

Инфицирование микобактериями туберкулеза и развитие стеноза гортани у детей — есть ли взаимосвязь?

А. Л. Салова, О. Г. Челнокова, Л. И. Мозжухина, Т. А. Когут

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль, Россия

Цель — изучение взаимосвязи инфицирования микобактериями туберкулеза и развития стеноза гортани у детей.

Обследовано 250 детей со стенозом гортани в возрасте от 6 месяцев до 8 лет жизни.

Установлено, что инфицирование микобактериями туберкулеза у детей со стенозом гортани развивалось в возрасте младше 4 лет. Первый эпизод стеноза совпадал в 90% случаев с ранним периодом первичного инфицирования микобактериями туберкулеза. Высокий удельный вес тесных контактов со взрослыми больными туберкулезом достигал 35% при рецидивирующем течении стеноза гортани. Заболеваемость туберкулезом среди детей с повторными эпизодами стеноза составила 30%. Противотуберкулезная терапия по поводу латентной туберкулезной инфекции или локальных форм туберкулеза приводила к прекращению повторных эпизодов стеноза гортани в 85% случаев. Инфицирование микобактериями туберкулеза и активная туберкулезная инфекция рассматривается как один из факторов, способствующих рецидивирующему течению стеноза гортани у детей.

Ключевые слова: стеноз гортани, рецидивирующее течение, микобактерия туберкулеза, фактор риска

Mycobacterium tuberculosis Infection and the development of laryngeal stenosis in children — is there a relationship?

A. L. Salova, O. G. Chelnokova, L. I. Mozhukhina, T. A. Kogut

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

The aim is to study the relationship of *Mycobacterium tuberculosis* infection and the development of laryngeal stenosis (croup) in children.

250 children with croup aged from 6 months to 8 years were examined.

It was found that infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children with laryngeal stenosis (croup) developed at the age of under 4 years. The first episode of croup coincided in 90% of cases with the early period of primary infection with *Mycobacterium tuberculosis*. A high proportion of close contact with adult tuberculosis patients reached 35% in patients with recurrent laryngeal stenosis (croup). The incidence of tuberculosis among children with repeated episodes of croup was 30%. Anti-TB therapy for latent tuberculosis infection or local forms of tuberculosis led to the cessation of repeated episodes of croup in 85% of cases. Infection with *Mycobacterium tuberculosis* and active tuberculosis infection is considered as one of the factors contributing to the recurrent course of laryngeal stenosis in children.

Keywords: laryngeal stenosis, croup, recurrent course, *Mycobacterium tuberculosis*, risk factor

Для цитирования: А. Л. Салова, О. Г. Челнокова, Л. И. Мозжухина, Т. А. Когут. Инфицирование микобактериями туберкулеза и развитие стеноза гортани у детей — есть ли взаимосвязь? *Детские инфекции*. 2019; 18(3):57-60 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-57-60>

For citation: A. L. Salova, O. G. Chelnokova, L. I. Mozhukhina, T. A. Kogut. *Mycobacterium tuberculosis* infection and the development of laryngeal stenosis in children — is there a relationship? *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2019; 18(3):57-60 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-57-60>

Контактная информация: Салова Александра Леонидовна (Aleksandra Salova), ассистент кафедры фтизиатрии Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль, Россия; assistant of the Department of Phthisiology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; domalexandra@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7315-3831>

Стеноз гортани — одна из наиболее частых причин обращения за неотложной помощью среди детского населения. С каждым годом увеличивается удельный вес рецидивирующих форм, и нет тенденции к снижению числа случаев стенозов гортани у детей [1, 2]. Стеноз гортани характеризуется триадой симптомов: осиплостью голоса, инспираторной одышкой и лающим кашлем [3]. В основе патогенеза данного синдрома лежит гиперсекреция слизистых желез, рефлекторный спазм и воспалительный отек с клеточной инфильтрацией голосовых связок, слизистой подскладочного пространства, трахеи. Распространенность стеноза гортани, по данным некоторых авторов, составляет 0,4 на 1 000 детей в год [4], однако точных данных по распространенности данного синдрома в мировом масштабе нет. Как известно, множество факторов оказывают определенное влияние на развитие стеноза гортани и возникновение рецидивов: анатомо-физиологические особенности органов дыхания у детей младшего возраста, отягощенные по атопии наследственность и преморбидный фон, нарушение иммунного гомеостаза, рефлекторный спазм, имеющий неврогенную природу, гастроэзофагеальный рефлюкс, нейровегетативная дисфункция [5, 3]. Тем не менее, ученые продолжают искать

причинно-значимые факторы, оказывающие влияние на развитие и течение стеноза гортани у детей. Изучая зарубежную и отечественную литературу, мы не обнаружили данных о влиянии микобактерий туберкулеза, как одного из возможных факторов, играющего определенную роль в развитии стеноза гортани. Учитывая, что при данном синдроме и первичной туберкулезной инфекции имеется дисбаланс в нейровегетативной системе, мы решили рассмотреть стеноз гортани как параспецифическую реакцию. Параспецифические реакции многообразны в своих проявлениях, и помимо классических симптомов (узловатая эритема, гепатоспленомегалия, рецидивирующий кератоконъюнктивит) могут характеризоваться обструктивным синдромом и частыми рекуррентными респираторными заболеваниями. Морфологическую основу параспецифических реакций можно представить токсико-аллергическим тромбоваскулитом с участием вегетативной нервной системы, а также периваскулярными узелковыми или диффузными инфильтратами из мононуклеарных макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток, с наибольшей выраженностью этих изменений в лимфатических узлах. При своевременной диагностике туберкулеза и адекватном лечении параспецифические изменения довольно быстро под-

Таблица 1. Первичное инфицирование микобактериями туберкулеза в группах детей со стенозом гортани в сравнении с контрольной
Table 1. Primary infection with *Mycobacterium tuberculosis* in groups with laryngeal stenosis in comparison with control

Группы детей/Groups of childrens	I группа с одним эпизодом стеноза, n = 80 I group with one episode of group		II группа с повторными эпизодами стеноза, n = 80 II group with repeated episodes of group		III группа с ОРВИ без стеноза, n = 90 III group with cold without group	
	n	%	n	%	n	%
Инфицирование микобактериями туберкулеза до 4 лет Infection with <i>Mycobacterium tuberculosis</i> under 4 years	72	90	77	96	10	11
Инфицирование после 5 лет Infection after 5 years	8	10	3	4	80	89

вергаются обратному развитию без каких-либо остаточных симптомов [6]. Параспецифические реакции — это не только гистиолимфоцитарная инфильтрация разных органов и систем и вегетативная дисфункция, но и индивидуальная реакция организма на инфекционный агент.

Цель исследования: оценить взаимосвязь инфицирования микобактериями туберкулеза и развитием стеноза гортани у детей.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 250 детей за период с 2016 по 2018 гг., обратившихся за медицинской помощью с диагнозом острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) и стеноз гортани. Возраст детей варьировал от 6 месяцев до 8 лет жизни. По гендерному признаку наблюдались различия, преобладали мальчики — 162 ребенка (65%), на долю девочек пришлось 88 детей (35%). Средний возраст обследованных детей составил $2,4 \pm 1,2$ лет. Изучена первичная медицинская документация (амбулаторные карты детской поликлиники города Ярославля и карты вызовов станции скорой медицинской помощи), а также результаты обследования у фтизиатров.

Для проведения статистического и клиничко-анамнестического анализа пациенты были разделены на 3 группы: I группа — 80 человек — дети с одним эпизодом стеноза гортани, II группа — 80 человек — дети с повторными эпизодами стеноза, III группа — 90 детей с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) без проявлений стеноза гортани (контрольная группа). В ходе обследования была изучена динамика реакции на пробу Манту с 2ТЕ и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), контакты с больными туберкулезом, эффективность вакцинации БЦЖ-М, диагностированные формы туберкулеза у больных со стенозом гортани, результаты лечения.

Статистическая обработка данных исследования осуществлена при помощи программы NanoStat 1,6. Для малых выборок использован точный критерий Фи-

шера. Критическим уровнем статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Было привито вакциной БЦЖ-М 89,5% детей, в том числе в I и II группах с синдромом стеноза гортани 85% и 81% детей соответственно, в III контрольной группе были вакцинированы 97% детей. Из них рубчики имели в I группе — 76%, во II группе — 32%, в III группе — 90% детей. Вакцинация БЦЖ-М оценена как эффективная при размере рубчика от 4 до 9 мм у 65% детей. У 4% и 12% детей из I и II групп со стенозом гортани рубчик отсутствовал, в то время как в контрольной группе неэффективная вакцинация в виде отсутствия рубчика наблюдалась лишь у 2% детей. Эффективность вакцинации БЦЖ-М у детей со стенозом гортани была ниже в I группе в 1,2 раза, и в 3 раза во II группе, по сравнению с контрольной ($p = 0,000$). Дети с одним эпизодом стеноза были вакцинированы в 2,5 раза эффективнее, по сравнению с пациентами, у которых стеноз принимал рецидивирующее течение. При изучении общих закономерностей мы обнаружили, что дети с синдромом стеноза гортани в 4 раза чаще имели низкую эффективность вакцинации или отсутствию таковой, по сравнению с контрольной группой.

Инфицирование микобактериями туберкулеза выявлялось по данным динамики туберкулиновой чувствительности по реакции на пробу Манту с 2ТЕ, которая проводилась в медицинских учреждениях общей лечебной сети. Размер и характер папулы оценивался в соответствии с нормативными документами (Приложение № 4 к приказу Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей [7]).

Установлено, что у 93% детей инфицирование микобактериями туберкулеза происходило преимущественно в возрасте до 4 лет ($p < 0,01$; $p = 0,000$), что в 8 раз чаще по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Таблица 2. Виды контактов с больными туберкулезом у детей со стенозом гортани и ОРВИ
Table 2. Types of tuberculosis patients contacts in children with laryngeal stenosis and ARVI

Вид контакта/Types of contacts	Территориальный БК + territorial +		Семейный БК- family -		Производственный БК- production -		Семейный БК+ family +		Производственный БК+ production +		Родственный БК+ related +	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I группа с одним эпизодом стеноза I group with one episode of croup	8	73	1	7	2	20	0	0	0	0	0	0
II группа с повторными эпизодами стеноза Group II with repeated episodes of croup	3	11	0	0	0	0	20	72	4	14	1	3
III группа с ОРВИ без стеноза III group with cold without croup	6	100	0	0	0	0	0	0	0	0		0

При изучении регулярности постановки пробы Манту с 2 ТЕ было отмечено, что в I и II группах со стенозом гортани она составила 27% и 22% соответственно после установления диагноза первичного инфицирования, что можно объяснить медицинскими отводами по поводу рекуррентных респираторных заболеваний. В контрольной группе ежегодные постановки пробы Манту с 2ТЕ были задокументированы у 85% детей. Изучая ретроспективно варианты изменения туберкулиновых проб при первичном инфицировании было установлено, что в группе с одним эпизодом стеноза преобладали варианты в виде увеличения реакции на пробу Манту с 2ТЕ на 6 мм и более на фоне поствакцинальной аллергии (37%) и классический «вираж» — смена отрицательной реакции на пробу Манту с 2ТЕ на положительную (37%). Во II группе преобладали варианты классического «виража» (38%) и инфицирование по стабилизации туберкулиновых проб на фоне поствакцинальной аллергии на уровне средней чувствительности к туберкулину (36%). В III контрольной группе детей с ОРВИ первичное инфицирование регистрировалось по стабилизации туберкулиновых проб на фоне поствакцинальной аллергии на уровне средней чувствительности к туберкулину в 66% случаев.

При оценке размеров реакции на пробу Манту с 2ТЕ в год возникновения первого эпизода обструкции выявлено, что папула была средней интенсивности (10–11 мм) у 52% детей I группы и слабopоложительная у 48% детей II группы (5–9 мм). Гиперергические реакции наблюдались в группе детей с рецидивирующим стенозом (рис. 1).

При изучении медицинской документации было выявлено, что в амбулаторных картах 205 (82%) детей имеются данные о проведенной пробе с АТР. Положительный результат был установлен у 24 детей (11,7%). Примечательно то, что все дети с положительным результатом пробы с АТР были из II группы с повторными эпизодами стеноза. Впоследствии у этих детей были выявлены локальные формы туберкулеза. Степень чувствительности пробы с АТР полностью соответствовала чувствительности реакции на пробу Манту с 2ТЕ.

Возраст развития первого эпизода стеноза гортани у детей в группах сравнения в 90% случаев совпадал с первичным инфицированием микобактериями туберкулеза ($p = 0,000$).

Контакты с больными туберкулезом были выявлены у 60 детей (24%): 14% детей I группы и 35% детей II группы со стенозом, что в 2 и 5 раз чаще по сравнению с контрольной III группой пациентов с ОРВИ, где контакты установлены у 7% детей. При изучении видов контактов с больными туберкулезом установлены яркие различия в исследуемых группах (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что тесные длительные контакты с больными туберкулезом имеют выраженное влияние на развитие рецидивирующего течения стеноза гортани. У детей со стенозом, находящихся в тесном семейном контакте с взрослыми больными туберкулезом, выделяющими микобактерии, чаще возникали повторные эпизоды стеноза в 72%, в сравнении с детьми, имеющими

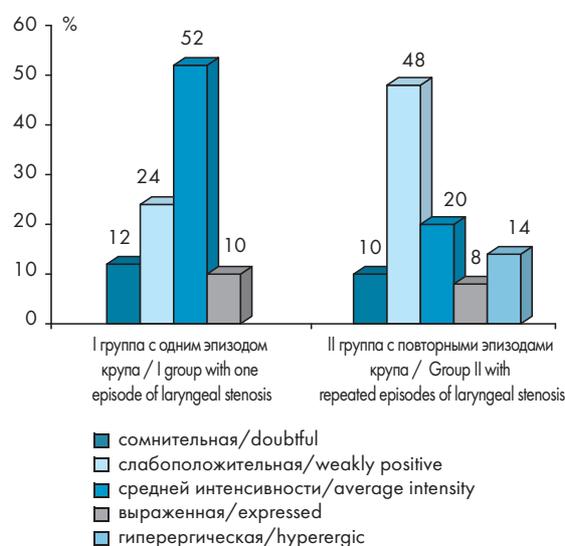


Рисунок 1. Размер папулы при пробе Манту с 2ТЕ на момент первого эпизода стеноза гортани
Figure 1. The size of the papules with the Mantoux test with 2 TE at the time of the first episode of laryngeal stenosis

ми другие виды контактов с больными туберкулезом. Наблюдение по контактам у фтизиатра осуществлялось в 84% случаев, при этом уклонялись от обследования и лечения 12% семей, отказывались от лечения после обследования — 5,5%.

Локальные формы туберкулеза в виде малых форм туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов были выявлены у 24 детей (30%) из II группы наблюдения с рецидивирующим течением стеноза в виде одностороннего поражения одной (70,3%), реже двух групп (29,6%) бронхопульмональных, паратрахеальных, бифуркационных лимфатических узлов, диаметром до 0,5 см.

Противотуберкулезную химиотерапию получили 24 ребенка с рецидивирующим стенозом (15%) по поводу малых форм туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Получали противотуберкулезные препараты как химиопрофилактику по контакту 7 (8,7%) детей в группе с одним эпизодом стеноза и 11 (13,75%) детей с рецидивирующим стенозом гортани. Через 2 месяца от начала приема противотуберкулезных препаратов эпизоды стеноза гортани больше не отмечались у 85% детей I и II групп ($p = 0,08$; $p = 0,443$). У 5% детей из тех же групп без противотуберкулезного лечения (при имеющихся показаниях по контакту и туберкулиновым пробам) эпизоды стеноза повторялись еще в течение 3—5 лет, при этом у 2% детей из них впоследствии развивались локальные формы туберкулеза. При оценке реакции на пробу Манту после проведенного лечения и химиопрофилактики происходило резкое снижение чувствительности к туберкулину у 85% детей одновременно с прекращением эпизодов стеноза. В то же время, у детей, не получавших противотуберкулезную химиопрофилактику и терапию, когда это было необходимо, снижение чувствительности к туберкулину отмечалось медленно.

Заключение

Анализ полученных материалов выявил взаимосвязь наличия туберкулезной инфекции и стеноза гортани у детей. Установлено 90% совпадения первых эпизодов стенозов гортани и «виража» туберкулиновой чувствительности или других видов первичного инфицирования микобактериями туберкулеза. У детей групп со стенозом гортани, по сравнению с детьми с ОРВИ, была достоверно ниже эффективность вакцинации БЦЖ-М ($p = 0,000$), инфицирование микобактериями на этом фоне происходило в 93% случаев в возрасте до 4 лет жизни. Положительная реакция на пробу с АТР, как и локальные формы туберкулеза, были выявлены у 30% детей с повторными эпизодами стеноза гортани. Установлен высокий удельный вес тесных контактов с взрослыми больными туберкулезом, который достиг 35% при наиболее тяжелом рецидивирующем течении стеноза гортани. При проведении химиопрофилактики или лечения туберкулеза эпизоды стеноза гортани прекращались у 85% детей в течение 2 месяцев от начала лечения. Пациенты из контрольной 3 группы с ОРВИ, проте-

кающими без стенозов гортани, также были инфицированы микобактериями туберкулеза, но инфицирование у них протекало в более благоприятных условиях: на фоне поствакцинальной аллергии, более низких цифрах чувствительности к туберкулину, по стабилизации проб.

На основании проведенного исследования установлено, что раннее инфицирование микобактериями туберкулеза детей в возрасте до 4 лет определяет высокий риск развития стеноза гортани. Дети со стенозом, в свою очередь, особенно при рецидивирующем течении, составляют группу высокого риска по развитию локальных форм туберкулеза и требуют углубленного обследования у фтизиатра.

Литература/References:

- Johnson D.W. Croup. *BMJ Clin. Evid.* 2014; 2014: 321.
- Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К. Синдром крупа у детей: предрассудки и доказательная медицина. *Фарматека.* 2018; 1(354):17—18.
Polyakova A.S., Bakradze M.D., Tatchenko V.K. Croup syndrome in children: prejudices and evidence-based medicine. *Pharmateca.* 2018; 1 (354):17—18. (In Russ.)
- Когут Т.А., Мозжухина Л.И., Ганичева Н.П., Емеличева Л.Г. Современные рекомендации по лечению стенозирующего ларинготрахеита у детей. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2014; 5(2): 718—719.
Kogut T.A., Mozhukhina L.I., Ganicheva N.P. Emelicheva L.G. Current recommendations for the treatment of stenosing laryngotracheitis in children. *Izvestiya Samarskogo Nauchnogo Tsentra Rossiyskoy Akademii Nauk.* 2014; 5(2): 718—719. (In Russ.)
- Abedi G.R., Prill M.M., Langley G.E., Wiksw M.E., Weinberg G.A., Curns A.T., Schneider E. Estimates of Parainfluenza Virus-Associated Hospitalizations and Cost Among Children Aged Less Than 5 Years in the United States, 1998—2010. *J. Pediatric Infect. Dis Soc.* 2016; 5(1): 7—13.
- Worrall G. Croup. *Can. Fam. Physician.* 2008; 54(4): 573—574.
- Аксенова В.А., Севостьянова Т.А. Туберкулез у детей и подростков в России. *Лечащий врач.* 2013; 1: 35—39.
Aksenova V.A., Sevostyanova T.A. Tuberculosis in children and adolescents in Russia. *Lechashchiy Vrach.* 2013; 1: 35—39. (In Russ.)
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: РООИ «Здоровье человека», 2015: 36.
Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in children. M.: ROOI «Zdorov'ye Cheloveka», 2015: 36. (In Russ.)

Информация о соавторах:

Челнокова Ольга Германовна (Olga Chelnokova), д.м.н., доцент, заведующая кафедрой фтизиатрии Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль, Россия; chelnokova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8774-5990>

Мозжухина Лидия Ивановна (Lidia Mozhukhina), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль, Россия; mli1612@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2153-8662>

Когут Татьяна Александровна (Tatiana Kogut), к.м.н., доцент кафедры педиатрии Ярославского медицинского университета, Ярославль, Россия; tkogut@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6214-6994>

Статья поступила 25.06.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported