КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ
CASE REPORTS

ЕВОЛЮЦИЯ НА ТУБЕРКУЛОЗНИЯ ПРОЦЕС ПРИ БЛИЗНАЦИ В РАННА ДЕТСКА ВЪЗРАСТ В УСЛОВИЯТА НА МАСИВЕН БИТОВ КОНТАКТ

Е. Георгиева

Университетска детска клиника по белодробни болести, МБАЛББ „Св. София"
Медицински университет

EVOLUTION OF THE TUBERCULOSIS PROCESS IN TWINS IN EARLY CHILDHOOD UNDER THE CONDITIONS OF A PROFUSE EVERYDAY CONTACT

E. Georgieva

University Pediatric Clinic of Pulmonary Diseases, MHATPD "Sveta Sofia"
Medical University

***Резюме**. България и Хонконг първи в света въвеждат през 1951 г. специфична имунопрофилактика с перорална BCG ваксина и създават обективни условия за ограничаване на разпространението на туберкулозата. След десетилетия успешна борба това специфично по много свои характеристики заболяване, то отново се превръща в проблем за обществото. Наличието на скрита болестност сред възрастните с късно поставена диагноза и непоследователно провеждано лечение създава условия за засягане на все повече деца в ранна детска възраст. Това е възрастта на снижен естествен и все още неизграден специфичен имунитет и в същото време на плътен контакт с членовете на семейството. Тези обстоятелства позволяват бързо предаване на налична в най-близкото обкръжение туберкулозна инфекция и сенсибилизиране на организма с последващо лимфо-хематогенно разсейване. Представят се случаите на близнаци с развиващи се по едно и също време различни форми на туберкулоза: тежък туморозен бронхаденит и бронхаденит с подостра хематогенно дисеминирана туберкулоза. Рентгеноморфологичните промени създават основа за широка диференциална диагноза, а възрастта и степента на засягане на децата са трудности в осъществяването на лечебния процес.*

***Ключови думи**: туберкулоза, кърмаческа възраст, хематогенно дисеминирана туберкулоза, туморозен бронхаденит*

***Адрес за кореспонденция**: Д-р Елена Георгиева, Университетска детска клиника по белодробни болести, МБАЛББ "Св. София", бул. "Акад. Ив. Е. Гешов" № 19, 1606 София, e-mail: goell@abv.bg*

Abstract. Bulgaria and Hong Kong first in the world introduced in 1951 specific immunization with oral BCG vaccine and create objective conditions for limiting the spread of tuberculosis. After decades of successfully combating this specific illness becomes again a problem for the society. The existence of hidden prevalence among adults with late diagnosis and inconsistently performed treatment creates conditions for the involvement of more and more children in infancy. The infancy is the period of diminished natural and yet lack of specific immunity and also time of closed contact with family members. This makes the transmission of the infection and the sensitization of the body available followed by lymph-haematogenous distraction. We present twins with different forms of tuberculosis under the age of one: severe paratracheal lymphadenitis and hematogenous – disseminated tuberculosis. The age and the degree of the involvement made the diagnosis and treatment a long and difficult process.

Key words: tuberculosis, infants, hematogenous – disseminated tuberculosis, bronchadenitis

Address for correspondence: Elena Georgieva, MD, University Pediatric Clinic of Pulmonary Diseases, MHATPD "Sveta Sofia", 19 Akad. Iv. E. Geshov bvl., Bg – 1606 Sofia, e-mail: goell@abv.bg

От 8,3 млн. новодиагностицирани случая с туберкулоза през 2000 г., 11% са на деца [6]. Съотношението им към общия брой болни обаче вероятно е по-голямо, особено в ендемичните райони.

Опасно е съществуващото в неендемичните райони на света измамно схващане, че децата не боледуват от тежки форми на туберкулоза.

България и Хонконг първи в света въвеждат през 1951 г. специфична имунопрофилактика с перорална BCG ваксина и създават обективни условия за ограничаване разпространението на туберкулозата [4]. След десетилетия на успешна борба това специфично по много свои характеристики заболяване отново се превръща в проблем за медицинската практика у нас.

Наличието на скрита болестност сред възрастните с късно поставена диагноза и непоследователно провеждано лечение създава условия за засягане на все повече деца в ранна детска възраст.

Интерес от гледна точка на особеностите на туберкулозата в тази възраст представляват случаите на две близначета с развиващи се по едно и също време различни форми на заболяването. Децата са родени в семейство на баща с новооткрита туберкулоза, бацилоотделител. Те са момчета, от втора патологично протекла бременност, родени доносени, по оперативен механизъм, с добра послеродова адаптация. Отглеждани при добри битови условия. **Не е поставена БЦЖ ваксина.** Останалите имунизации до 4-тия месец са по имунизационен календар.

М. Т. Н./ИЗ 40365 – 2015 г.

Четиримесечно кърмаче, родено с тегло 2200,0 g. Месец преди хоспитализацията заболява със суха, непродуктивна кашлица. Появява се фебрилитет до 39° С. Не се повлиява от лечение с панцеф. След рентгнографии на белия дроб и предвид епидемиологичните данни за контакт с туберкулозно болен е насочено за диагностично уточняване.

Постъпва в увредено общо състояние, с изразен интоксикационен синдром, но без диспнея, афебрилен. Обективно се установява симетричен гръден кош, **ясен перкуторен тон, изострено везикуларно дишане двустранно без хрипове, през следващите седмици отслабено везикуларно в дясно върхово.** В хода на наблюдението се проявява **бронхообструктивен синдром**. Ритмична и ясна сърдечна дейност. Корем – мек, без органомегалия.

Лабораторните показатели дават информация за **анемичен синдром** с характеристика на железен недоимък **(Хб – 95 g/l, Ер – 5,26 T/l, MCV – 66 fl, MCH – 20,2 pg/клетка, MCHC – 305 g/l)** и изразена възпалителна активност – левк. – 28,6 g/l: гран. – 44,9%, лимф. – 48,8%, Мо – 6,3%, СУЕ – 20 mm. Общият белтък, албуминът и йонограмата са в норма. Чернодробните проби показват данни за холестаза: АСАТ – 70 U/l, АЛАТ – 21 U/l, ГГТП – 348, ЛДХ – 485 U/l, общ билирубин – 5,5 μmol/L, директен – 4,7 μmol/L. HBsAg – отрицателен. Показателите са проследени до нормализирането им в рамките на месец. Статусът на кръвосъсирване е в норма. Изследваните носен и гърлен секрет са негативни.

Близкият контакт с туберкулозно болен – бацилоотделител, предполага изключване на специфично заболяване. **Туберкулиновата проба на Манту с 5 Е ППД** е 12 mm на 72-рия. час, но с качествени промени: **задържаща се пигментация на 7-ия ден**. От **стомашнопромивни води е изолиран Mycobacterium tuberculosis еднократно на директна микроскопия и трикратно на посявка**.

С оглед тежестта на състоянието са изследвани **клетъчния и хуморалния имунитет. Установени са данни за относителен Т-клетъчен дефицит на фона на активен специфичен процес. Повишен CD4/CD8 индекс. НК клетките са на долна граница. Повишени В-лимфоцити. Имуноглобулини – в норма.**

Изследване за фагоцитна активност – нормален оксидативен взрив (90-100%).

Ехография на коремни органи: черен дроб – хомогенен, нормоехогенен; жлъчен мехур – контрахиран; панкреас – б.о.; далак – хомогенен, нормоехогенен; двата бъбрека с нормално разположение и големина, без дренажни смущения.

Образни изследвания на белия дроб

Фибробронхоскопия (ФБС) с оглед персистиращата белодробна находка показва ателектаза в десен горен дял в следствие на **ендобронхиални промени** в десен горнодялов бронх. Вдясно устието на горнодяловия бронх е частично стеснено от **жълтеникава формация, която надвисва над устието на бронха**.

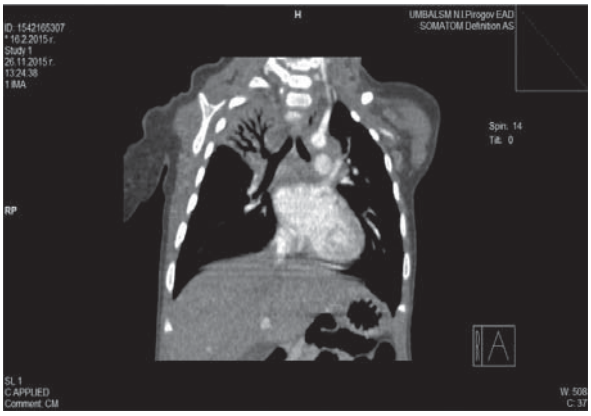
Епидемиологичните данни, клиниколабораторните показатели и рентгеноморфологичните изменения дават основание да се приеме наличие на **бронхаденит, усложнен с подостра хематогенно дисеминирана туберкулоза на белите дробове с бацилоотделяне**. Провежда се лечение със стрептомицин 40 дни, заменен с пиразинамид за 6 месеца, след което етамбутол; тубоцин и римицид през целия курс на лечението. Поради влошаване на състоянието през втория месец от терапията с фебрилитет и дихателна недостатъчност се провежда още

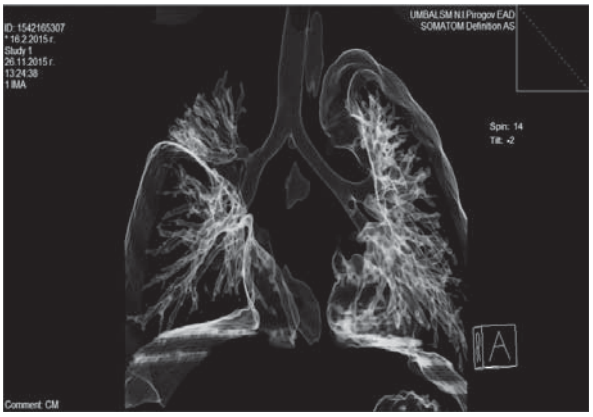
месец инжекционно лечение със стрептомицин. В хода на наблюдението неколкократно се наблюдават епизоди на бронхиална обструкция, по време на които към лечението се включват инхалации с вентолин, O_2-терапия, системен кортикостероид.

Постепенно общото състояние на детето се подобрява, възстановява се апетитът, започва да наддава на тегло, променя се емоционалният му тонус, стабилизира се постъпателното му нервно-психичното развитие.

Фиг. 1. Лицева рентгенография при постъпването – в дясно горно и средно белодробно поле се визуализира нехомогенно засенчване с неясни граници, по-плътна сянка стенодопирно; дребнопетнисти, нодуларни сенки двустранно, симетрично

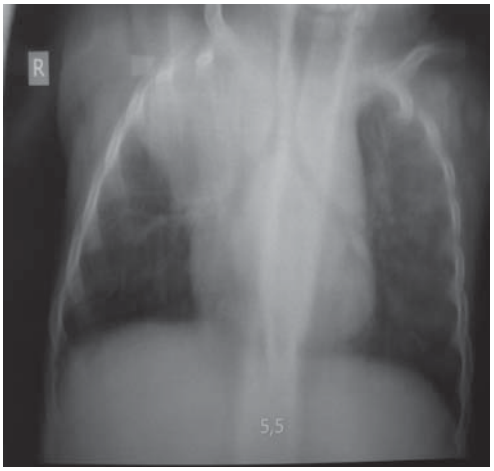
Фиг. 2. Два месеца по-късно персистират симетрично разположени в интерстициума нодуларни сенки, предимно апикаудално в двете белодробни половини. Плътната сянка стенодопирно е намаляла по размер





Фиг. 3 и 4. КАТ при ФБС – нативен и с контраст – ателектаза с въздущна бронхограма на десен горен лоб, сегментна стеноза на горнодялов бронх. Уголемени аксиларно, хилусно и медиастенално лимфни възли

Фиг. 5



Фиг. 6

Контролната рентгенография демонстрира значителна резорбция около първичното огнище с относително всмукване на интерстициалните промени. Персистират нерезорбирани грануломатозни промени в паратрахеалните лимфни възли и хиперплазия на десния дял на тимусната жлеза (фиг. 5 и 6).

Детето е изписано с лечение за вкъщи с римицид, тубоцин и етамбутол до 12 месеца от началото.

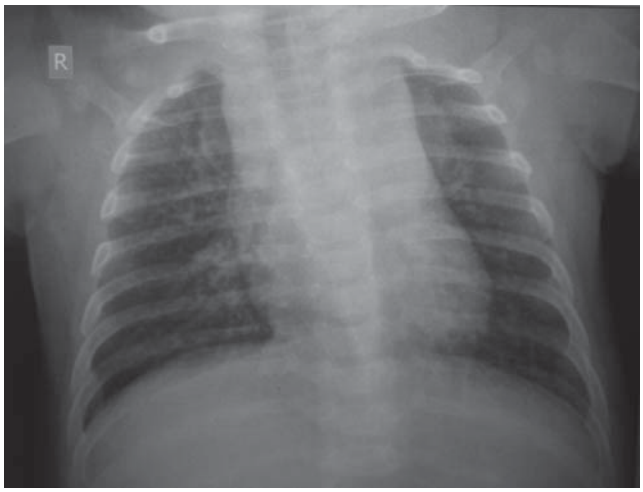
Е. Т. Н./ИЗ 40240-2015 г.

Четиримесечно кърмаче, родено с тегло – 2150,0 g. Заболява две седмици преди настоящата хоспитализация с кашлица и фебрилитет. Поради неповлияване от провежданото лечение с цефтриаксон и амикацин и епидемиологичните данни за контакт се насочва за диагностично уточняване.

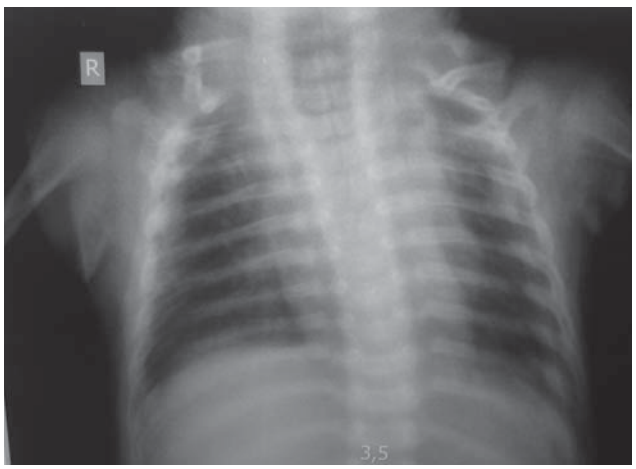
Постъпва в увредено, но стабилизирано общо състояние, без диспнея. Шийна микрополиадения. **Симетричен гръден кош, ясен перкуторен тон, везикуларно дишане без хрипове.** Ритмична и ясна сърдечна дейност. Останалите органи и системи без патологични отклонения.

От лабораторните показатели се установява **анемичен синдром** с характеристика на железен недоимък **(Хб – 97 g/l, Ер – 5,1 T/l, MIV – 70 fl, MCH – 23 pg/клетка, MCHC – 305 g/l)** и изразена възпалителна активност – левк. – 19,8 g/l: гран. – 32,3%, лимф. – 61,0%, Мо – 6,7%; СУЕ – 35 mm. Близкият контакт с туберкулозно болен и липсата на белег от БЦЖ са основание да се направи **туберкулинова проба на Манту с 5 Е ППД**, отчетена 17 mm на 72-рия час. Стомашните промивни води са отрицателни за Mycobacterium tuberculosis на директна микроскопия и посявка. С оглед тежестта на заболяването е изследван **клетъчен и хуморален имунитет**. Установява се **лекостепенно понижение на общите Т-лимфоцити** за сметка на **супресорно-цитотоксичната** им субпопулация. **Повишени са В-лимфоцитите. НК клетките** са в рефрентни граници по процент и **повишени в абсолютен брой**.

На лицева рентгенография се установяват двустранно уголемени белодробни корени, поизразени вляво, нормален белодробен рисунък и хиперплазия на тимусна жлеза (фиг. 7). На срединната томограма има данни за туморозен бронхаденит вляво (фиг. 8). Наблюдаваните промении са още по-изразени на томограма месец по-късно (фиг. 9).



Фиг. 7

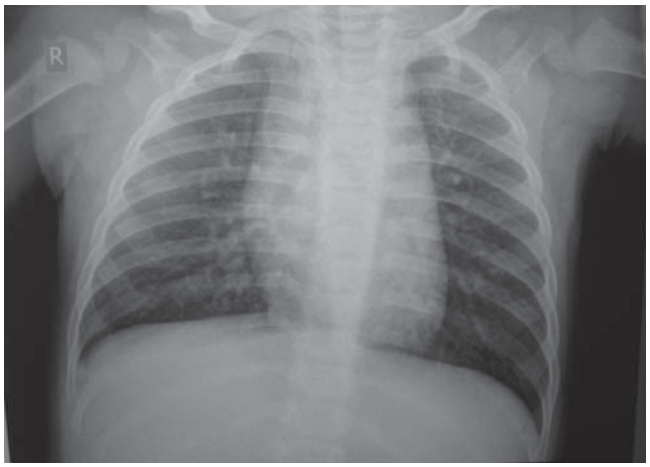


Фиг. 8

Фиг. 9

Епидемиологичните данни, клиничното състояние, специфичните рентгеноморфологични белези, подкрепени от хиперергичната туберкулинова проба, са основание да се приеме, че се касае за **туберкулоза на паратрахеална група лимфни възли (туморозна форма) без бацилоотделяне**.

Осъществява се лечение със стрептомицин – 33 дни, заменен с пиразинамид, римицид и тубоцин през целия шестмесечен престой в Клиниката.



Фиг. 10. Контролната графия преди изписването показва резорбция на наблюдаваните грануломатозно променени лимфни възли

Изписва се с римицид, тубоцин и етамбутол.

ОБСЪЖДАНЕ

Представените случаи илюстрират актуалността на проблема туберкулоза в кърмаческа и ранна детска възраст. Те са обективен **маркер за туберкулозната ендемия** [4]. Независимо от ниската честота на бацилоотделяне, туберкулозата в детска възраст е и **една от формите за разпространение на заболяването** [8].

И при двете близначета тежестта на протичане на заболяването е в основата на **широка диференциална диагноза**: сепсис, чуждо тяло в бронх, стафилококова пневмония и др. Анемичен синдром в съчетание с левкоцитоза, наблюдавани и при двете деца, може да се наблюдава при всяка тежка бактериална инфекция. Изследваните носен и гърлен секрет са негативни. ФГС отхвърля наличието на чуждо тяло в бронх при първия случай, което би могло да се представи с подобна клинична картина: бронхообструктивен синдром, рентгенови данни за ателектаза. При липса на ваксинация хиперергичната проба на Манту е суспектна за заболяване [2]. Диагностичното заключение е на базата на анамнезата за плътен контакт с бацилоотделител, клиничния ход на заболяването, неповлияващо се от конвенционално антибиотично лечение, хиперергичните туберкулинови проби на Манту и характерните рентгено-морфологични промени [1].

Тесният битов контакт с възрастни с несвоевременно установена или неправилно лекувана туберкулозна инфекция застрашава детския организъм от първите дни след раждането на детето. Децата, израстващи в такава семейна среда, представляват **своеобразен експеримент** за развитие на заболяването в имунологично девствен организъм.

Рискът от прогресиране на заболяването е изключително висок при деца до едногодишна възраст [11]. Без профилактика, както е и в нашия случай, 30-40% развиват белодробна туберкулоза, при 20% се наблюдава дисеминиране на инфекцията с развитие на милиарна туберкулоза или туберкулозен менингит, след който преживелите най-често остават с трайни ментални, моторни и сензорни увреждания [11]. Смъртността в тази възрастова група остава по-висока и в ерата на химиотерапията.

Индивидуалният отговор зависи от индивидуалните особености на имунната система. Именно тя осъществява сложно взаимодействие с туберкулозния бактерий и предопределя картината на заболяването при тази сама по себе си феноменална в имунологично отношение инфекция. Паралелното разглеждане на случаите на кърмачета от двуплодна бременност демонстрира **сложното взаимодействие микро-/макроорганизъм** и важността на индивидуалните особености на организма за развитието на заболяването: начални прояви, тежест, усложнения, последствия. Различният ход на заболяването при двете близначета демонстрира **отсъствието на абсолютна генетична предиспозиция**. Отглеждани при еднакви условия, едното дете развива хематогенно дисеминирана туберкулоза, а при второто процесът се ограничава до първична форма на туберкулоза с ангажиране на паратрахеалната група лимфни възли.

В първия случай инфекцията се разпространява безпрепятствено по лимфо-хематогенен път поради липса на възможност за осъществяване на сенсибилизация на Т-клетъчно ниво, както и за сформиране на хуморален имунитет. Това се наблюдава и при други форми на компрометиран имунитет – деца с вроден имунен дефицит, такива, инфектирани с HIV, при тежко белтъчно-калорийно недохранване.

Бронхаденитите от своя страна също водят до специфични усложнения – екзобронхиална обструкция със сегментен или лобарен колапс и ре-

зорбция на дисталния въздух, развитие на грануломатозна тъкан в бронхиалната стена с пробив, изтичане на казеоза и интралуменно засягане, каквито се наблюдават при първия случай. Аспирацията на казеозна материя може да доведе до транзиторна паренхимна консолидация при слаб хиперсензитивен отговор или до разгърната казеифицираща пневмония от сегментен или лобарен тип и формиране на кухини.

И в двата разгледани случая от практиката своевременната диагноза и адекватното активно и продължително туберкулостатично лечение способстват за овладяване на процеса и за предотвратяване на възможни по-нататъшни усложнения.

В обобщение следва да се напомни, че във всички възрастови групи това многолико заболяване – туберкулозата – продължава да бъде предизвикателство за професионализма на лекаря. Особено внимание изисква бързото му напредване и трудното му диференциране в кърмаческа възраст, когато неговото протичане е в тясна зависимост от състоянието на неукрепналата имунна система на децата до едногодишна възраст.

Библиография

1. Вичева А, Алексиева М. Информативна стойност на туберкулиновата чувствителност в детска възраст, Български медицински журнал, 2008; 2(1):49-52.
2. Минчев П. Туберкулини и туберкулинова чувствителност. София, АКТ, 1996.
3. Минчев П. Диагностичен алгоритъм при туберкулозно заболяване в детската възраст в доболничната помощ, Мединфо, 2010, 8.
4. Минчев П. Клинична туберкулоза. София, ЦМБ, МУ – София, 2013.
5. Armstrong JA, Hart PD. Phagosome lysosome interactions in cultured macrophager infected with virulent tubercle bacilli. Reversal of the usual nonfusion pattern and observations on bacterial survival. J Exp Med, 1975; 142(1): 1-16.
6. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. Childhood Pulmonary Tuberculosis.Old Wisdom and New Challenges. Am J Respir Crit Care Med, 2006; 173:1078-1090.
7. Chintu C, Mudenda V, Lucas S, et al. Lung diseases at necropsy in African children dying from respiratory illnesses:a descriptive necropsy study. Lancet, 2002; 360:985-990.
8. Eamranond P, Jaramillo E. Tuberculosis in children: reassessing the need for improved diagnosis in global control strategies. Int J Tuberc Lung Dis, 2001; 5:594-603.
9. Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis, 2000; 19:1095-1096.
10. Keane J. et al .Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alfa – neutraliizing agent. New Engl J Med, 2001; 345(15):1098-1104.
11. Vanden Driessche K et al. Immune Vulnerability of Infants to Tuberculosis. 2013: Article ID 781320, 16 pages; http://dx.doi.org/10.1155/2013/781320.
12. Marais BJ et al. A proposed radiologic classification of childhood intrathoracic tuberculosis. Pediatr Radiol, 2004; 33:886-894.
13. Marais BJ et al. Diversity of disease manifestations in childhood pulmonary tuberculosis. Ann Trop Paediatr, 2005; 25:79-86.
14. Marais BJ et al. The natural history of disease of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of the prechemotherapy. Int J Tuberc Lung Dis, 2004; 8:392-402.
15. Marais BJ et. al„The spectrum of childhood tuberculosis in a highly endemic area. Int J Tuberc Lung Dis (In press).
16. Van der Wel N, et al. M. tuberculosis and M. leprae translocate from the fagolysosome to the cytosol in myeloid cells. Cell, 2007; 129(7):1287-1298.
17. Van den Bos F, et. al. Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis in young children. Trop Med Int Health, 2004: 9:309-313.
18. Verver S, et. al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. N Engl Med J, 1990; 341:1174-1179.
19. Rich A. The influence of age. In: The pathogenesis of tuberculosis, 2nd ed. Springfield: Charles C Thomas, 1951; 210-251.