

## РАЗВИТИЕ СТЕНОЗИРУЮЩЕГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА У ДЕТЕЙ И ПЕРВИЧНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ МИКОБАКТЕРИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Салова А.Л.<sup>1</sup>, Челнокова О.Г.<sup>1</sup>, Мозжухина Л.И.<sup>1</sup>, Когут Т.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, e-mail: domalexandra@mail.ru

Острый стенозирующий ларинготрахеит (СЛТ) является одной из насущных проблем в педиатрии. Первичный СЛТ в большинстве случаев развивается на втором-третьем году жизни, реже – в более старшем возрасте. Более чем у 30% больных с обструктивным ларингитом отмечаются рецидивы в ближайшие 2 года после первого эпизода стеноза гортани, нередко сопровождаясь признаками бронхиальной обструкции. По настоящий день ведется дискуссия о влиянии различных факторов на развитие рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита. Обсуждается роль таких факторов, как аллергияпатология, иммунная дисфункция, вегетативная реактивность и т.д., и их место в структуре причин рецидивирующего течения СЛТ. Однако значение некоторых фоновых и коморбидных состояний, таких как период первичного инфицирования микобактериями туберкулеза и наличие локальных форм туберкулеза у детей в развитии синдрома крупа и его рецидивов, в литературе не отражено. В ходе нашего исследования удалось выявить, что дети с первичным и рецидивирующим СЛТ нередко инфицируются микобактериями туберкулеза в возрасте до 5 лет, что позволяет отнести детей с синдромом крупа к группе риска туберкулезной инфекции; рецидивирующий СЛТ достоверно чаще реализуется в ранний период первичного инфицирования микобактериями туберкулеза и развития локальных форм туберкулеза. Химиопрофилактика и противотуберкулезная терапия позволяют снизить риск рецидивов СЛТ у 82% больных. Таким образом, одним из возможных факторов этиопатогенеза синдрома крупа может выступать туберкулезная инфекция.

Ключевые слова: синдром крупа, туберкулез, микобактерия туберкулеза, ранний период первичного инфицирования, химиопрофилактика.

## THE DEVELOPMENT OF CROUP SYNDROME IN CHILDREN, AND PRIMARY INFECTION WITH MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Salova A.L.<sup>1</sup>, Chelnokova O.G.<sup>1</sup>, Mozhukhina L.I.<sup>1</sup>, Kogut T.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, e-mail: domalexandra@mail.ru

Acute stenosing laryngotracheitis is one of the most urgent problems in pediatrics. Primary syndrome of croup, in most cases, develops in the second - third year of life, less often - at an older age. More than 30% of patients with obstructive laryngitis have relapses in the next 2 years after the first episode of stenosis of the larynx, often accompanied by signs of bronchial obstruction. To date, there is a discussion about the influence of various factors on the development of recurrent stenosing laryngotracheitis. The role of such factors as concomitant allergopathology, immune dysfunction, autonomic reactivity, etc., and their place in the structure of the causes of recurrent croup course were discussed. However, the importance of some background and comorbid conditions, such as early period of primary infection with tuberculosis mycobacteria, the presence of local forms of tuberculosis in children in the development of croup syndrome and its relapses is not reflected in the literature. In the course of our study it was possible to reveal that children with primary and recurrent croup are often infected with mycobacteria of tuberculosis before the age of 5, which allows them to be attributed to a group of risk of tuberculosis infection; relapsing syndrome of croup is reliably more often realized in the early period of primary infection with mycobacteria of tuberculosis and the development of local forms of tuberculosis. Chemoprophylaxis and anti-TB therapy can reduce the risk of relapse of syndrome of croup in 82% of patients. Thus, one of the possible factors of aetiopathogenesis of croup syndrome can be tuberculosis infection.

Keywords: syndrome of croup, tuberculosis, mycobacterium tuberculosis, early primary infection, chemoprophylaxis.

Острый стенозирующий ларинготрахеит (СЛТ, круп, обструктивный ларингит) является одной из насущных и не до конца решенных проблем в педиатрии [1; 2]. На сегодняшний день синдром крупа характеризуется высокой распространенностью в детском

возрасте, выраженным динамизмом клинических симптомов, возможностью быстрого развития тяжелых бактериальных осложнений и летального исхода, а также увеличением процентного соотношения в пользу рецидивирующих форм обструктивного ларингита [3-5]. Первичный СЛТ развивается на втором-третьем году жизни, реже – в более старшем возрасте. Более чем у 30% больных с обструктивным ларингитом отмечаются рецидивы в ближайшие 2 года после первого эпизода стеноза гортани, нередко сопровождаясь признаками бронхиальной обструкции. По настоящий день ведется дискуссия о влиянии различных факторов на развитие рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита, однако единой точки зрения в публикациях исследователей выявить не удастся [6]. В зарубежной и отечественной литературе можно встретить критерии высокого риска по развитию рецидивирующего СЛТ у детей, к которым относятся: сопутствующая аллергия, иммунологическая дисфункция, наличие гастроэзофагеального рефлюкса, возникновение первого эпизода крупа до 6 месяцев [7; 8]. Известно, что преморбидный фон и коморбидные состояния в определенной степени накладывают свой отпечаток на течение острых, в особенности рецидивирующих и хронических респираторных заболеваний. В частности, существуют работы, в которых рассматривалось влияние микобактерий туберкулеза (МТБ) на течение бронхиальной астмы [9; 10]. Несмотря на это, данных о влиянии первичного инфицирования микобактериями туберкулеза на развитие обструктивного ларингита и наличия локальных форм туберкулеза у детей с синдромом крупа в научной литературе мы не встретили. В России эпидемическая обстановка остается напряженной по настоящий день и связана с ранним инфицированием микобактериями туберкулеза более 75% детей в дошкольном возрасте [11; 12]. Особенностью современной эпидемиологической ситуации по туберкулезу у детей, согласно официальным статистическим данным Минздрава РФ, является рост числа инфицированных микобактериями туберкулеза. За последнее десятилетие более чем в 2 раза увеличилось количество впервые инфицированных микобактериями туберкулеза детей, при этом их ежегодный прирост достигает 2% [12]. Исходя из того что существует определенное взаимовлияние сочетанной патологии органов дыхания, особую актуальность приобретает своевременная диагностика инфицирования микобактериями туберкулеза и оценка связи данного процесса с особенностями течения острых и рецидивирующих респираторных заболеваний.

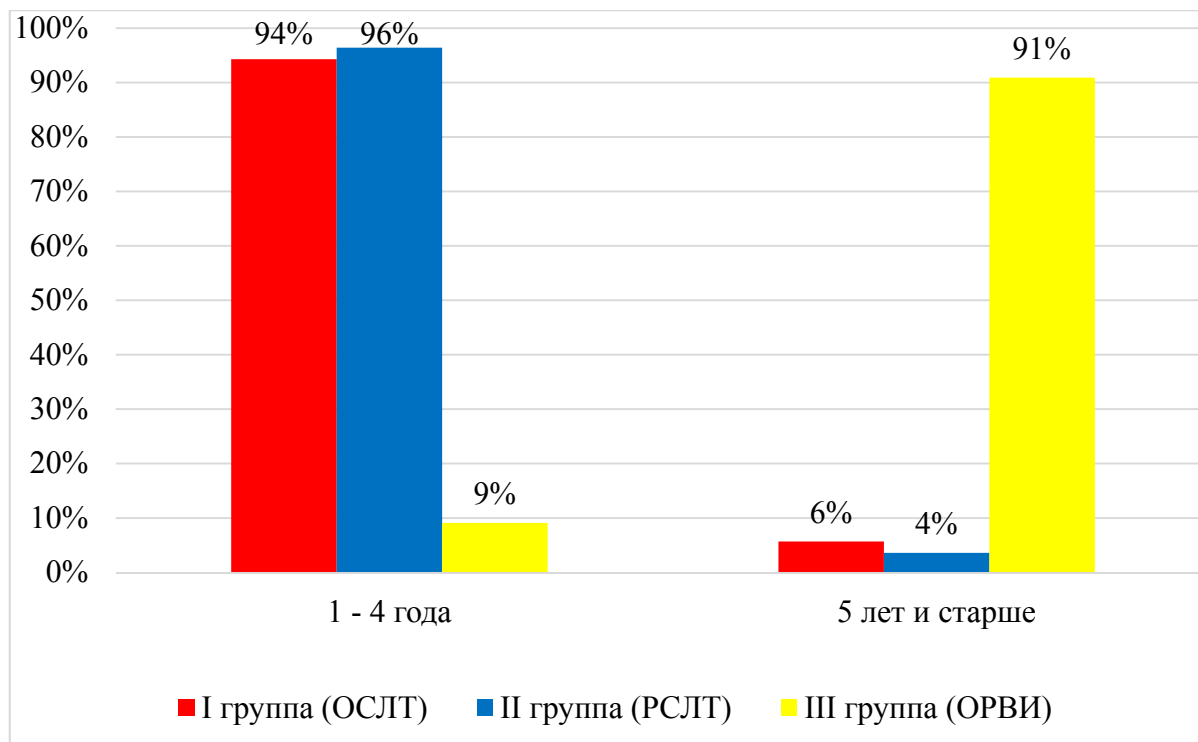
**Цель исследования.** Оценить роль туберкулезной инфекции в развитии острого обструктивного ларингита и его рецидивов у детей.

**Материалы и методы.** На основании ретроспективного исследования первичной медицинской документации изучены особенности инфицирования микобактериями

туберкулеза у 270 детей в возрасте от 6 месяцев до 10 лет, состоявших на учете в противотуберкулезной поликлинике г. Ярославля в 2002-2018 гг. Все дети были разделены на 3 группы: I группа - 90 человек - дети с одним эпизодом крупа (ОСЛТ), II группа - 90 человек – дети с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом (РСЛТ), III группа – 90 детей с острой респираторной инфекцией (ОРВИ) без проявлений синдрома крупа (контрольная группа). У детей каждой группы оценивались кожные пробы с туберкулином (реакция Манту с 2ТЕ и диаскинтест (ДСТ)) в динамике, наличие контакта с туберкулезными больными и его виды, виды первичного инфицирования, эффективность вакцинации, наличие параспецифических реакций, диагностированные формы туберкулеза у больных с крупом, проведенное противотуберкулезное лечение, социальный статус семей пациентов. Обработка представленных в работе данных была выполнена при помощи программы NanoStat 1,6. Для малых выборок использован точный критерий Фишера. Критическим уровнем статистической значимости принимался  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** На основании динамики туберкулиновых проб изучен возраст инфицирования детей микобактериями туберкулеза (рис. 1). Установлено, что у детей в I и II группах с синдромом крупа инфицирование МБТ произошло до 4 лет: в 94% и 96% случаев соответственно. В группе детей с ОРВИ, в анамнезе которых не было ни единого эпизода крупа (контрольная III группа), в 91% случаев инфицирование МБТ наблюдалось в возрасте старше 5 лет ( $p < 0,01$ ;  $p = 0,000$ ). Среди вариантов первичного инфицирования в I группе (ОСЛТ) преобладали варианты: увеличение пробы Манту с 2ТЕ на 6 мм и более на фоне поствакцинальной аллергии (37%) и классический «вираж» - смена отрицательной пробы Манту с 2ТЕ на положительную (37%), во II группе (РСЛТ) – преобладал вариант классического «виража» (38%), в то время как в III контрольной группе детей с ОРВИ первичное инфицирование произошло по стабилизации туберкулиновых проб на фоне поствакцинальной аллергии на уровне средней чувствительности к туберкулину в 66% случаев. При оценке эффективности вакцинации по рубчику после проведенной БЦЖ и по динамике проб Манту было выявлено, что в I и II группах с синдромом крупа вакцинация БЦЖ оказалась эффективна у 76% и 32% детей соответственно, в то время как в контрольной группе (III) она составила 91%. Регулярность туберкулинодиагностики по данным проб Манту в I и II группах с синдромом крупа составила лишь 25% и 20% соответственно, что можно объяснить медицинскими отводами по поводу частых рекуррентных эпизодов ОРВИ, тогда как в контрольной группе ежегодной туберкулинодиагностике подвергались 87% детей. При оценке пробы Манту в год возникновения первого эпизода обструктивного ларингита выявлено, что она являлась гиперэргической только во II группе (РСЛТ) у 14% больных, а также в группах с синдромом крупа I (ОСЛТ): выраженной в 10% и 8% случаев

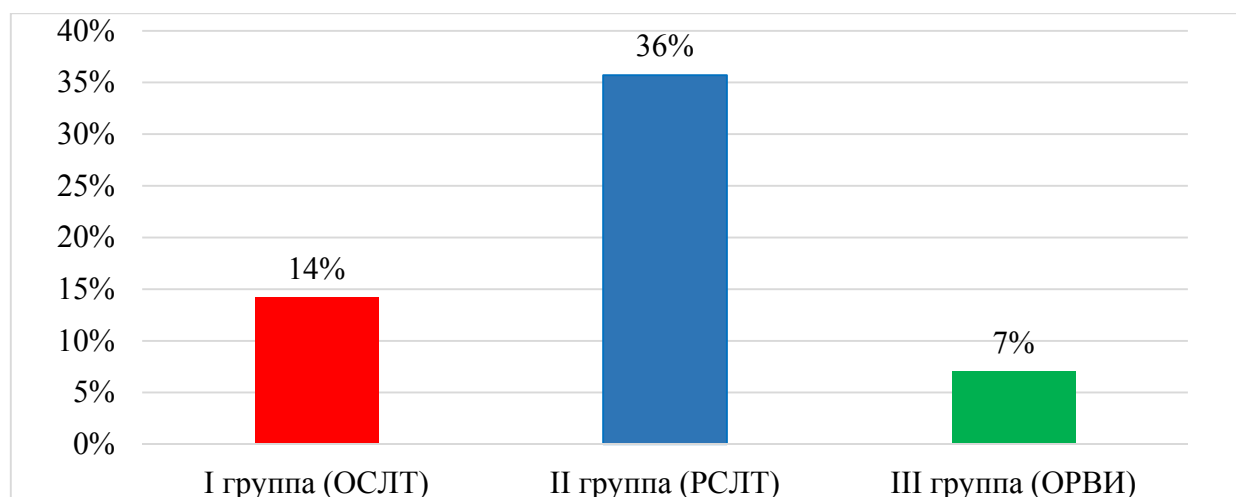
соответственно, средней интенсивности в 52% и 20%, слабоположительной у 24% и 48% детей, сомнительной у 12% и 10% пациентов. ДСТ был проведен 80% больным во всех группах, включая контрольную, и лишь у 10% давал положительный результат. У всех детей II группы (РСЛТ) с положительным результатом ДСТ были выявлены локальные формы туберкулеза.



*Рис. 1. Возраст первичного инфицирования микобактериями туберкулеза*

При изучении сроков первичного инфицирования МБТ с возрастом развития первого эпизода стенозирующего ларинготрахеита установлено, что инфицирование МБТ у детей I и II групп с синдромом крупа в 94% и 96% соответственно совпадало с возрастом развития первого эпизода стенозирующего ларинготрахеита ( $p=0,000$ ).

Тесные контакты с больными туберкулезом были выявлены в группах ОСЛТ и РСЛТ в 14% и 36% случаев, по сравнению с контрольной группой (ОРВИ) – 7% (рис. 2). Из них: территориальный контакт БК+ был выявлен в контрольной группе (ОРВИ) у 7% детей, в I группе (ОСЛТ) у 11% детей и во II группе (РСЛТ) у 4%; семейный БК – в 1% случаев и производственный БК - в 3% случаев только в I группе (ОСЛТ); семейный БК+ у 26%, родственник БК+ у 1%, производств БК+ у 5% был выявлен только во II группе (РСЛТ). Наблюдение по контактам у фтизиатра осуществлялось только в 86,2% случаев.

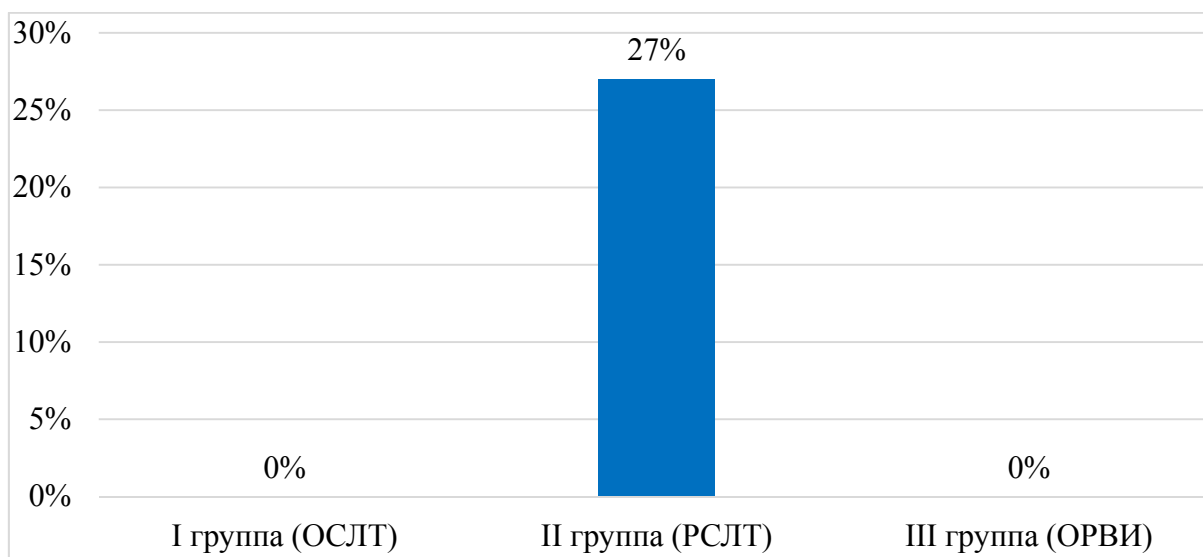


*Рис. 2. Наличие контакта с больными туберкулезом*

Локальные формы туберкулеза, преимущественно в виде одностороннего туберкулезного поражения внутригрудных лимфатических узлов бронхопультельных, паратрахеальных, бифуркационных групп, диаметром поражения до 1 см, были выявлены лишь у 27% детей II группы (РСЛТ), в редких случаях осложненные очагами отсева и туберкулезом верхнедолевого бронха (рис. 3). Химиопрофилактика и лечение локальных форм туберкулеза были проведены у 11% детей в группе ОСЛТ, и у 40% в группе РСЛТ. При лечении назначались препараты: изониазид, пиразинамид, фтизоактив, как правило, на 6 месяцев. При оценке проб Манту после проведенного лечения и химиопрофилактики отмечилось снижение чувствительности к туберкулину. После проведенного противотуберкулезного лечения эпизоды крупа больше не отмечались у 82% детей I и II групп (ОСЛТ и РСЛТ) ( $p=0,08$ ;  $p=0,443$ ). При оценке социального статуса семей в группах ОСЛТ и РСЛТ процент неблагополучных семей (наркомания, алкоголизм, больные ВИЧ, мигранты) составил 10% и 30% соответственно, что оказалось в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой (6%).

Синдром бронхиальной обструкции у детей III группы с локальными формами туберкулеза нельзя рассматривать как результат осложненного течения туберкулеза и сдавления бронхов увеличенными лимфатическими узлами. У всех наблюдаемых нами детей были малые формы туберкулеза с размерами пораженных лимфатических узлов до 1 см. В таком случае бронхообструктивный синдром можно рассматривать как параспецифическую реакцию на туберкулезную инфекцию с участием вегетативной нервной системы. Параспецифические реакции на туберкулез развиваются в основном при первичной туберкулезной инфекции и морфологически представляют собой токсико-аллергическую реакцию организма в ответ на размножение микобактерий туберкулеза и реакции вегетативной нервной системы. При этом в органах и тканях возникают

лимфогистиоцитарные инфильтраты, в том числе в вегетативных ганглиях, без микобактерий туберкулеза, что обуславливает многообразие клинических проявлений параспецифических реакций при первичном туберкулезе. Могут развиваться узловатая эритема, гепатоспленомегалия, рецидивирующий кератоконъюнктивит, синусит, частые ОРВИ, миокардит, обструктивный синдром. В ходе нашего исследования мы также обнаружили наличие других параспецифических реакций, в виде реактивного артрита у 2% детей в группе РСЛТ.



*Рис. 3. Локальные формы туберкулеза у детей с крупом*

В качестве иллюстрации к полученным результатам приводим клиническое наблюдение.

Девочка А., 5 лет (2013 г.р.). От 2 беременности, протекавшей с ОРВИ в 10 недель, 2-х срочных родов; масса при рождении - 3580 г, длина – 55 см. Наследственность не отягощена. Привита в роддоме БЦЖ-М. Рубчик в 1 год - 2 мм. Динамика проб Манту: 2014 год - папула 10 мм, 2015 год - 9 мм, 2016 год - 7 мм, 2017 год – 6 мм, 2018 год - 13 мм. У ребенка с 2-летнего возраста отмечаются острые респираторные инфекции. В возрасте 2,5 лет девочка начала посещать детский сад. В феврале 2018 г. у ребенка возник первый эпизод крупа. 06.09.2018 г. после очередной постановки пробы Манту и ее оценки ребенок был направлен педиатром ДШО к фтизиатру на консультацию и для дальнейшего обследования ввиду выявления «виража» туберкулиновых проб. 07.09.2018 ребенок был осмотрен фтизиатром и сделан диаскинтест. Однако на повторный прием для проверки диаскинтеста прийти не смогли ввиду повторного эпизода ОСЛТ. 09.09.2018 участковый педиатр при осмотре ребенка оценил диаскинтест, как отрицательный. Последний эпизод ОРВИ с ОСЛТ имел затяжное течение, в связи с чем ребенок был направлен на долечивание в дневной стационар. Рентгенограмма органов грудной клетки от 16.09.18 – без патологии.

Данное наблюдение демонстрирует, что у ребёнка инфицирование микобактериями туберкулеза произошло в возрасте 5 лет, что совпало с первым эпизодом острого стенозирующего ларинготрахеита. Вследствие того что у девочки отсутствуют факторы, предрасполагающие к возникновению синдрома крупа: атопический фон, анатомо-физиологические особенности, присущие более раннему возрасту, наличие гастроэзофагеального рефлюкса, можно предположить, что инфицирование микобактериями туберкулеза явилось триггером данного состояния, что в свою очередь, подтверждает связь между двумя рассматриваемыми явлениями.

**Заключение.** Инфицирование МБТ у детей с синдромом крупа происходило в 94-96% случаев в возрасте до 4 лет, при этом первый эпизод крупа в 94-96% случаев совпадал с ранним периодом инфицирования МБТ. Полученные данные позволяют предположить наличие тесной взаимосвязи между двумя рассматриваемыми факторами. Установлен высокий удельный вес тесных контактов с взрослыми больными туберкулезом, который составил 50% среди всех детей с крупами и достиг 36% при наиболее тяжелом рецидивирующем течении крупа. Данный факт свидетельствует о влиянии туберкулезной инфекции на развитие и высокую вероятность рецидивов стенозирующих ларинготрахеитов. Выявление локальных форм туберкулеза у 27% детей при рецидивирующем течении крупа происходило более чем в 2000 раз чаще, чем среди всех детей (менее 0,01% при заболеваемости 9,7 на 100 000 детей от 0 до 14 лет). Высокая заболеваемость детей туберкулезом среди детей с синдромом крупа также указывает на тесную взаимосвязь активной туберкулезной инфекции и рецидивирующих стенозирующих ларинготрахеитов. Прекращение эпизодов стенозов на фоне противотуберкулезной терапии у 82% больных также подтверждает факт влияния туберкулезной инфекции на развитие и рецидивирующее течение крупа у детей.

Таким образом, установлено, что раннее инфицирование микобактериями туберкулеза детей в возрасте до 4 лет определяет высокий риск развития стенозирующих ларинготрахеитов. Дети с крупом, особенно при рецидивирующем течении, составляют группу высокого риска по развитию локальных форм туберкулеза и требуют углубленного обследования у фтизиатра.

### Список литературы

1. Савенкова М.С. Современные аспекты этиопатогенеза и тактики ведения детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом // Педиатрия. 2008. № 1. С. 133-138.
2. Крамарь Л.В., Арова А.А., Желудков Ю.А., Мухина Н.В., Медведева Т.О.,

Невинский А.Б., Родионова Н.В., Алюшин А.М. Оптимизация терапии стенозирующих ларинготрахеитов у детей с учетом данных доказательной медицины // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. 2009. № 4. С. 34 – 36.

3. Пискунова С.Л., Гордеев А.В., Черникова А.А. Рецидивирующий круп у детей // Детские инфекции. 2014. № 1. С.29-31.

4. Суховецкая В.Ф. Этиология и клинические особенности острых стенозирующих ларинготрахеитов у детей // Педиатр. 2010. № 1(2). С. 91-96.

5. Зайцева О.В. Синдром крупа при острых респираторных вирусных инфекциях: современные аспекты терапии // Практическая пульмонология. 2006. № 1. С. 47-50.

6. Батищева Т.Л. Туберкулез и ХОБЛ: проблемы коморбидности // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014. № 9(4). С. 329-333.

7. Li J., Zhou Z., An J., Zhang C., Sun B., Zhong N. Absence of relationships between tuberculin responses and development of adult asthma with rhinitis and atopy. Chest. 2008. vol. 29. no. 2. P. 100-106.

8. Аксенова В.А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2002. № 1. С. 6 - 9.

9. Анохина В.В. Особенности течения острых респираторных заболеваний у детей с отягощенным преморбидным фоном: Автореф. дис. ...канд.мед.наук. Воронеж, 2012. 23 с.

10. Гуцуляк С.А., Савватеева В.Г., Донцова О.Г., Ханмамедова А.Д. Клинико-эпидемиологические особенности бронхиальной астмы в сочетании с туберкулезной инфекцией у детей // Сибирский медицинский журнал. 2011. № 8. С. 90-92.

11. Macintire E.A., Gehring U., Mölter A., Fuertes E., Klümper C., Krämer U., Quass U., Hoffmann B., Gascon M., Brunekreef B., Koppelman G.H., Beelen R., Hoek G., Birk M., de Jongste J.C., Smit H.A., Cyrus J., Gruzieva O., Korek M., Bergström A., Agius R.M., de Vocht F., Simpson A., Porta D., Forastiere F., Badaloni C., Cesaroni G., Esplugues A., Fernández-Somoano A., Lerxundi A., Sunyer J., Cirach M., Nieuwenhuijsen M.J., Pershagen G., Heinrich J. Air pollution and respiratory infections during early childhood analysis of 10 European birth cohorts with in the ESCAPE project. Environ Health perspect. 2014. vol. 122. P. 107-113.

12. Сухова О.В., Бородулина Е.А., Бородулина Э.В. Особенности эпидемиологической ситуации по туберкулезу в малом городе средней полосы России за 20 лет // Медицинский альманах. 2017. № 4. С. 113-116.