

Роль социальных факторов в развитии хронически текущего первичного туберкулеза у детей раннего возраста

М.Ф. Губкина^{1,2}, Н.В. Юхименко¹, И.Ю. Петракова¹, Ю.Ю. Хохлова¹, С.С. Стерликова¹

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Россия

The role of social factors in the development of chronic primary tuberculosis in early childhood

M.F. Gubkina^{1,2}, N.V. Yukhimenko¹, I.Yu. Petrakova¹, Yu.Yu. Khokhlova¹, S.S. Sterlikova¹

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель статьи: показать особенности течения туберкулеза у детей раннего возраста и высокую вероятность перехода первичного туберкулеза у ребенка из социопатической семьи в хронический процесс в связи с отрывом от медицинского наблюдения после завершения химиотерапии. Представлено клиническое наблюдение за ребенком, демонстрирующее влияние неблагоприятных социальных факторов риска на развитие хронически текущего первичного туберкулеза у ребенка. Дана подробная информация об оказании медицинской помощи ребенку, включая оперативное вмешательство.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, туберкулез, социальные факторы риска, лечение.

Для цитирования: Губкина М.Ф., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю., Хохлова Ю.Ю., Стерликова С.С. Роль социальных факторов в развитии хронически текущего первичного туберкулеза у детей раннего возраста. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(3): 121–125. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-121-125

The objective of the article: to demonstrate the peculiarities of tuberculosis in young children and the high probability of the transition of primary tuberculosis in a child from a sociopathic family to a chronic process due to the absence of medical supervision after chemotherapy. The article describes a clinical case demonstrating the influence of dysfunctional social risk factors on the development of chronic primary tuberculosis in a child. The authors provide a detailed information of medical care to the child, including surgery.

Key words: children, early age, tuberculosis, social risk factors, treatment.

For citation: Gubkina M.F., Yukhimenko N.V., Petrakova I.Yu., Khokhlova Yu.Yu., Sterlikova S.S. The role of social factors in the development of chronic primary tuberculosis in early childhood. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2020; 65:(3): 121–125 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-121-125

Туберкулез необходимо рассматривать не только как инфекционное заболевание, имеющее определенные клинко-рентгенологические, иммунологические и морфологические характеристики, но также и как социально-значимое заболевание [1, 2]. Именно социальные факторы в масштабах государства (военные конфликты, политические преобразования, экономические кризисы) являются определяющими в развитии эпидемии туберкулеза.

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Губкина Марина Федоровна — д.м.н., гл. науч. сотр. детско-подросткового отдела Центрального НИИ туберкулеза, проф. кафедры фтизиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-9724-9862 e-mail: detstvocniit@mail.ru

Юхименко Наталья Валентиновна — д.м.н., гл. науч. сотр. детско-подросткового отдела Центрального НИИ туберкулеза, ORCID: 0000-0002-9455-5597

Петракова Ирина Юрьевна — к.м.н., зав. младшим детским отделением Центрального НИИ туберкулеза, ORCID: 0000-0001-5644-0687

Хохлова Юлия Юрьевна — врач младшего детского отделения Центрального НИИ туберкулеза, ORCID: 0000-0002-8877-2261

Стерликова Светлана Сергеевна — врач младшего детского отделения Центрального НИИ туберкулеза, ORCID: 0000-0001-9885-4108

107564 Москва, ул. Яузская аллея, д. 2

Однако даже в периоды экономического и политического благополучия особый контроль с целью предупреждения распространения этой инфекции требуется той части населения, имеющей высокий риск заболевания туберкулезом [3]. К таким группам относятся и группы риска, которые представлены социально-дезадаптированными лицами или семьями [4, 5].

Дети из социально неблагополучных семей при наличии дополнительных факторов риска заболевания туберкулезом, таких как контакт с больным туберкулезом, ранний возраст, отсутствие вакцинации против туберкулеза, наиболее уязвимы по этому заболеванию [6]. У неиммунизированных детей врожденных механизмов противотуберкулезной защиты недостаточно для предупреждения развития заболевания в случае контакта с больным туберкулезом [7]. В связи с тем, что социально проблемные семьи имеют низкую приверженность к медицинским обследованиям, туберкулез у таких детей преимущественно выявляется достаточно поздно, часто сопровождается осложненным течением и развитием генерализованных процессов, в связи с чем характеризуется низкой эффективностью лечения и склон-

ностью к переходу в хронические формы (хронически текущий первичный туберкулез) [8].

Хронически текущий первичный туберкулез — это процесс, который на протяжении нескольких лет имеет волнообразное течение. Периоды обострений могут протекать скрыто с малой клинической симптоматикой, не вызывающей озабоченности у родителей. В ряде случаев очередное обострение может скрываться под «маской» респираторной вирусной инфекции или другой неспецифической бронхолегочной патологии. Рентгенологически в период обострения отмечается увеличение размеров внутригрудных лимфатических узлов, возможны появление очагов отсева в легочную ткань, развитие бронхолегочного поражения. Убедительным доказательством хронически текущего первичного туберкулеза служит своеобразная морфологическая картина. При гистологическом исследовании операционного материала во внутригрудных лимфатических узлах одновременно определяются изменения, характерные для разных стадий развития туберкулезного воспаления: участки заживления (кальцинаты, фиброз, гиалиноз) и признаки активного туберкулезного воспаления (свежие туберкулезные гранулемы, казеозный некроз) [9]. Хроническое течение сопровождается длительно сохраняющейся интоксикацией, влияет на физическое развитие детей. Хирургическое лечение у больных с хронически текущим первичным туберкулезом — обязательный компонент, позволяющий достичь клинического излечения.

Приводим клиническое наблюдение, демонстрирующее развитие хронически текущего первичного туберкулеза у невакцинированного против туберкулеза ребенка из социально неблагополучной семьи.

Клинический случай. Пациентка 3., 4 года. Клинический диагноз: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов всех групп справа, бифуркационной группы в фазе уплотнения и частичной кальцинации, туморозная форма (хронически текущий первичный туберкулез), МБТ (—). Очаг Гона в С1 правого легкого.

Социальный статус семьи. Семья проживает в сельской местности, удаленно от учреждений первичной медико-социальной помощи. Семья социально неблагополучная. Отец находится в местах лишения свободы, другой информации о нем не предоставлено. Мать страдает хроническим алкоголизмом, больна ВИЧ-инфекцией, которая была диагностирована в родильном доме, до родов на учете в женской консультации не состояла. После родов ни мать, ни ребенок в СПИД-центре не наблюдались. Ребенок против туберкулеза не вакцинирован. После выявления туберкулеза у ребенка родственники обследованы — здоровы. Источник туберкулезной инфекции установить не удалось, но, учитывая асоциальный образ жизни матери, ранний возраст ребенка и ограниченный круг взрослого окружения, можно предпо-

ложить, что таким лицом являлся кто-то из близких знакомых родителей.

Анамнез заболевания. Впервые туберкулез выявлен в возрасте 1 год 8 мес при обследовании в противотуберкулезном диспансере (ПТД) по поводу «виража» туберкулиновых реакций, установленного в возрасте 1 года по пробе Манту с 2 ТЕ (туберкулиновыми единицами) — впервые выявленная положительная реакция (папула 15 мм у невакцинированного против туберкулеза ребенка). При обследовании в ПТД в возрасте 1 год 8 мес проба Манту с 2 ТЕ — папула 15 мм, кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) — папула 14 мм. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены гиперплазированные внутригрудные лимфатические узлы в паратрахеальной (в виде конгломерата), трахеобронхиальной, бронхопульмональной группах справа, бифуркационной группе с частичной кальцинацией, крупный, частично кальцинированный очаг в С1 правого легкого. Диагностирован первичный туберкулезный комплекс С1 правого легкого в фазе уплотнения и неполной кальцинации, МБТ (—). Получала лечение в ПТД по месту жительства (первая госпитализация) по III стандартному режиму химиотерапии в течение 6 мес в возрастных суточных дозировках: интенсивная фаза 2 мес — изониазид, рифампицин, пиразинамид; фаза продолжения 4 мес — изониазид, рифампицин (2 HRZ/4HR).

После выписки из стационара отрыв от диспансерного наблюдения в ПТД. Через 2,5 года мать была лишена родительских прав, госпитализирована для лечения наркозависимого заболевания. Опекуном ребенка стала бабушка, которая обратилась в детскую поликлинику в связи с наличием у девочки кашля, одышки при физической нагрузке. Было проведено рентгенологическое обследование органов грудной клетки — выявлено объемное неравномерное обызвествленное образование в верхних отделах правого легкого, по поводу которого консультирована онкологом Российской детской клинической больницы (Москва). С учетом данных фтизиатрического анамнеза высказано предположение о наличии туберкулезного процесса и рекомендована консультация в ЦНИИ туберкулеза. В ЦНИИ туберкулеза выявленные изменения расценены как проявление хронически текущего первичного туберкулеза. Девочка госпитализирована для определения лечебной тактики.

При поступлении жалобы на сухой кашель. Самочувствие удовлетворительное. Масса 15,4 кг, рост 115 см. Физическое развитие — выше среднего (рост 97 центилей), дисгармоничное за счет дефицита массы тела (масса 25 центилей). Умеренно выражены симптомы интоксикации: снижение аппетита, повышенная потливость, эмоциональная лабильность, повышенная утомляемость. Кожные покровы чистые, бледные. Периферические лимфатические

узлы пальпируются в 7 группах, множественные, до III размера, плотноэластической консистенции. Тurgор тканей и тонус мышц снижены. При перкуссии грудной клетки определяется притупление перкуторного звука спереди в первом и втором межреберьях по краям грудины и паравертебрально на уровне I–III грудных позвонков справа (положительный симптом Филатова), а также притупление в межлопаточном пространстве на уровне II–IV грудных позвонков (положительный симптом де ла Кампа). В легких аускультативно в верхних отделах справа по передней подмышечной линии дыхание ослаблено, в остальных отделах дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный. Отеков нет. Физиологические отправления регулярные.

Результаты обследования. В клиническом анализе крови – снижение уровня гемоглобина (112 г/л), увеличение СОЭ (60 мм/ч), лейкоцитоз ($9,8 \cdot 10^9/\text{л}$), лимфопения (27%). Результаты анализа мочи, биохимического анализа крови с определением показателей функции печени – без изменений. Микробиологическое исследование смывов с ротоглотки трехкратно и мочи: методом люминесцентной микроскопии – КУМ (кислотоустойчивые микобактерии) не обнаружены; ДНК микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) не обнаружена; посев на плотные питательные среды и в системе BACTEC MGIT 960 – рост МБТК не выявлен. Иммунологическое исследование – спе-

цифическая реакция Т-лимфоцитов и их функциональная активность умеренные. Иммуноферментный анализ на наличие антител к ВИЧ 1/2 – результат отрицательный. Проба Манту с 2 ТЕ – папула 13 мм. Проба с АТР – папула 16 мм. На КТ органов грудной клетки при поступлении в ЦНИИ туберкулеза отмечается увеличение всех групп внутригрудных лимфатических узлов справа и бифуркационной группы с крапчатой кальцинацией. В проекции С1 правого легкого определяется крупный (7,5 мм) кальцинированный очаг (очаг Гона). При сравнении с ранее проведенной (с интервалом 2,5 года) КТ органов грудной клетки отмечаются значительное (до $45 \times 43 \times 35$ мм) увеличение размеров конгломерата внутригрудных лимфатических узлов в паратрахеальной группе справа с крапчатой кальцинацией, а также нарастание кальцинации в трахеобронхиальных и бронхопульмональных группах справа и бифуркационной группе. Окружный очаг в проекции С1 правого легкого прежних размеров (рис. 1).

Значительное увеличение размеров конгломерата внутригрудных лимфатических узлов справа в сочетании с данными анамнеза, объективного осмотра, дополнительных методов обследования расценено как проявление хронически текущего первичного туберкулеза.

В связи с угрозой прорыва казеозных масс по экстренным показаниям проведена операция: видеоассистированная (ВАТС) резекция справа, лимфодулоэктомия, прецизионное удаление очага С1 правого легкого. Во время операции удален конгломерат вну-

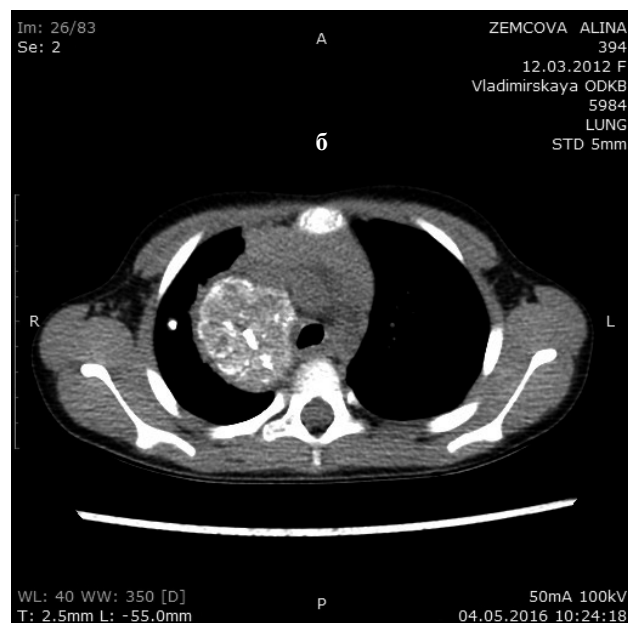


Рис. 1. Сканы КТ органов грудной клетки (аксиальные срезы, абдоминальное окно) пациентки З.

а – при выявлении туберкулеза в возрасте 1 год 8 мес (первая госпитализация в ПТД по месту жительства); б – при госпитализации в ЦНИИ туберкулеза в возрасте 4 лет.

Fig. 1. Chest CT scans (axial slices, abdominal window) of patient Z.

а – tuberculosis detection at the age of 1 year 8 months (the first hospitalization to tuberculosis dispensary at the place of residence); б – hospitalization to the Central Research Institute of Tuberculosis at the age of 4 years.

тригрудных лимфатических узлов паратрахеальной, трахеобронхиальной и бронхопульмональной групп справа диаметром до 7 см, плотно прилежащих к верхней полой вене и трахее. Конгломерат лимфатических узлов во время выделения был вскрыт, выделено 20 мл жидких казеозных масс.

Гистологическое исследование операционного материала. В ткани лимфатического узла на фоне кальцинатов имеются свежие очаги некроза с превалированием макрофагов и лимфоцитов. В лимфатическом узле определяются грануляционная ткань, выраженная некротическая реакция. Картина характерна для хронически текущего процесса, стадия прогрессирования.

Из операционного материала (лимфатический узел, легкое) выявлены ДНК МБТК методом ПЦР. При исследовании лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* с выявлением мутаций в геноме МБТК в тест-системе «СИНТОЛ» обнаружена лекарственная устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам (HRFq) — множественная лекарственная устойчивость.

Химиотерапия. В детском отделении ЦНИИ туберкулеза девочка получала лечение с учетом данных о лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*. Интенсивная фаза: 5 противотуберкулезных препаратов в течение 6 мес: пиразинамид, этамбутол, протионамид, парааминосалициловая кислота, амикацин (ZEPtPASAm — 2 мес); после отмены амикацина пятым препаратом назначен циклосерин (ZEPtPASCs — 4 мес). Фаза продолжения: 4 противотуберкулезных препарата в течение 12 мес (ZEPtPAS). Общий курс лечения составил 18 мес. За время лечения девочка прибавила 3,6 кг (масса тела 19 кг), выросла на 6 см (рост 121 см). Через 3 мес лечения нормализовались показатели крови. Симптомы интоксикации купировались к 9-му месяцу лечения. Кожные иммунологические тесты к окончанию основного курса лечения: проба Манту с 2 ТЕ — папула 16 мм, проба с АТР — папула 14 мм. КТ органов грудной клетки к окончанию основного курса лечения: локальный пневмосклероз в зоне оперативного вмешательства, единичные мелкие (от 2 до 5 мм) кальцинаты в паратрахеальной, трахеобронхиальной, бронхопульмональной группах внутригрудных лимфатических узлов справа и бифуркационной группе (рис. 2).

Диагноз при выписке: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов всех групп справа, бифуркационной группы, в фазе уплотнения и кальцинации, МБТ (—). Состояние после ВАТС справа лимфонодулэктомии паратрахеальной, трахеобронхиальной и бронхопульмональной групп внутригрудных лимфатических узлов справа, прецизионной резекции очага С1 справа.

После выписки из стационара девочка наблюдается в ПТД по месту жительства, диспансер посещает регулярно (1 раз в полгода). Катамнестическое обследование в ЦНИИ туберкулеза проводилось через 1 и 2



Рис. 2. Скан КТ органов грудной клетки (аксиальный срез, абдоминальное окно) пациентки З., 4 года. Окончание основного курса лечения в ЦНИИ туберкулеза.

Fig. 2. Chest CT scans (axial slices, abdominal window). Patient Z., 4 years. After completion of the main treatment course at the Central Research Institute of Tuberculosis.

года после завершения лечения. По данным КТ органов грудной клетки рецидив заболевания не выявлен. Кожная проба с АТР через 2 года отрицательная.

Заключение

В данном клиническом примере отражены наиболее характерные черты первичного туберкулеза у невакцинированных детей раннего возраста: поражение внутригрудных лимфатических узлов с наличием казеозно-некротических изменений, склонность к хроническому течению с формированием выраженных изменений, отсутствие бактериовыделения. Вероятность перехода первичного туберкулеза в хронический процесс возрастает у детей из социопатических семей. Социопатические семьи (в которых родители страдают наркозависимыми заболеваниями или являются правонарушителями) — наиболее сложная в плане реализации профилактических медицинских мероприятий социальная группа населения в связи с практически полной утерей социальной адаптации, что в нашло отражение в данном клиническом примере.

Мать ребенка до родов в женской консультации не наблюдалась, ВИЧ-инфекция у нее выявлена в роддоме. Как сама женщина, так и ребенок в СПИД-центре после выписки из роддома не наблюдались.

Проба Манту с 2 ТЕ «впервые проведенная» только в возрасте 1 года, была положительной, что в отсутствие вакцинации против туберкулеза свидетельствует о первичном инфицировании микобактериями туберкулеза. Ребенка удалось привлечь к обследованию у фтизиатра только через 8 мес. После завершения курса химиотерапии был отрыв от диспансерного наблюдения, что не позволило вовремя выявить прогрессирование туберкулезного процесса у ребенка.

Данный пример показывает, что работа с социопатическими семьями должна проводиться совместно медицинскими учреждениями и организациями социальной защиты детей. Только в этом случае можно обеспечить конституциональное право детей на сохранение здоровья.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Давлетшина Г.Р. Туберкулез как медико-социальная проблема. Вестник Башкирского государственного медицинского университета 2018; 5: 62–66. [Davletshina G.R. Tuberculosis as a medico-social problem. Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2018; 5: 62–66. (in Russ.)]
2. Баласаниянц Г.С. Социальные аспекты туберкулезной инфекции. Социология медицины 2013; 2(23): 28–32. [Balasaniyantz G.S. The social aspects of tuberculosis infection. Sotsiologiya meditsiny (Sociology of medicine) 2013; 2(23): 28–32. (in Russ.)]
3. Корецкая Н.М., Гринь Е.Н., Наркевич А.Н. Характеристика впервые выявленного туберкулеза легких в разные периоды времени на территории с низким уровнем заболеваемости. Здравоохранение Российской Федерации 2016; 60(2): 94–100. [Koretskaya N.M., Grin' E.N., Narkevich A.N. The characteristic of the tuberculosis of lungs detected for the first time in various periods of time in territory with low level of morbidity. Zdravoohranenie Rossiiskoi Federatsii (Health of the Russian Federation) 2016; 60(2): 94–100. (in Russ.)] DOI: 10.18821/0044-197X-2016-60-2-94-100
4. Золотова Н.В., Петракова И.Ю., Хохлова Ю.Ю. Социальный портрет семьи с ребенком, больным туберкулезом органов дыхания. Вестник ЦНИИТ 2018; 3: 65–70. [Zolotova N.V., Petrakova I.Yu., Hohlova Yu.Yu. The social portrait of a family having a child with pulmonary TB. Vestnik CNIIT (CTRI Bulletin) 2018; 3: 65–70 (in Russ.)] DOI: 10.7868/S2587667818030093
5. Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Овсянкина Е.С., Петракова И.Ю., Юхименко Н.В., Золотова Н.В., Ахтямова А.А. Социальная характеристика очагов туберкулезной инфекции. Туберкулез и социально значимые заболевания 2018; 2: 59–60. [Gubkina M.F., Hohlova Yu.Yu., Ovsjankina E.S., Petrakova I.Yu., Juhimenko N.V., Zolotova N.V., Ahtjamova A.A. Social characteristics of TB infection sources. Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolevaniya (Tuberculosis and socially significant diseases) 2018; 2: 59–60 (in Russ.)]
6. Лозовская М.Э., Никифорова Н.А., Ключкова Л.В., Васильева Е.Б., Мосина А.В. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге. Педиатр 2018; 9(5): 5–12. [Lozovskaja M.E., Nikiforenko N.A., Klochkova L.V., Vasil'eva E.B., Mosina A.V. Clinical and epidemiological features of tuberculosis in young children in Saint Petersburg. Pediatr 2018; 9(5): 5–12. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED955-12
7. Поддубная Л.В., Дубакова Г.Ф., Курлаева А.Н., Гурдина Т.И., Трапезникова К.М., Шилова Е.П. Локальный туберкулез у детей раннего возраста. Туберкулез и болезни легких. 2016; 94(6): 8–12. [Poddubnaja L.V., Dubakova G.F., Kurlaeva A.N., Gurdina T.I., Trapeznikova K.M., Shilova E.P. Local tuberculosis in children of the tender age. Tuberkulez i bolezni legkih. (Tuberculosis and Lung Diseases.) 2016; 94(6): 8–12. (in Russ.)] DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-6-8-12
8. Мордык А.В., Плеханова М.А., Соболюк Н.В., Цыганкова Е.А., Подкопаева Т.Г. Социальные и эпидемиологические факторы риска развития туберкулеза у детей раннего возраста. Российский педиатрический журнал 2011; 2: 56–59. [Mordyk A.V., Plehanova M.A., Soboljuk N.V., Cygan-kova E.A., Podkopaeva T.G. Elucidation of a role of social and epidemiological factors in the development of tuberculosis in infants. Rossiyskii pediatricheskii zhurnal (Russian Pediatric Journal) 2011; 2: 56–59. (in Russ.)]
9. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. 2-е изд., и перераб. и доп. М.: Медицина, 1986; 224. [Strukov A.I., Solov'eva I.P. Current morphology of tuberculosis. Moscow: Meditsina, 1986; 224. (in Russ.)]

Поступила: 23.11.19

Received on: 2019.11.23

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» РК АААА-А16-116111150009-0 «Персонализированные подходы к лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков»

Source of financing:

The study was carried out under scientific research topic of the Central TB Research Institute no. RK АААА-А16-116111150009-0: "Personalized approaches to the treatment of pulmonary TB in children and adolescents"

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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