестезиологии и реанимации ДГКБ №1 г. Твери в тяжелом состоянии в связи с недоношенностью и неврологическими нарушениями. С рождения отмечалась гипертоническая, респираторных нарушений не было, выслушивался систолический шум над областью сердца. Отвод от вакцинации. При поступлении кожные покровы бледные с мраморным рисунком, выраженное беспокойство, частота дыханий 52 в минуту, в легких жесткое дыхание, единичные проводные хрипы. Тоны сердца средней звучности, частота сердечных сокращений 156 уд/мин, печень +1,5 см, селезенка не пальпируется. Неврологический статус: в сознании, тонус мышц дистонический, крик короткий, раздраженный. Рефлексы новорожденного нестойкие. Большой родничок 0,5×0,5 см, не напряжен, открыт сагиттальный шов до 0,2 см. Патология по результатам проведенных неонатального и аудиоскрининга не выявлена. На повторных нейросонографии и ультразвукового исследования органов брюшной полости патология не выявлена. На рентгенограмме органов грудной клетки при поступлении инфильтративных изменений в легких не наблюдалось. Показатели в двух последовательных общих анализах крови соответствовали возрастной норме. По результатам лабораторных исследований методом иммуноферментного анализа выявлены положительные титры IgG и IgM к вирусу иммунодефицита человека 1-го и 2-го типов. После подтверждения наличия антител проведением иммуноблоттинга пациентке проводилась профилактическая антиретровирусная терапия зидовудином и амивереном в течение 1 мес с добавлением в первые 2 нед лечения.

Общее состояние ребенка ухудшилось на 27-й день жизни: появилась лихорадка, кислородная зависимость ( $SO_2$  89–90% на атмосферном кислороде), кашель. Дыхание над легкими проводилось равномерно, хрипов не было. Печень увеличилась до +2,5–3 см, пальпировался край селезенки. Повторная рентгенография органов грудной клетки выявила двустороннюю полисегментарную пневмонию (рис. 1). Пациент получал терапию цефалоспорином второго-третьего поколения, меропенемом в комбинации с амикацином и линезолидом, проводилась антимикотическая и инфузионная терапия. В связи с отягощенным семейным анамнезом и резистентностью к проводимой терапии предположен врожденный диссеминированный туберкулез легких. В анализах крови обращали внимание анемия I степени (гемоглобин 93–105 г/л), персистирующий нейтрофильный лейкоцитоз  $(13,8–21,7) \cdot 10^9/л$ . Отмечено увеличение С-реактивного белка до 39 мг/л. Масса тела ребенка на 36-й день жизни составляла 2400 г (+790 г), постконцептуальный возраст — 37–38 нед. К лечению добавлен левофлоксацин. Туберкулиновая проба с рекомбинантным антигеном Диаскинтест 0,1 мл дала отрицательный результат.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», г. Москва, Российская Федерация; научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»

ORCID: 0000–0002–8398–7001

129226 Москва, ул. Вильгельма Пика, 4

e-mail: wordex2006@rambler.ru

Долгополов Игорь Станиславович — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–9777–1220

Федерякина Ольга Борисовна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–8181–0683

Сядрин Максим Геннадьевич — студент VI курса педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–5409–9382

Леонов Константин Александрович — зав. отделением анестезиологии и реанимации Детской городской клинической больницы №1, ORCID: 0000–0002–6563–4982

Волженина Ольга Михайловна — зав. отделением патологии новорожденных Детской городской клинической больницы №1, ORCID: 0000–0001–6674–1598

Ерохина Галина Георгиевна — врач отделения патологии новорожденных Детской городской клинической больницы №1, ORCID: 0000–000304291–0400

170100 Тверь, ул. А. Дементьева, д. 50

Шнейвайс Анжелла Олеговна — врач-фтизиатр-педиатр инфекционного отделения Детской областной клинической больницы, ORCID: 0000–0001–6856–3609

170001 Тверь, наб. Степана Разина, д. 23

ПЦР-исследование промывных вод желудка на 34-й день жизни и двукратное микробиологическое исследование материала на 36-й и 39-й дни жизни выявили *M. tuberculosis* в низком титре (5 КУМ 100 п/зр). В возрасте 36 дней выставлен диагноз: Р37.0. Врожденный туберкулез, двустороннее поражение легких, микобактерия туберкулеза (+).

Общее состояние прогрессивно ухудшалось за счет симптомов дыхательной недостаточности. Девочка переведена в отделение анестезиологии и реанимации учреждения второго уровня, где в настоящее время получает специфическую противотуберкулезную терапию рифампицином, пиразинамидом, моксифлоксацином, линезолидом и амикацином. Состояние пациентки на момент написания статьи остается стабильно тяжелым за счет дыхательной недостаточности.

Мать ребенка умерла от тяжелого мультисистемного воспалительного синдрома на фоне инфекции COVID-19 и обострения туберкулеза легких на 43-й день после родов.

**Клинический случай №2.** Пациентка А. от вторых домашних преждевременных родов на 34–35-й неделе 20.05.2019 г. Масса при рождении 1700 г, длина тела 45 см. У матери с 2015 г. диагностирован диссеминированный туберкулез легких (микобактерия туберкулеза +). С 2017 г. женщина у фтизиатра не наблю-

далась и специфическую терапию не получала. Плацента была уничтожена без ее осмотра медицинским персоналом. Ребенок доставлен в отделение анестезиологии и реанимации ГБУЗ ДГКБ №1 г. Твери на 1-е сутки жизни. При поступлении общее состояние тяжелое, обусловленное недоношенностью и нарушениями в неврологическом статусе (синдром угнетения с элементами гипервозбудимости). Большой родничок 1,0×1,0 см, рефлексы новорожденного выполняются избирательно, мышечный тонус снижен. Над легкими перкуторный звук с коробочным оттенком, вздутие грудной клетки. Дыхание проводилось во все отделы легких, хрипы не выслушивались. Частота дыханий 50 в минуту. Тоны сердца громкие, систолический шум во втором межреберье. Частота сердечных сокращений 150–160 уд/мин. Печень +2 см ниже реберной дуги, пальпировался край селезенки. На рентгенограмме органов грудной клетки при поступлении патологии не выявлена. Маркеры врожденных инфекций (TORCH) отрицательные. Внутривенная туберкулиновая проба с 2 ТЕ 23.05.2019 г. отрицательная через 72 ч. Вакцинация БЦЖ не проводилась. После консультации фтизиатра, диагностировавшего семейный контакт по туберкулезу, начата терапия фтивазидом. Анализы крови до 3 нед жизни без патологии. В возрасте 1 мес выявлена анемия I степени (гемоглобин 92 г/л) и лейкоцитоз до  $14,6 \cdot 10^9$  /л без изменений в лейкоцитарной формуле. В дальнейшем анемия прогрессировала до 83 г/л без клинически значимых изменений в количестве тромбоцитов и лейкоцитов.

В возрасте 52 дня жизни появились одышка до 65 в минуту и непродуктивный кашель. При рентгенографии органов грудной клетки выявлена двусторонняя пневмония в нижних долях и в верхней доле слева с гиповентиляцией в верхней доле справа. Ребенок был повторно осмотрен фтизиатром, но диагноз врожденного туберкулеза не был выставлен. Физикальные изменения в легких не выявлены. Проведены 3 курса антибактериальной терапии без эффекта. За время лечения общее состояние ребенка оставалось среднетяжелым без отрицательной динамики. Учитывая перинатальный контакт по туберкулезу, к лечению добавили изониазид, аминосалициловую кислоту и левофлоксацин.

В возрасте 75 дней состояние ребенка резко ухудшилось, наблюдалось усиление одышки, бронхообструктивный синдром, десатурация ( $SO_2$  90–92% на атмосферном кислороде). На рентгенограмме органов грудной клетки сохранялась очагово-сливная инфильтрация и впервые отмечено формирование полости деструкции в верхней доле. На фоне ухудшения состояния ребенка и в связи с отсутствием положительной рентгенологической динамики было решено обследовать ребенка в целях выявления врожденного туберкулеза. При ана-



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки Т.: двусторонняя полисегментарная пневмония как проявление врожденного туберкулеза легких.

Fig. 1. Chest X-ray of patient T.: bilateral polysegmental pneumonia as a manifestation of congenital pulmonary tuberculosis.



лизе промывных вод желудка методом Gene Xpert на 96-й день жизни ДНК микобактерии туберкулеза не обнаружена. Методом люминисцентной микроскопии обнаружены колонии кислотоустойчивых бактерий 4 КУМ в 100 п/зр, однако диагноз врожденного туберкулеза не был выставлен фтизиатрами. Через 7 дней (102-й день жизни) при повторном анализе аспирата из желудка обнаружена ДНК микобактерии туберкулеза методом Gene Xpert. Наличие *M. tuberculosis* подтверждено радиометрическим методом ВАСТЕС. Бактериологически обнаружена микобактерия туберкулеза (5 КУМ в 100 п/зр), резистентная к рифампицину.

Выставлен диагноз: P37.0. Врожденный туберкулез, микобактерии туберкулеза (+), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. При анализе лекарственной чувствительности обнаружена широкая лекарственная устойчивость к изониазиду (H), рифампицину (R), пиразинамиду (Z), офлоксацину (OfI), канамицину (K) и капреомицину (Cap). Лекарственная чувствительность сохранена к левофлоксацину (Lev), аminosалициловой кислоте (PAS), протионамиду (Pt). Назначена терапия: линезолид, амикацин, аminosалициловая кислота, моксифлоксацин, пиразинамид. Компьютерная томография грудной клетки в октябре 2019 г. продемонстрировала обширные зоны инфильтрации, многочисленные продуктивные, преимущественно паравазальные, очаги до 4,5 мм и конгломераты бронхопульмональных, паратрахеальных и бифуркационных лимфатических узлов. На компьютерной томограмме органов брюшной полости обнаружена изолированная гепатоспленомегалия.

После 6 мес терапии на мультиспиральной компьютерной томограмме грудной клетки от 10.03.2020 г. отмечена выраженная положительная динамика, сохранялись в S4,5,6 справа многочисленные мелкие до 3 мм продуктивные очаги, слева в S5 — единичный продуктивный очаг размером до 2 мм. В задних сегментах с обеих сторон определялись участки пневмофиброза. Бронхопульмональные узлы с обеих сторон несколько увеличены с мелкими до 2 мм кальцинатами. Паратрахеальные и бифуркационные лимфатические узлы не увеличены. Косвенные признаки легочной гипертензии (рис. 2). В возрасте 1 года 3 мес масса тела ребенка 7550 г. Развивается по возрасту: сидит с 8 мес, в 1 год ходит с поддержкой, зубов 12. Над легкими пузрильное дыхание, хрипов нет. Паренхиматозные органы не увеличены. Ребенку были назначены опекуны, и она продолжала лечение в ФГБУ «НМИЦ ФПИ». На компьютерной томограмме через 10 мес (14.08.2020 г.) от начала терапии отрицательной динамики не выявлено. В настоящее время состояние ребенка удовлетворительное, развитие по возрасту. Признаков активного туберкулезного процесса нет. Длительность специфической терапии составила 12 мес, при этом явлений токсичности выше I степени со стороны органов и систем не отмечалось.

## Обсуждение

Врожденный туберкулез представляет значительные сложности для диагностики педиатрами и неонатологами в связи с тем, что встречается крайне редко и отличается полиморфностью симптоматики. Возраст начала врожденного туберкулеза неодина-

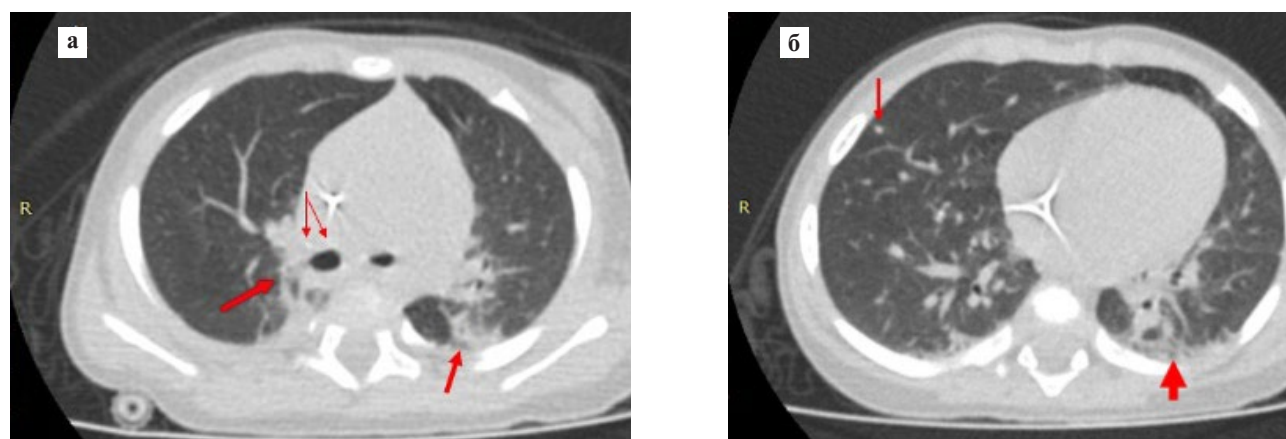


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки А.: состояние после 10 мес противотуберкулезной терапии (режим IV).

а — тонкими стрелками отмечены кальцинаты в бронхопульмональных лимфатических узлах, толстыми стрелками — перибронхиальная инфильтрация, слева на фоне формирующегося пневмофиброза; б — слева (тонкая стрелка) — мелкие солидные очаги в средней доле, справа (толстая стрелка) — перибронховаскулярная инфильтрация легочной ткани, участок пневмофиброза.

Fig. 2. CT scan of the chest of patient A. Condition after 10 months of anti-tuberculosis therapy (mode IV). а — thin arrows — calcifications in the bronchopulmonary lymph nodes. Thick arrows — peribronchovascular infiltration, on the left against the background of developing pneumofibrosis; б — left (thin arrow) — small solid lesions in the middle lobe. On the right (thick arrow) — peribronchovascular infiltration of the lung tissue, area of pneumofibrosis.

ков. Новорожденные с врожденным туберкулезом могут иметь симптомы уже при рождении, однако чаще клинические проявления дебютируют в течение нескольких дней или недель после рождения. Время начала манифестации заболевания зависит как от пути инфицирования ребенка, так и от особенностей иммунной системы новорожденного [7].

Средний возраст начала врожденного туберкулеза составляет 24 дня жизни ребенка (диапазон от 1 до 84 дней), однако у некоторых пациентов симптомы не развивались до 3 мес после рождения или дольше [8–11]. Самая большая продолжительность между рождением и появлением симптомов составила 154 дня [12]. Данные литературы указывают на то, что у 67% пациентов симптомы развиваются в течение 3 нед после рождения. При этом пациенты, у которых симптомы развились в течение первых 7 дней, составляют 20% всех лиц с врожденным туберкулезом [3, 6]. Имеется позитивная корреляция тяжести инфекционного процесса и времени появления первых симптомов. S.M. Slattery и соавт. [13] описали новорожденного с врожденным туберкулезом, диагностированным на 2-е сутки после рождения, лечение которого требовало проведения вазопрессорной терапии, искусственной вентиляции легких и в итоге экстракорпоральной мембранной оксигенации.

**Клиническая картина.** Наиболее распространенный симптомы и связанные с ними частоты, связанные с врожденным/перинатальным туберкулезом, о которых сообщалось с 1946 по 2019 г.: респираторный дистресс (70%), лихорадка (67–70%), увеличение печени и/или селезенки (38–67%), вялость или периоды раздражительности (19–40%), вздутие живота (21–24%) и регионарная лимфаденопатия (5–14%) [3, 11]. В 10–13% случаев развивается судорожный синдром [3]. Из-за отсутствия иммунного ответа хозяина врожденный туберкулез по сути является системным диссеминированным туберкулезом. В инфекционном процессе задействованы, как правило, несколько органов, но в первую очередь легкие. Описаны также специфические поражения печени, селезенки, лимфатических узлов, почек, надпочечников, тимуса, туберкулез плевры, туберкулезный менингит и туберкулезный перитонит [3, 6, 14]. Осложнениями врожденного туберкулеза служат септицемия, синдром диссеминированного свертывания, мультисистемный воспалительный синдром и вторичный гематофагоцитарный лимфогистиоцитоз [6, 8, 15]. Однако эти клинические проявления неспецифичны и аналогичны таковым при других инфекционных заболеваниях, таких как бактериальная пневмония, сепсис, гепатит, гнойный менингит, врожденные вирусные инфекции, токсоплазмоз. Физикальная картина скудная, даже в случае большой площади поражения легких и развития дыхательной недостаточности. В исследовании, включившем 92 ребенка с врожденным

туберкулезом, частота кашля в группе с началом заболевания в возрасте  $\geq 14$  дней была достоверно выше, чем в группе с началом в возрасте  $< 14$  дней (65% против 42%) ( $p=0,026$ ). Однако вне зависимости от возраста начала влажные хрипы в легких встречались редко (29 и 39% соответственно;  $p=0,3$ ) [3]. Напротив, патологическая желтуха и гипербилирубинемия встречались чаще в группе с ранним началом врожденного туберкулеза (32 и 14% соответственно;  $p=0,04$ ).

Подозрение на врожденный туберкулез должно возникнуть в случае, если у новорожденного с инфекционным синдромом и рентгенологической картиной пневмонии нет положительной динамики на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия. Исследования показали, что у 96% новорожденных с врожденным туберкулезом не наблюдалось улучшение в течение 96 ч и более от начала антибиотикотерапии [16]. После исключения грибковых инфекций следует предположить врожденный туберкулез у детей младше 2 мес с лихорадкой, пневмонией, гепатоспленомегалией или сепсисом без позитивной гемокультуры, тем более если имеется соответствующий семейный или социальный анамнез.

В обоих описываемых нами случаях время появления первых симптомов, 27 и 52 дня жизни соответственно, и их характер в виде одышки, лихорадки, появления кашля, снижения насыщения (сатурации) крови кислородом при характерной рентгенологической картине инфильтративного двустороннего поражения легких полностью соответствовали описываемым ранее для врожденного туберкулеза с поражением легких. У обоих пациентов отсутствовала аускультативная картина, характерная для бронхолита и полисегментарной пневмонии. Несмотря на наличие в одном случае туберкулеза у матери с выделением микобактерии туберкулеза, а в другом подтвержденного туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у сиблингов и ВИЧ-позитивной матери, правильный диагноз был предположен только после ухудшения состояния пациента на фоне терапии антибиотиками широкого спектра в течение 1,5–2 нед. Более того, диагноз врожденного туберкулеза был первично отвергнут фтизиатром, несмотря на семейный анамнез и клинко-рентгенологическую картину. Диагноз мог быть предположен раньше, если бы проводилось исследование плаценты, но в обеих ситуациях при домашних родах плаценты были уничтожены.

**Диагностика.** В 1994 г. M.F. Cantwell и соавт. [8] предложили критерии для диагностики врожденного туберкулеза. Первый и основной критерий — подтвержденное туберкулезное поражение, за которым следует хотя бы один из следующих критериев: 1) наличие поражений, возникающих в первую неделю жизни, 2) наличие первичного печеночного комплекса или казеозных печеночных гранул, 3) наличие

туберкулезной инфекции плаценты или материнских половых путей и 4) выявление контактов для исключения постнатальной передачи [8].

Выявление микобактерий туберкулеза с помощью культур из биологических жидкостей, микроскопии при специальном окрашивании на кислотоустойчивых бактерий или биопсии тканей считается «золотым стандартом» диагностики туберкулеза. Предыдущие исследования показали, что аспираты из желудка или трахеи были положительными у 80% детей с врожденным туберкулезом [6, 17]. Туберкулиновые пробы, как и в обоих представленных нами случаях, чаще негативные на момент постановки диагноза в связи с тем, что иммунная система новорожденных неполноценна. Даже если туберкулиновые тесты или результаты обнаружения антител к *M. tuberculosis* отрицательные, врожденный туберкулез нельзя исключить. Обнаружение ДНК *M. tuberculosis* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости или аспирате содержимого желудка методом ПЦР — высокоэффективный метод диагностики туберкулеза, однако и он не обеспечивает 100% выявляемости врожденного туберкулеза [3, 6]. У одного из наших пациентов, несмотря на наличие активного процесса в легочной ткани с деструкцией, ДНК-диагностика не позволила с первого раза выявить *M. Tuberculosis* и только повторное тестирование через 2 нед аспирата желудочного содержимого привело к постановке правильного диагноза.

Как в обоих наших наблюдениях, у 98% пациентов с врожденным туберкулезом отмечаются изменения различного характера в легочной ткани на рентгенограммах и компьютерной томограмме. В 35–45% случаев обнаруживаются диффузные милиарные узелки и в 36% — диффузные инфильтративные изменения, имитирующие пневмонию [3, 11]. Однако стандартная рентгенография не позволяет точно установить диагноз. Ультразвуковое исследование брюшной полости полезно для диагностики поражений печени, селезенки, забрюшинных лимфатических узлов и почек и позволяет сориентироваться врачу с дальнейшим направлением обследования. В настоящее время пациентам с подозрением на врожденный туберкулез следует проводить компьютерную томографию грудной клетки и брюшной полости, которая позволяет более достоверно оценить характер поражений и предположить диагноз до его лабораторного подтверждения. При этом при первичном обследовании не выявляются аномалии в легких и органах брюшной полости в 2,5–5% и 25% случаев соответственно, что диктует необходимость активного динамического наблюдения за изменениями результатов визуализации у пациентов с подозрением на врожденный туберкулез [3, 11]. Отсутствие патологии на раннем этапе рентгенологической диагностики при характерном анамнезе и подозрительной клинической картине не может исключить заболевание.

Частота выявления гепатоспленомегалии может достигать 75% и представляет наиболее частую рентгенологическую находку у пациентов с врожденным туберкулезом [5, 11]. При этом увеличение размеров печени и селезенки может предшествовать развитию очагов в легких и, как в нашем случае, манифестировать через несколько недель после, отражая воспалительные и иммуноопосредованные процессы.

**Материнский туберкулез.** В период беременности наблюдается состояние физиологической иммуносупрессии, направленной на недопущение отторжения плода, несущего HLA-антигены отца. Исходя из этого риск активации дремлющей или клинически значимой туберкулезной инфекции во время беременности повышен, что приводит к повышенному риску развития врожденного туберкулеза [18]. В опубликованных отчетах обнаружено, что у женщин в послеродовом периоде реактивируется или обнаруживается туберкулез в 2 раза чаще, чем у небеременных женщин [19]. Поэтому общепринятый скрининг на латентную или активную туберкулезную инфекцию во время беременности имеет решающее значение для выявления не только диссеминированных форм заболевания, но и туберкулеза половых органов (туберкулез эндометрия, шейки матки) [3]. W. Peng и соавт. [11] показали, что у 162 (95%) матерей 170 детей с врожденным туберкулезом наблюдались проявления активного туберкулеза на протяжении всей беременности или в послеродовом периоде. При этом до беременности у 121 (75%) из них туберкулез не был диагностирован. В другом исследовании антенатальный анамнез туберкулеза имелся у 77% беременных матерей. Туберкулез легких выявлен в 85%, туберкулез репродуктивной системы — в 11% и туберкулез плаценты — в 1 случае. При этом только у 23% матерей во время беременности имелись клинические проявления заболевания, а у 68% родильниц диагноз был поставлен после родов [3]. В публикации N. Espiritu и соавт. [18], анализирующих 32 случая врожденного туберкулеза, только у 8 (25%) матерей отмечались симптомы заболевания во время беременности. В нашем наблюдении у матери одного новорожденного была диагностирована открытая форма туберкулеза до наступления настоящей беременности, однако в связи с асоциальным образом жизни эта мать не проходила регулярного лечения и наблюдения в период беременности. В другом случае у ВИЧ-позитивной матери туберкулез не был диагностирован, однако старшие дети состояли на учете и получали терапию по поводу туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Таким образом, можно констатировать, что нередко диагноз туберкулеза ставится матери ретроспективно после того, как у ребенка был обнаружен врожденный туберкулез. В этом контексте пользу могут принести тщательный осмотр и последующее гистологическое исследование плаценты [20]. Очень важно тщательно обследовать матерей новорожден-



ных с подозрением на врожденный туберкулез. Если у матери выявляется активный туберкулез во время беременности или непосредственно после родов, то новорожденный должен быть теснирован на врожденный туберкулез даже в отсутствие клинической или рентгенологической симптоматики.

**Лечение и исход.** В 1993 г. ВОЗ объявила о туберкулезе как о глобальной угрозе человечеству и для ее ликвидации предложила стратегию DOTS (Directly Observed Treatment Short-course), которая основана на стандартной 6–8-месячной схеме лечения с использованием 5 препаратов (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин) [21]. Терапия первой линии для пациентов с врожденным туберкулезом не отличается от применяемой при постнатальных формах туберкулеза [6, 11, 14]. Младенцы должны получать изониазид (10–15 мг/кг/сут), рифампицин (10–20 мг/кг/сут), пиразинамид (15–30 мг/кг/сут) в комбинации со стрептомицином (20–30 мг/кг/сут) или этамбутолом (15–25 мг/кг/сут) в течение первых 2 мес, затем изониазид и рифампицин в течение 4–10 мес в зависимости от тяжести заболевания и клинического ответа [6, 8, 22].

К сожалению, в связи с развитием множественной и широкой лекарственной устойчивости стратегия DOTS эффективна не во всех случаях и не во всех регионах мира. Современные клинические рекомендации в Российской Федерации предполагают дифференцированный подход к терапии туберкулезной инфекции у детей и предлагают 5 базовых режимов терапии в зависимости от результатов микробиологического исследования, степени лекарственной устойчивости бактерий и переносимости лечения [23]. В связи с выявленной монорезистентностью микобактерии туберкулеза к изониазиду одна из наших пациенток продолжает получать режим II на базе рифампицина и пиразинамида. Напротив, во втором случае в связи с выявленной множественной лекарственной устойчивостью для лечения пациента применялась схема, базирующаяся на IV режиме с добавлением к традиционным противотуберкулезным препаратам линезолида, фторхинолонов и меропенема. Проведенный метаанализ выявил статистически значимое снижение смертности на 9–23% у взрослых пациен-

тов с множественной лекарственной устойчивостью при использовании линезолида, левофлоксацина, моксифлоксацина и меропенема. Добавление амикацина также повышало число положительных ответов на терапию. Результаты лечения были значительно хуже для большинства препаратов, если они применялись, несмотря на резистентность *in vitro*, что подчеркивает необходимость бактериологических исследований с определением чувствительности микобактерии туберкулеза. По данным проведенного исследования, наиболее эффективной признана схема, включающая 5 препаратов в интенсивную фазу и 4 препарата в фазу продолжения терапии [24, 25].

Смертность от врожденного туберкулеза на фоне своевременно проведенной диагностики и адекватной терапии снизилась за последние 30 лет с 53% до 15–33%, однако по-прежнему остается чрезвычайно высокой [3, 6, 8].

## Заключение

Врожденный туберкулез редкая, но чрезвычайно грозная инфекционная патология, сложная для диагностики в связи с неспецифичностью клинических проявлений и рентгенологической картины. Частота первичных ошибочных диагнозов остается высокой, а прогноз в отсутствие или при задержке назначения адекватной терапии неблагоприятным. Врожденный туберкулез поддается лечению, если его диагностировать и лечить на ранней стадии. Туберкулез необходимо учитывать при диагностическом поиске при наличии факторов, указывающих на возможность ante- и интранатального инфицирования *M. tuberculosis*, даже если единственным симптомом у новорожденного служит лихорадка. Точное документирование материнского и семейного анамнезов туберкулеза и любых клинических симптомов заболевания имеет решающее значение для ранней диагностики. Врач в обязательном порядке должен принимать все меры для диагностики специфического поражения у новорожденного с инфекционным синдромом, поражением легких, резистентных к стандартной антибиотикотерапии. Ранняя диагностика и лечение необходимы для улучшения прогноза заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Kini P.G.* Congenital tuberculosis associated with maternal asymptomatic endometrial tuberculosis. *Ann Trop Paediatr* 2002; 22(2): 179–181. DOI: 10.1179/027249302125000913
2. *Patel S., DeSantis E.R.* Treatment of congenital tuberculosis. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(21): 2027–2031. DOI: 10.2146/ajhp080054
3. *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): 31. DOI: 10.1186/s13023-019-1101-x
4. *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
5. *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
6. *Shao Yu., Hageman J.R., Shulman S.T.* Congenital and perinatal tuberculosis. *NeoReviews* 2021; 22(9): e600–e605. DOI: 10.1542/neo.22-9-e600
7. *Marais B.J., Gie R.P., Schaaf H.S., Hesselting A.C., Obihara C.C., Starke J.J. et al.* The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from

- the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(4): 392–402
8. *Cantwell M.F., Shehab Z.M., Costello A.M., Sands L., Green W.F., Ewing E.P. et al.* Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330(15): 1051–1054. DOI: 10.1056/NEJM199404143301505
  9. *Vogel M., Schrotten H., Kahl P., Müller A.* High latency of tuberculosis manifestation in a premature extremely low birth weight infant with favorable outcome. *Neonatology* 2014; 105(2): 91–94. DOI: 10.1159/000355538
  10. *Şen V., Selimoğlu Ş.H., Aktar F., Uluca Ü., Karabel M., Fuat G.M.* Congenital tuberculosis: presentation of a rare case. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(2): e101–e105. DOI: 10.5546/aap.2015.e101
  11. *Peng W., Yang J., Liu E.* Analysis of 170 cases of congenital TB reported in the literature between 1946 and 2009. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46(12): 1215–1224. DOI: 10.1002/ppul.21490
  12. *Schaaf H.S., Collins A., Bekker A., Davies P.D.* Tuberculosis at extremes of age. *Respirology* 2010; 15(5): 747–763. DOI: 10.1111/j.1440–1843.2010.01784
  13. *Slattery S.M., Muller A.J., Alexander K., Hageman J.R.* Index of suspicion in the nursery: Neonate with respiratory distress and shock. *NeoReviews* 2014; 15(10): 458–460 DOI: 10.1542/neo.15–10-e458
  14. *Aldana-Aguirre J.C., El-Hakim H., Phillipos E., Landry M.A.* Congenital tuberculosis presenting as otorrhoea in a preterm infant. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr2017221797. DOI: 10.1136/bcr-2017–221797
  15. *Mittal H., Das S., Faridi M.M.* Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: current recommendations & gaps in knowledge. *Indian J Med Res* 2014; 140(1): 32–39
  16. *Di Comite A., Esposito S., Villani A., Stronati M.*; Italian Pediatric TB Study Group. How to manage neonatal tuberculosis. *J Perinatol* 2016; 36: 80–85. DOI: 10.1038/jp.2015.99
  17. *Obringer E., Heald-Sargent T., Hageman J.R.* Neonatal tuberculosis. *Pediatr Ann* 2015; 44(5): e126–e130. DOI: 10.3928/00904481–20150512–12
  18. *Espiritu N., Aguirre L., Jave O., Sanchez L., Kirwan D.E., Gilman R.H.* Congenital transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg* 2014; 91(1): 92–95. DOI: 10.4269/ajtmh.13–0002
  19. *Naik S., Alexander M., Kumar P., Kulkarni V., Deshpande P., Yadana S. et al.* Systemic inflammation in pregnant women with latent tuberculosis. *Infect Front Immunol* 2021; 11: 587617. DOI: 10.3389/fimmu.2020.587617
  20. *Lee M.H., Lim G.Y., Chung J.H., Kim S.Y.* Disseminated congenital tuberculosis presenting as peritonitis in an infant. *Jpn J Radiol* 2013; 31(4): 282–285. DOI: 10.1007/s11604–012–0174–4
  21. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment: WHO/2019 [Электронный ресурс]. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Ссылка активна на 12.12.2022 г
  22. *Singh V.* Pediatric TB Management under RNTCP: What and Why?. *Indian J Pediatr* 2019; 86: 707–713. DOI: 10.1007/S12098–019–03001–7
  23. Туберкулез у детей. Клинические рекомендации Минздрава России, 2020 г, ID 507. Электронная версия. [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/507\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/507_1). [Tuberculosis in children. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia, 2020, ID 507. Electronic version. (in Russ.)] Ссылка активна на 12.12.2022 г
  24. *Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.C., Anderson L.F., Baghaei P. et al.* Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2018; 392(10150): 821–834. DOI: 10.1016/S0140–6736(18)31644–1
  25. *Thee S., Garcia-Prats A.J., Donald P.R., Hesselink A.C., Schaaf H.S.* Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children. *Tuberculosis (Edinb)* 2015; 95(3): 229–245. DOI: 10.1016/j.tube.2015.02.037

Поступила: 27.04.22

Received on: 2022.04.27

#### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

#### Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.