

С.Г. Звонкова¹, Е.Ю. Зоркальцева², С.В. Пугачева¹

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ИСХОДЫ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ ГБУЗ «Областная детская туберкулезная больница», Иркутск, Россия

² ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России, Иркутск, Россия

У 47 % детей туберкулез выявляется в фазе обратного развития. Вследствие замедленной динамики заболевания длительность химиотерапии у 75 % детей составила 240 дней. В режимах лечения учитывается лекарственная устойчивость у больного в очаге туберкулезной инфекции. В результате лечения рассасывание инфильтрации в легких наблюдается у 15 %, фиброзирование – у 26 %, формирование мелких кальцинатов – у 39 %, формирование множественных крупных кальцинатов – у 20 % детей. Причинами формирования кальцинатов является несвоевременное выявление туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез у детей, лечение туберкулеза

CLINICAL MANIFESTATIONS AND OUTCOMES OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN IN THE IRKUTSK REGION

S.G. Zvonkova¹, E.Y. Zorkaltseva², S.V. Pugacheva¹

¹ Irkutsk Regional Children's Tuberculosis Hospital, Irkutsk, Russia

² Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia

100 children were observed. Tuberculosis of intrathoracic lymph nodes was found in 79 (79,0 %) patients, complicated tuberculosis – in 29 (36,7 %) of 79 patients. The phase of reverse development of tuberculosis was detected in 47,0 % of children with TB. Due to the slow dynamics of the disease, the duration of chemotherapy in 75,0 % of children was 240 days. In the mode of treatment, drug resistance of a patient in lesion of tuberculosis infection is taken into account. As a result of treatment, resorption of infiltration in the lungs was observed in 15,0 %, fibrosis – in 26,0 %, formation of small calcifications – in 39,0 %, formation of multiple large calcifications – in 20,0 % of children. The cause of the formation of calcifications is the late detection of tuberculosis. In children with the formation of calcifications throughout the course of treatment the number of leukocytes decreased, the downward trend in the absolute number of lymphocytes to the 4th month of treatment was traced, the content of leukocytes increased to the end of primary treatment. In children without formation of calcifications the reduction of leukocytes and lymphocytes was not identified during the treatment. The decrease in the content of leukocytes and lymphocytes may explain long-term persistence of endogenous intoxication.

Key words: tuberculosis in children, treatment of tuberculosis

Наличие значительного резервуара туберкулезной инфекции отражается на уровне заболеваемости детей. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 1 млн заболевших туберкулезом – это дети в возрасте до 15 лет, что составляет 11 % от всех новых случаев заболевания. В разных странах на долю детей приходится от 3 до 25 % общего числа заболевших туберкулезом [3]. В России максимальный уровень заболеваемости детей туберкулезом был зарегистрирован в 2001 г. – 19,1 на 100 000 детского населения, медленными темпами показатель снизился до 13,2 на 100 000 детей в 2014 г.

Наиболее неблагоприятная ситуация по туберкулезу среди детей была и остается в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах [8, 9]. С конца XX в. в России стал наблюдаться неуклонный рост лекарственно-устойчивого туберкулеза [1], в ближайшие 2–3 года ожидается преобладание лекарственно-устойчивого туберкулеза в структуре «бациллярного ядра» [6]. По данным разных авторов, от 22,4 % до 75,8 % детей и подростков, заболевших туберкулезом, имеют контакт с больным туберкулезом, а более половины из них – с бактериовыделителем [2]. В настоящее время на территории РФ регистрируется неуклонный рост удельного веса туберкулеза с

множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, что создает предпосылки для заражения и заболевания детей МЛУ-туберкулезом [4, 5, 7].

Изучение клинических проявлений туберкулеза и эффективности лечения в сложившихся условиях является актуальной проблемой для совершенствования подходов к выбору режимов химиотерапии у детей.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Охарактеризовать клинические проявления, эффективность лечения и исходы туберкулеза у детей в Иркутской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 100 больных туберкулезом детей в возрасте от 0 до 14 лет, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Областная детская туберкулезная больница» в 2011–2012 гг. Обследование включало в себя комплекс общеклинических исследований, микробиологические исследования (прямая микроскопия мокроты, посев мокроты на питательные среды Левенштейна – Йенсена и Финна II), рентгено-томографические исследования и определение противотуберкулезных антител (ПТАТ) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с ви-

зуальным учётом результатов. Оценка результатов проводилась следующим образом: отрицательный, сомнительный и положительный результаты. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Биостатистика» (BIOSTAT) и Statistica 6.0. Использовали критерии χ^2 , t-критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая структура туберкулеза: туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов – 79 (79,0 %) случаев; первичный туберкулёзный комплекс – 5 (5,0 %) случаев; туберкулёзный плеврит – 3 (3,0 %) случая; туберкулёз внелёгочных локализаций – 3 (3,0 %) случая; генерализованный туберкулёз – 5 (5,0 %); очаговый туберкулёз – 2 (2,0 %); инфильтративный туберкулёз – 3 (3,0 %) случая. Из 79 детей с туберкулёзом внутригрудных лимфатических узлов у 42 человек (53,2 %) процесс был односторонним и, соответственно, у 37 (46,8 %) – двусторонним. Осложнённое течение (бронхолегочное поражение) было отмечено у 29 человек (36,7 %).

Процесс в фазе инфильтрации был выявлен у 39 (39,0 %) пациентов, процесс в фазе рассасывания и уплотнения – у 32 (32,0 %). При этом у части детей туберкулез выявлялся всё же совершенно несвоевременно, при наличии уплотнения и начала кальцинации (15 (15,0 %) человек), а также при хронически текущем первичном туберкулёзе (14 (14,0 %) человек).

Следует отметить, что несвоевременное выявление туберкулёза, характеризующееся наличием осложнений, значительной распространённостью процесса, одинаково часто имело место как в препубертатном и подростковом возрасте, так и у детей младшего возраста (40,0 % и 34,0 % соответственно; $p > 0,05$).

Дети получали комплексное лечение с использованием режимов химиотерапии (РХТ) в соответствии с действующим в этот период времени Приказом № 109 МЗ РФ от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации». Выбор РХТ, решение о продлении интенсивной фазы лечения или переходе к фазе продолжения основного курса лечения осуществлялись по решению центральной врачебной комиссии (ЦВКК) и основывались на распространённости процесса, наличии осложнений. Также учитывалась лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) у взрослого больного в очаге инфекции в тех случаях, когда заболевший ребёнок был из контакта. В лечении больных туберкулёзом детей были использованы следующие РХТ: у 89 (89,0 %) детей – I РХТ, у 5 (5,0 %) – II РХТ, у 5 (5,0 %) – III РХТ, у 1 (1,0 %) – IV РХТ.

Средняя продолжительность интенсивной фазы РХТ составила $98,9 \pm 0,5$ доз. У 19 (19,0 %) обследованных детей длительность интенсивной фазы составила 60 доз, у 42 (42,0 %) – 90 доз, у 39 (39,0 %) – 120 доз. Несмотря на отсутствие осложнений, более чем у половины детей интенсивную фазу химиотерапии приходилось увеличивать до 90–120 доз вследствие замедленной инволюции туберкулезного процесса.

Как правило, это были дети из бактериального контакта с лекарственно-устойчивым туберкулёзом или при отсутствии сведений о лекарственной устойчивости источника заражения, но в процессе терапии эти сведения были получены и, учитывая замедленную динамику процесса, через ЦВКК длительность интенсивной фазы была увеличена, и в некоторых случаях была проведена коррекция режима химиотерапии.

Следует отметить тенденцию к увеличению длительности интенсивной фазы лечения у детей старших возрастных группы, тогда как у детей раннего возраста (1–3 года) достаточно быстро удавалось достичь положительной динамики (табл. 1). В целом у 75 (75,0 %) детей длительность основного курса лечения составила 240 дней (доз) и более.

Таблица 1
Длительность интенсивной фазы лечения у больных разных возрастных групп

Возрастная группа	Длительность интенсивной фазы лечения			Всего	
	60 доз	90 доз	≥ 120 доз		
1–3 года	n	5	4	3	12
	%	41,5	33,5	25,0	100,0
4–7 лет	n	5	17	17	39
	%	12,8	43,6	43,6	100,0
8–11 лет	n	7	16	11	34
	%	23,0	47,0	30,0	100,0
12–15 лет	n	2	5	8	15
	%	15,0	33,0	52,0	100,0
Всего		19	42	39	100

Примечание. $p > 0,05$; t-критерий Стьюдента.

В результате проведенного лечения подавляющее большинство детей (84 (84,0 %) человека) прибавили в весе. Положительная рентгенологическая динамика к окончанию основного курса лечения в виде полного рассасывания инфильтрации наблюдалась у 15,0 % детей, в виде частичного рассасывания и фиброизирования – у 26,0 %. Исход в виде формирования единичных мелких кальцинатов составил отмечен в 39,0 % случаев, в виде множественных крупных кальцинатов – у 20,0 % детей.

Полного рассасывания изменений чаще удавалось достичь у детей со выявленными «свежими» процессами в фазе инфильтрации (8 из 19 человек (42 %)), по сравнению с группой детей с туберкулёзом, выявленным в фазе уплотнения или начала кальцинации (1 из 39 человек (2,5 %); $p < 0,05$; χ^2 -критерий). Остаточные изменения в корнях и лёгочной ткани в виде кальцинатов сопровождалась длительно сохраняющимися симптомами интоксикации.

Для оценки активности туберкулезного процесса определяли содержание ПТАТ методом ИФА. ПТАТ были определены у 63 детей, группой сравнения служили 35 детей, инфицированных туберкулёзом в течение 2 лет и более без признаков локального туберкулёза. У 50,8 % больных туберкулёзом детей выявлялись ПТАТ, тогда как в группе сравнения

только – у 8 (22,9 %), причём у всех – в низком титре ($p < 0,05$; t-критерий Стьюдента).

Общее число лейкоцитов у больных туберкулёзом детей в начале лечения составило $5,51 \pm 0,016 \times 10^9$ клеток/л, через 4 месяца от начала лечения количество лейкоцитов снизилось до $4,86 \pm 0,012 \times 10^9$ клеток/л ($p < 0,001$; t-критерий Стьюдента), к концу лечения количество лейкоцитов у детей также оставалось сниженным, в сравнении с их содержанием в начале лечения – $5,02 \pm 0,012 \times 10^9$ клеток/л ($p < 0,001$; t-критерий Стьюдента).

Среднее количество лимфоцитов у обследованных детей имело аналогичную тенденцию: в начале лечения показатель составил $2,27 \pm 0,083 \times 10^9$ клеток/л, через 4 месяца он снизился до $2,05 \pm 0,08 \times 10^9$ клеток/л ($p = 0,01$; t-критерий Стьюдента) и к концу лечения также оставался сниженным – $2,11 \pm 0,08 \times 10^9$ клеток/л ($p = 0,03$; t-критерий Стьюдента).

Выделили две группы: первую составляли дети с рентгенологической динамикой без формирования кальцинатов (41 ребёнок), вторую – дети, у которых рентгенологическая динамика была в виде формирования кальцинатов (59 человек).

Далее мы использовали критерий Вилкоксона, поскольку при подсчете средних величин индивидуальные особенности не могут быть учтены. Выявлено, что у второй группы на протяжении всего курса лечения количество лейкоцитов было снижено. У этих детей сохранялась тенденция к снижению абсолютного количества лимфоцитов к 4-му месяцу лечения, и лишь к окончанию основного курса лечения их содержание повышалось. В первой группе детей не выявлено статистически значимых различий в содержании лейкоцитов и лимфоцитов на протяжении всего основного курса лечения. Снижение содержания лейкоцитов и лимфоцитов в процессе лечения больных туберкулёзом детей можно объяснить длительно сохраняющейся эндогенной интоксикацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туберкулез у детей в Иркутской области часто выявляется в фазе обратного развития (47,0 %) и в виде хронически текущих форм (14,0 %). У 36,7 % детей с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов имеются осложнения. Несвоевременное выявление туберкулёза, характеризующееся наличием осложнений и значительной распространённостью процесса, способствует излечению с формированием необратимых изменений в лёгких в виде единичных мелких кальцинатов (у 39,0 % детей) и остаточных изменений в виде множественных распространённых кальцинатов (у 20,0 % детей). Длительно сохраняющийся интоксикационный синдром и замедленная динамика туберкулезного процесса в легких требуют пролонгации интенсивной фазы основного курса лечения до 90 либо 120 доз.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Авдентова В.Б., Белиловский Е.М., Борисов С.Е. Факторы, оказывающие влияние на окончательные результаты лечения больных туберкулёзом легких

// Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. – № 4. – С. 16–17.

Avdentova VB, Belilovskiy EM, Borisov SE (2011). Factors influencing the final results of treatment of patients with pulmonary tuberculosis [Faktory, оказывающие влияние на окончательные результаты лечения больных туберкулёзом легких]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*, (4), 16-17.

2. Аксёнова В.А. Туберкулёз у детей и подростков в России к началу XX века // Мед. альянс. – 2013. – № 1. – С. 46–49.

Aksenova VA (2013). Tuberculosis in children and adolescents in Russia by the beginning of XX century [Tuberkulez u detey i podrostkov v Rossii k nachalu XX veka]. *Med. al'yans*, (1), 46-49.

3. Аксёнова В.А., Клевно Н.И., Кавтарашвили С.М. Очаг туберкулёзной инфекции и его значение в развитии туберкулёза у детей // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 1. – С. 19–24.

Aksenova VA, Klevno NI, Kavtarashvili SM (2015). Site of tuberculous infection and its significance in the development of tuberculosis in children [Ochag tuberkuleznoy infektsii i ego znachenie v razvitiy tuberkuleza u detey]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*, (1), 19-24.

4. Батыршина Я.Р., Петренко Т.И. Факторы, ассоциированные с приобретенной устойчивостью *Mycobacterium Tuberculosis* к фторхинолонам в Новосибирской области // Туберкулёз и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 26–34.

Batyrshina YR, Petrenko TI (2014). Factors associated with acquired resistance of *Mycobacterium Tuberculosis* to fluoroquinolones in the Novosibirsk region [Faktory, assotsiirovannyye s priobretennoy ustoychivost'yu *Mycobacterium Tuberculosis* k ftorkhinolonam v Novosibirskoy oblasti]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*, (5), 26-34.

5. Белостоцкий А.В., Касаева Т.Ч., Кузьмина Н.В., Немидова Н.В. Проблема приверженности больных туберкулёзом к лечению // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 4. – С. 4–8.

Belostotskiy AV, Kasaeva TC, Kuzmina NV, Nemidova NV (2015). The adherence of TB-patients to treatment [Problema priverzhennosti bol'nykh tuberkulezom k lecheniyu]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*, (4), 4-8.

6. Галкин В.Б. Дефекты статистического учёта больных туберкулёзом с множественной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 20–25.

Galkin VB (2015). Defects of statistical records of TB-patients with multidrug-resistant pathogen [Defekty statisticheskogo ucheta bol'nykh tuberkulezom s mnozhestvennoy ustoychivost'yu vzbuditelya]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*, (2), 20-25.

7. Казенный Б.Я., Немцова Е.С., Кирьянова Е.В. Лабораторная диагностика туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Орловской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 1. – С. 7–13.

Kazennyi BY, Nemtsova ES, Kiryanova EV (2014). Laboratory diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis pathogen in the Oryol Region [Laboratornaya diagnostika tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychi-

vost'yu vzbuditelya v Orlovskoy oblasti]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*, (1), 7-13.

8. Кошчев М.Е., Галимов С.А., Зоркальцева Е.Ю., Астафьев В.А., Савилов Е.Д. Эпидемиология туберкулеза в Иркутской области // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – Т. 78, № 2. – С. 138–142.

Koshcheev ME, Galimov SA, Zorkaltseva EY, Astafjev VA, Savilov ED (2011). Epidemiology of tuberculosis in the Irkutsk region [Epidemiologiya tuberkuleza v Irkutskoy oblasti]. *Byul. VSNTs SO RAMN*, (2), 138-142.

9. Краснов В.А., Ревякина О.В., Свистельник А.В. Некоторые особенности эпидемической ситуации

по туберкулёзу в Сибири и на Дальнем Востоке // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулёзом: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 21–23 окт., 2010). – СПб., 2010. – С. 45–46.

Krasnov VA, Revyakina OV, Svistelnik AV (2010). Some features of the epidemic TB situation in Siberia and the Far East [Nekotorye osobennosti epidemicheskoy situatsii po tuberkulezu v Sibiri i na Dal'nem Vostoke]. *Sovershenstvovanie meditsinskoj pomoshchi bol'nym tuberkulezom: Materialy Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem (Sankt-Peterburg, 21–23 okt., 2010)*, 45-46.

Сведения об авторах

Information about the authors

Звонкова Светлана Геннадьевна – врач-фтизиатр ГБУЗ «Областная детская туберкулезная больница» (664007, г. Иркутск, ул. Жигулевская, 4; e-mail: odtb@list.ru)

Zvonkova Svetlana Gennadjevna – phthisiologist of Irkutsk Regional Children's Tuberculosis Hospital (664007, Irkutsk, ul. Zhigulevskaya, 4; e-mail: odtb@list.ru)

Зоркальцева Елена Юльевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (664079, г. Иркутск, м/н Юбилейный, 100; e-mail: zorkaltsewa@mail.ru)

Zorkaltseva Elena Yurievna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Tuberculosis of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (664079, Irkutsk, Yubileinyi, 100; e-mail: zorkaltsewa@mail.ru)

Пугачева Светлана Витальевна – главный врач ГБУЗ «Областная детская туберкулезная больница»

Pugacheva Svetlana Vitalyevna – Head Physician of Irkutsk Regional Children's Tuberculosis Hospital