



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения** К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

1

(21) 2301890

(22) 20.10.2023

(46) Бюл. 213, 2024

(71) Бобоходжаев О.И. (TJ); Киёмиддинов Х.Х. (TJ); Бобоев М.У. (TJ)

(72) Бобоходжаев О.И. (TJ); Киёмиддинов Х.Х. (TJ); Бобоев М.У. (TJ)

(73) Бобоходжаев О.И. (TJ); Киёмиддинов Х.Х. (TJ); Бобоев М.У. (TJ)

(54) **СПОСОБ ВЫЯВЛЕНИЯ ОЧАГОВ ТУБЕРКУЛЁЗНОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ**

(56)

1. Барышникова, Л. А. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у детей и подростков / Барышникова Л.А., Аксенова В.А., Клевно Н.И. // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 9. – С. 34-39.

2. Гаврилов, П. В. Диагностические возможности лучевых методов в выявлении внутригрудных лимфатических узлов при туберкулезе легких / П.В. Гаврилов // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей: докл. науч. - практ. конф. - М., - 2009. - С. 26-27.

3. Гаврилов, П. В. КТ-семиотика изменений в лимфатических узлах при туберкулезе легких / П.В. Гаврилов, В.Е. Савелло, Н.М. Блюм // Материалы Невского радиологического форума. - СПб., - 2009. - С. 139-140.

4. Гаврилов, П. В. КТ в дифференциальной диагностике характера изменений во внутригрудных лимфоузлах при туберкулезе органов дыхания / П.В.

2

Гаврилов, В.Е. Савелло // Вестник Рос. воен.-мед. академии. - 2009. - №1(25). - С. 419-420.

5. Магонов, Е. П. Автоматическая сегментация МРТ-изображений головного мозга: методы и программное обеспечение / Магонов Е.П., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г. [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2014. - Т. 6. - № 3. - С. 73-77.

6. Трофимова, Т. Н. Радиология и ВИЧ-инфекция / Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В. // СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. - 2017. - 352 с.

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к фтизиатрии, к новому подходу диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей и может быть предназначено для повышения эффективности выявления очагов туберкулёзного поражения органов у ВИЧ-инфицированных детей.

Сущность изобретения заключается в том, что ВИЧ-инфицированным больным детям для выявления/исключения туберкулёзного очага в обязательном порядке следует проводить МРТ сканирование всего тела. При этом, несмотря на большую продолжительность сканирования всего организма для выявления внелегочной локализации туберкулёзного процесса, вследствие лимфо-гематогенной диссеминации микобактерии туберкулеза в организме два аргумента свидетельствуют о преимуществе применения МРТ сканирования: нулевая лучевая нагрузка в отличие от рентгенографии/КТ и значительно большая диагностическая эффективность при сравнении с рентгенографией/КТ.

Изобретение относится к медицине, а именно к фтизиатрии, к новому подходу диагностики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных детей и может быть предназначено для повышения эффективности выявления очагов туберкулёзного поражения органов у ВИЧ-инфицированных детей.

Сравнительный анализ данных официальной статистики и оценочных данных ВОЗ по уровню заболеваемости туберкулёзом (ТБ) среди ВИЧ-инфицированных лиц в Республике Таджикистан за 2019-2021 гг. выявил их не соответствие, соответственно было выявлено лишь 72,6%, 51,3% и 47,2% от оценочного числа больных ТБ. Несмотря на ежегодное уменьшение разницы, уровень недовыявления ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц всё ещё остаётся высоким, что имеет важное эпидемиологическое значение. Таким образом, в Республике Таджикистан имеют место серьёзные проблемы выявления туберкулёза у ВИЧ-позитивных детей.

Актуальной проблемой, требующей решения, является изучение трудностей диагностики ТБ у детей, в особенности среди ВИЧ-инфицированных детей. Усложняет проблему верификации диагноза факт значительно частого присоединения ТБ у ВИЧ-инфицированных детей. Диагноз ТБ у таких детей верифицировать вследствие минимизации клинических проявлений из-за имеющегося иммунодефицита, несмотря на то что исследуется мокрота и проводятся иммунологические тесты и рентгенография/КТ исследования, чрезвычайно сложно.

Существуют научные исследования [1-6], подчеркивающие преимущества и недостатки использования компьютерной томографией (КТ) по сравнению с магнитно-резонансной томографией (МРТ). Основное отличие между МРТ и КТ заключается в принципах, лежащих в основе этих методов диагностики. МРТ работает на основе магнитного поля и не подвергает организм лучевому воздействию, в то время как КТ использует рентгеновское излучение и может включать применение контрастных веществ для улучшения качества изображения.

Известно способ диагностики туберкулёзного поражения органов у ВИЧ-инфицированных детей с помощью компьютерной томографии [4]. Недостатком известного метода является дополнительная лучевая нагрузка, обладающая иммунодепрессивным эффектом у детей с наличием иммунодефицита.

Целью настоящего изобретения является внедрение нового, простого и доступного подхода к выявлению очагов туберкулёзного поражения органов у ВИЧ-инфицированных детей.

Цель достигается тем, что в комплекс диагностических методов выявления туберкулёза у ВИЧ-инфицированных детей вместо компьютерной томографии включается проведение магнитно-резонансной томографии органов.

В рамках нашего исследования было проведено обследование на туберкулёз у 84 детей, выявленных нами в 2018-2022 гг., среди которых были 42 ВИЧ-инфицированных ребенка, находящихся на учете в Республиканском центре по борьбе со СПИД, а также 42 ребенка без ВИЧ-инфекции. Все обследо-

ванные дети принадлежали к группам риска развития ТБ, в частности, к детям, имеющим семейный контакт с больными в активной фазе ТБ. Таким образом, среди обследованных нами 84 детей, 45 было – мальчиков и 39 – девочек. Возраст детей колебался от 2 до 16 лет.

Согласно действующего в стране диагностического алгоритма для верификации диагноза ТБ у ребенка с лёгочными симптомами (продолжительный кашель с выделением мокроты) первоначально следует собрать образцы мокроты для проведения молекулярно генетического тестирования (GeneXpert MTB/Ultra) и проводится LF-LAM тест мочи. Далее делается заключение по результатам проведенных исследований, проводится рентгенография и при не выявлении туберкулёзных очагов поражения КТ органов грудной клетки.

Сущность изобретения заключается в том, что ВИЧ-инфицированным больным детям для выявления/исключения туберкулёзного очага в обязательном порядке следует проводить МРТ сканирование всего тела. При этом, несмотря на большую продолжительность сканирования всего организма для выявления внелегочной локализации туберкулёзного процесса, вследствие лимфо-гематогенной диссеминации микобактерии туберкулёза в организме два аргумента свидетельствуют о преимуществе применения МРТ сканирования: нулевая лучевая нагрузка в отличие от рентгенографии/КТ и значительно большая диагностическая эффективность при сравнении с рентгенографией/КТ.

Всем больным детям мы провели высокопольную магнитно-резонансную томографию 1,5 Тесла всего тела.

В рамках нашего исследования всем больным детям было проведено комплексное клинкорентгенологическое исследование, туберкулиновая проба, при необходимости КТ, молекулярно-генетическое исследование мокроты (GeneXpert, Hain-test, культуральные методы), иммунохроматографическое исследование мочи (LF-LAM-test) и МРТ-сканирование тела.

При изучении жалоб больных детей (со слов матерей) мы разделили пациентов на 4 группы: дети, имеющие только продолжительный кашель с выделением мокроты; дети, имеющие наряду с кашлем повышение температуры тела разных уровней и потливость в ночное время; дети, имеющие кроме указанных жалоб одновременно и потерю массы тела; контактные дети не имеющие клинических проявлений болезни. У около 50% ВИЧ-позитивных детей клинические проявления болезни были скудными, в то время как у более половины ВИЧ-негативных детей, наоборот клиническая манифестация заболевания была явной (Таблица 1).

Следующим этапом верификации диагноза ТБ у больных детей было проведение иммунологических исследований. Туберкулиновая проба дала положительный ответ у ВИЧ-позитивных детей только в 21,4% случаев, когда как у ВИЧ-негативных детей – у более половины наблюдаемых нами детей. Исследование мокроты на аппарате GeneXpert выявила

микобактерии ТБ лишь у 31,0% ВИЧ-позитивных больных детей. Иммунохроматографическое исследование мочи на выявление антигена Липоарабиноманнан микобактерии ТБ (LF-LAM-test) дало положительный результат лишь в 23,8% случаев у ВИЧ-позитивных детей (Таблица 2).

Мы также провели детям с подозрением на ТБ рентгенографию, а при необходимости КТ органов грудной клетки. Патологические изменения в легких (инфильтративные тени на фоне усиления рисунка лёгких в сочетании с гиперплазией бронхопульмональных лимфатических узлов) были выявлены у 21 или 50,0% ВИЧ-позитивных детей (Таблица 3).

С целью выявления внелёгочных специфических очагов поражения всем наблюдаемым нами детям было проведено МРТ сканирование тела (Таблица 4).

В результате, не выявили очагов у 6 или 14,3% случаев у ВИЧ-позитивных детей (эффективность диагностики составила 85,7%). У большинства обследованных детей было выявлено увеличение периферических (шейных, подмышечных, паховых) или абдоминальных групп лимфатических узлов.

Результаты нашего исследования указывают на то, что туберкулиновая проба выявляет инфекцию у ВИЧ-позитивных детей лишь в 21,4% случаев, использование более современных иммунологических методов, таких как GeneXpert и LF-LAM повышает точность диагностики туберкулёза до 31,0%, клинкорентгенологических повышают эффективность диагностики до 50,0%, проведение МРТ сканирования тела ребенка – до 85,7%. Более того, МРТ позволило нам также исключить ТБ позвоночника, ТБ перикардита и ТБ костей и суставов, а у детей младшего возраста (младше 5 лет) с диссеминированным и тяжелым заболеванием позволило исключить ТБ менингит и миллиарный ТБ. Те или иные внелёгочные проявления заболевания были выявлены у всех больных ТБ детей, что свидетельствует о диссеминации туберкулезного процесса в организме больных детей.

На основании проведенных научных исследований и полученных результатов нами разработан новый диагностический алгоритм верификации диагноза ТБ у ВИЧ-позитивных детей с использованием МРТ сканирования тела. При этом, несмотря на большую продолжительность сканирования всего организма для выявления внелёгочной локализации туберкулезного процесса, вследствие лимфогематогенной диссеминации микобактерии ТБ в организме два аргумента свидетельствуют о преимуществе данного алгоритма: нулевая лучевая нагрузка при МРТ в отличие от рентгенографии/КТ и значительно большая диагностическая эффективность МРТ при сравнении с рентгенографией/КТ.

Для иллюстрации сложностей, с которыми сталкиваются медицинские специалисты при диагностике туберкулёза у детей с ВИЧ-инфекцией, приведем пример из нашей практики. 3 января 2023 года в стационар Областного центра по борьбе с туберкулёзом Согдийской области Республики Таджикистан

были госпитализированы девятилетние двойняшки. У одной из девочек был диагностирован «Первичный туберкулёзный комплекс слева в фазе инфильтрации, МБТ (-). Болезнь, вызванная ВИЧ», а у ее сестры – только «Болезнь, вызванная ВИЧ». Из их анамнеза: обе девочки развивались в соответствии со своим возрастом. Они не были вакцинированы БЦЖ из-за наличия противопоказаний. Аллергологический анамнез не отягощен. У обеих девочек в анамнезе были заболевания, включая ОРВИ и ветряную оспу. Их мать инфицирована ВИЧ и находится на эффективной антиретровирусной терапии. Однако во время беременности, которая протекала с угрозой прерывания, она была вынуждена прекратить лечение из-за семейных обстоятельств. С момента рождения девочек они находились под наблюдением инфекциониста, им был поставлен диагноз «Болезнь, вызванная ВИЧ». В семье нет других детей. С восьмимесячного возраста обе девочки начали получать антиретровирусную терапию. Однако в лечении возникали перебои, поскольку мать иногда прекращала давать им необходимые препараты. У обеих девочек при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л наблюдалось образование папулы диаметром 12 мм. Контакт с больным туберкулёзом у них не был установлен. У их матери в ходе медицинского обследования были обнаружены фиброзно-очаговые изменения в левом лёгком, но информации о регулярном наблюдении у фтизиатра и проведении противорецидивной терапии не имеется. При поступлении в стационар состояние обеих девочек оценивалось как удовлетворительное. У каждой из них наблюдались легкие симптомы интоксикации, включая избирательный аппетит и ночную потливость. Обе пациентки имели правильное телосложение, но при этом были гипотрофиками. Физические осмотры девочек не выявили отклонений от нормы, соответствующей их возрасту. По результатам проведенных анализов, включая стандартные исследования крови и мочи, а также биохимические тесты, данные показатели у обеих девочек соответствовали норме для их возрастной категории. Специализированные диагностические процедуры, такие как исследование мокроты методом GeneXpert и анализ мочи на наличие липоарабиноманнана (LAM-test), не подтвердили присутствие туберкулёза. Уровень вирусной нагрузки у обеих пациенток оказался ниже порога в 500 копий/мл, а показатели CD4+ находились в пределах нормы. Однако компьютерная томография грудной клетки одной из девочек до начала терапии против туберкулёза выявила инфильтративные изменения в левой части лёгкого. Лёгкие обладают неравномерной воздушностью и плотно прилегают к стенкам грудной клетки. Лёгочные структуры находятся в норме, но сосудистый рисунок деформирован. Также отмечено расширение корня лёгких с левой стороны и гиперплазия лимфатических узлов в левых бронхопульмональных областях. В то же время компьютерная томография грудной клетки у второй девочки не выявила никаких патологических изменений. Обеим пациенткам была проведена высокопольная МРТ 1,5 Тесла. У обеих девочек были обнаружены увеличенные

лимфоузлы в мягких тканях шеи, подмышечных и паховых областях. В подключичной зоне обнаружены два лимфоузла с признаками лимфаденита. Общим поставлен диагноз «Проявления первичной генерализованной лимфаденопатии».

Таким образом, детский ТБ и ВИЧ-инфекция имеют перекрывающиеся клинические проявления, что может привести к пропущенной или поздней диагностике. Хотя необходимо приложить все усилия для получения микробиологически подтвержденного диагноза у детей с ТБ, в действительности это может быть достигнуто только у меньшинства, что отражает их малобацилярный характер и трудности с получе-

нием образцов. Наши наблюдения указывают на возможные риски частого применения методов лучевой диагностики туберкулёза, включая КТ, особенно у ВИЧ-инфицированных детей. Мы пришли к выводу, что эти методы зачастую используются избыточно и без достаточных оснований, что может приводить к ухудшению состояния из-за дополнительной лучевой нагрузки на детский организм.

МРТ не сопряжено с лучевой нагрузкой на организм и, с точки зрения диагностической эффективности, предоставляет более широкий спектр информации.

Формула изобретения

Способ выявления очагов туберкулёзного поражения органов у ВИЧ-инфицированных детей, отличающийся тем, что проводят комплексное клинико-рентгенологическое исследование, туберкулино-

вую пробу, молекулярно-генетическое исследование мокроты и иммунохроматографическое исследование мочи, затем проводят сканирование тела больного с помощью магнитно-резонансной томографии.

Таблица 1.

Число больных детей с наличием клинических проявлений ТБ, абс. (%)

Симптом	Группа детей		p
	ВИЧ+ (n=42)	ВИЧ- (n=42)	
Продолжительный кашель с выделением мокроты	20 (47,6%)	7 (16,7%)	<0,01*
Продолжительный кашель с выделением мокроты, лихорадка и потливость в ночное время	9 (21,4%)	2 (4,8%)	<0,05**
Продолжительный кашель с выделением мокроты, лихорадка, потеря массы тела и потливость в ночное время	8 (19,0%)	23 (54,8%)	<0,001*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Таблица 2.

Число больных детей с положительными результатами иммунологических тестов,
абс. (%)

Симптом	Группа детей		Р
	ВИЧ+ (n=42)	ВИЧ- (n=42)	
Положительные результаты кожной туберкулиновой пробы	9 (21,4%)	24 (57,1%)	<0,001*
Положительные результаты экспресс-исследования мокроты на GeneXpert	13 (31,0%)	12 (28,6%)	>0,05
Лекарственная устойчивость, выявленная культуральными молекулярно-генетическими методами после GeneXpert	6 (14,3%)	4 (9,5%)	>0,05**
Положительные результаты исследования мочи на LF-LAM тест	10 (23,8%)	3 (7,1%)	<0,05**

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Таблица 3.

Число больных детей с наличием рентгенологических проявлений ТБ в органах грудной клетки (рентгенография и компьютерная томография), абс. (%)

Патологические изменения	Группа детей		Р
	ВИЧ+ (n=42)	ВИЧ- (n=42)	
Инфильтративные тени на фоне усиления рисунка лёгких	21 (50,0%)	7 (16,7%)	<0,01*
Сочетание с гиперплазией бронхо-пульмональных лимфатических узлов	15 (35,7%)	19 (45,2%)	>0,05

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Таблица 4.

Число больных детей с наличием патологических изменений, выявленных при
МРТ сканировании тела и без них, абс. (%)

Патологические изменения	Группа детей		Р
	ВИЧ+ (n=42)	ВИЧ- (n=42)	
Нет патологических изменений	6 (14,3%)	16 (38,1%)	<0,05*
Увеличение лимфоузлов (шейные, либо подмышечные, либо абдоминальные, ли- бо паховые)	36 (85,7%)	26 (61,9%)	<0,05

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса)

Компьютерный набор: Газиев М.Х.

Заказ	Тираж	Подписное
Национальный патентно-информационный центр РТ 734042, г. Душанбе, ул. Айни, 14а		