

# Бронхообструктивный синдром у детей при первичном инфицировании микобактериями туберкулеза

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

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ярославль, Россия

Цель — изучение влияния первичного инфицирования микобактериями туберкулеза на возникновение синдрома бронхиальной обструкции у детей.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование первичной медицинской документации 60 детей в возрасте от 2 до 6 лет за период с 2016 по 2018 гг., с диагнозами острый обструктивный бронхит (БОС) и острая респираторная инфекция (ОРВИ). Пациенты были разделены на 2 группы: I группа — 30 человек — дети с БОС в анамнезе, II группа — 30 человек — дети с ОРВИ в анамнезе без БОС (контрольная группа). Изучена эффективность вакцинации БЦЖ-М, динамика реакций на пробу Манту с 2 ТЕ, контакты с больными туберкулезом, аллергологический анамнез, характер вскармливания и аллергизирующие факторы в быту. Проведена статистическая обработка данных при помощи программы NanoStat 1,6. Критическим уровнем статистической значимости принят  $p < 0,05$ .

Результаты. Установлено, что раннее инфицирование микобактериями туберкулеза (МБТ) детей в возрасте до 4 лет имеет прямую корреляцию с высоким риском возникновения БОС. При этом БОС возникал в отсутствие локального туберкулеза, что при первичном инфицировании МБТ может рассматриваться как параспецифическая реакция.

Выводы. Наблюдаемая взаимосвязь двух явлений определяет необходимость обследовать детей раннего возраста с БОС на предмет инфицирования МБТ.

**Ключевые слова:** бронхообструктивный синдром у детей, инфицирование микобактериями туберкулеза

## Bronchial obstructive syndrome in primary infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children

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

Yaroslavl state medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

Purpose. The aim is to study the influence of primary *Mycobacterium tuberculosis* infection on the occurrence of bronchial obstruction syndrome in children.

Materials and methods. A retrospective study of primary medical records of 60 children aged 2 to 6 years for the period from 2016 to 2018, with diagnoses of acute obstructive bronchitis and acute respiratory infection. The patients were divided into 2 groups: group I — 30 children with bronchial obstruction syndrome, II group — 30 people — children with common cold without bronchial obstruction syndrome (control group). We studied the dynamics of reactions to the Mantoux test with 2 TE, contacts with tuberculosis patients, the effectiveness of Vaccinum tuberculosis (BCG-M) vaccination, allergological history, the nature of feeding and allergizing factors in everyday life. Data processing was performed using the NanoStat 1.6 program. The critical level of statistical significance was assumed to be  $p < 0.05$ .

Results. It was found that primary *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) infection in children under 4 years has a direct correlation with a high risk of bronchial obstruction syndrome. At the same time, bronchial obstruction syndrome occurred in the absence of local tuberculosis, which can be considered as a paraspecific reaction in the case of primary MBT infection.

Conclusions. The observed relationship between the two phenomena determines the need to examine young children with bronchial obstruction syndrome for MBT infection.

**Keywords:** bronchial obstructive syndrome, primary infection with *Mycobacterium tuberculosis*

**Для цитирования:** А. Л. Салова, О. Г. Челнокова, Л. И. Мозжухина, Т. А. Когут. Бронхообструктивный синдром у детей при первичном инфицировании микобактериями туберкулеза. Детские инфекции. 2020; 19(4):34-37. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-34-37

**For citation:** A. L. Salova, O. G. Chelnokova, L. I. Mozhukhina, T. A. Kogut. Bronchial obstructive syndrome in primary infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2020; 19(4):34-37. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-34-37

**Контактная информация:** Салова Александра Леонидовна (Alexandra 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; orcid.org/0000-0001-7315-3831

Бронхообструктивный синдром (синдром бронхиальной обструкции, БОС) — актуальная проблема в детской практике, так как находится на одной из лидирующих позиций в структуре заболеваний органов дыхания у детей [1]. По данным отечественных и зарубежных ученых, распространенность синдрома бронхиальной обструкции колеблется от 2,1% до 40,0% у детей первых 6 лет жизни [1, 2]. Согласно национальной программе по бронхиальной астме, БОС отмечается у каждого четвертого ребенка в возрасте до 6 лет, и у половины этих детей принимает рецидивирующее течение [3]. БОС не является самостоятельным заболеванием, а представляет собой симптомокомплекс, характеризующийся удлинением выдоха, появлением шумного дыхания, приступами удушья, участием

вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, малопродуктивным кашлем [1, 2]. Выделяют ряд факторов, которые могут способствовать возникновению БОС: анатомо-физиологические особенности, факторы преморбидного фона — аллергологический анамнез, перинатальная патология, рахит, белково-энергетическая недостаточность (БЭН), искусственное вскармливание, неблагоприятная экологическая обстановка и пассивное курение [1, 2]. БОС разнообразен по своей сути, и может быть проявлением различных заболеваний. К этиологическим факторам риска БОС относят различные вирусы, реже бактерии и вирусно-бактериальные ассоциации [1, 2, 4]. Развитие БОС на фоне острых респираторных инфекций (ОРИ) может маски-

ровать проявление основного заболевания. Одним из таких примеров является бронхиальная астма (БА) [4].

Одним из этиологических факторов БОС является туберкулезная инфекция. У больных туберкулезом отечественные ученые отмечают большую роль обструкции мелких бронхов [5]. При разных клинических формах туберкулеза выявлены различные варианты вентиляционных нарушений. На сегодняшний день сформировалось понимание неоднородности причин БОС у больных туберкулезом [6]. Выделяют три формы БОС: 1) паратуберкулезный — предшествующая туберкулезу БОС (21% случаев); 2) метатуберкулезный, развивающийся при длительном хроническом течении туберкулеза (76% случаев); 3) посттуберкулезный, возникающий после перенесенного туберкулеза на фоне остаточных посттуберкулезных изменений [5, 6]. Для инфильтративного туберкулеза более характерны легкие обструктивные нарушения, тогда как для фиброзно-кавернозного туберкулеза — тяжелые сочетанные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) [5, 6]. Есть данные о влиянии первичного инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) на обструкцию верхних дыхательных путей [7]. Однако в литературе не нашло отражение влияние туберкулезной инфекции в виде первичного инфицирования МБТ без развития туберкулеза на возникновение БОС.

**Цель** исследования: изучить влияние первичного инфицирования МБТ на возникновение БОС у детей.

### Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование первичной медицинской документации (амбулаторные карты детской поликлиники города Ярославля и карты обследования детского противотуберкулезного диспансера) 60 детей за период с 2016 по 2018 гг., обратившихся за медицинской помощью с диагнозами острый обструктивный бронхит и острая респираторная инфекция (ОРВИ). В исследование вошли дети в возрасте от 2 до 6 лет. Средний возраст детей составил  $4,2 \pm 1,5$  лет. По гендерному признаку кардинальных отличий отмечено не было: мальчиков — 33 ребенка (55%), на долю девочек пришлось 27 детей (45%). Для проведения статистического и клиничко-анамнестического анализа пациенты были разделены на 2 группы: I группа — 30 человек — дети с БОС в анамнезе, II группа — 30 человек — дети с ОРВИ в анамнезе без БОС (контрольная группа). Изучена эффективность вакцинации БЦЖ-М, контакты с больными туберкулезом, аллергологический анамнез, характер вскармливания и аллергизирующие факторы в быту. Инфицирование МБТ выявлялось по данным динамики туберкулиновой чувствительности по реакции на пробу Манту с 2 ТЕ, 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. М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. 36 с.). Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена 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

При изучении аллергологического анамнеза было отмечено, что в обеих группах практически у всех детей отмечались аллергические реакции на первом году жизни в виде реакций пищевой непереносимости (в I группе — у 90,0% детей, в группе контроля (II) — у 86,6%) ( $p > 0,05$ ). Диагноз «бронхиальная астма» был установлен у 3 детей I группы — 5,0%, в то время как в группе контроля таких детей не было ( $p < 0,05$ ). Изучая характер вскармливания, выявлено, что дети из I и II групп находились преимущественно на естественном вскармливании до 6 месяцев в 96,6% и 93,3% наблюдений. Среди аллергизирующих факторов в быту было рассмотрено «пассивное» курение и наличие домашних животных. Большая часть семей из I и II групп проживали вместе с домашними животными (кошки и собаки) — в 53,3% и 60,0% соответственно ( $p > 0,05$ ). «Пассивное» курение как фактор риска отмечалось в 1,3 раза чаще в группе контроля по сравнению с группой с БОС в анамнезе (I — 33,3% и II — 46,6%) ( $p > 0,05$ ). Таким образом, у детей обеих групп были выявлены сходные неспецифические факторы риска по развитию БОС («пассивное курение», наличие домашних животных, характер вскармливания, реакция пищевой непереносимости на первом году жизни), которые не имели статистически достоверной разницы между группами.

При изучении эффективности вакцинации БЦЖ-М отмечено, что вакцинация была эффективной с размером рубчика от 4 до 9 мм у 66,6% детей I группы и у 96,6% детей из II группы ( $p < 0,05$ ). Отказы от вакцинации наблюдались в группе детей с БОС в 6,6% случаев, в группе контроля в 2 раза реже, в 3,3% случаев. Полученные данные свидетельствуют о том, что дети из I группы имели менее напряженный поствакцинальный иммунитет по сравнению с детьми из группы контроля.

Первичное инфицирование МБТ у 83,3% детей с БОС происходило в возрасте до 4 лет ( $p < 0,05$ ), что в 6 раз чаще по сравнению с контрольной группой, в которой инфицирование происходило в возрасте старше 5 лет. Необходимо отметить, что регулярность туберкулинодиагностики в виде ежегодной постановки пробы Манту с 2 ТЕ после установления диагноза первичного инфицирования МБТ в I группе составила 10%, что в 8,6 раз реже по сравнению с группой контроля (86% —

**Таблица 1.** Варианты первичного инфицирования МБТ по данным туберкулиновых проб Манту с 2 ТЕ у детей с БОС и детей с ОРВИ  
**Table 1.** Variants of primary MBT infection according to Mantoux tuberculin tests with 2 TE in children with bronchial obstruction syndrome and common cold

Вариант инфицирования МБТ MBT infection option	I группа — дети с БОС Group I — children with obstruction syndrome n = 30		II группа — дети с ОРВИ без БОС (контроль) Group II — children with common cold without obstruction syndrome (control) n = 30	
	%	N	%	N
1. Стабилизация проб на уровне средней чувствительности к туберкулину/ Stabilization of samples at the level of average sensitivity to tuberculin	40,0	12	66,6	20
2. Классический «вираж» с появлением положительной пробы после отрицательной или сомнительной/ Classic «bend» with the appearance of a positive test after a negative or doubtful	23,3	7	26,6	8
3. Увеличение пробы на 6 мм и более на фоне поствакцинальной аллергии/ Increase the sample by 6 mm or more against the background post-vaccination allergy	36,7	19	6,8	2

26 детей). Причиной нерегулярной туберкулинодиагностики служили частые ОРВИ с рецидивирующим БОС. Варианты изменения туберкулиновых проб при первичном инфицировании отражены в таблице 1.

У детей из I группы с БОС при первичном инфицировании МБТ достоверно чаще наблюдалось повышение чувствительности к туберкулину, что свидетельствует о большей сенсибилизации организма МБТ. У детей из контрольной II группы наблюдалась меньшая сенсибилизация организма МБТ по регистрируемым стабильным реакциям на пробу Манту. Средний размер папулы при инфицировании МБТ у детей из I группы составил  $14 \pm 2$  мм, у детей из II группы составил  $11 \pm 1$  мм ( $p < 0,05$ ).

При оценке размеров реакции на пробу Манту с 2 ТЕ в год возникновения первого эпизода БОС выявлено, что папула была средней интенсивности (10–11 мм) у 13,3% детей, слабоположительная (5–9 мм) у 26,6% детей, выраженная (12–15 мм) у 20% детей, гиперергические реакции наблюдались у 40% детей. Полученные данные подтверждают преобладание высокой сенсибилизации организма к МБТ у 60% детей в период первого эпизода БОС.

В ходе исследования было отмечено, что возраст развития первого эпизода БОС у детей в 90,0% случаев совпадал с первичным инфицированием МБТ.

Контакты с больными туберкулезом были выявлены у 26,6% детей из I группы, что в 4 раза чаще, чем у детей из II группы, в которой контакты установлены у 6,6% детей. При анализе видов контактов было выявлено, что дети с БОС имели следующие контакты: семейные МБТ+ (37,5%), родственные МБТ+ (12,5%),

производственные МБТ+ (25%), и территориальные МБТ+ (25%). У детей из II группы установлены только территориальные контакты с больными туберкулезом МБТ+.

У 100% детей I группы все эпизоды БОС отмечались в виде легкого течения и купировались применением ипратропия бромида. Примечательно, что у 95% детей этой группы эпизоды бронхиальной обструкции больше не отмечались через 1–1,5 года от момента первичного инфицирования МБТ. Проспективное наблюдение за детьми в течение 1,5–3 лет показало, что ни у одного ребенка не развился локальный туберкулез, что позволяет предположить параспецифическую природу бронхообструктивного синдрома при раннем инфицировании детей МБТ, как один из возможных факторов БОС.

Наши наблюдения подтверждает следующий **клинический пример**.

Ребенок А., 17 лет, на диспансерном наблюдении у аллерголога состоит в течение 14 лет с диагнозом: Бронхиальная астма, интермиттирующая, контролируемая. Ребенок от 1 беременности, протекавшей без особенностей. Роды срочные, по шкале Апгар — 8/9 баллов. Масса при рождении 3400 г, длина 51 см. Привита в род. доме вакциной БЦЖ. Аллергологический анамнез не отягощен. Росла и развивалась соответственно возрасту. Прививки по календарю. Рубчик после вакцинации БЦЖ в 1 год — 3 мм. Динамика реакций на пробу Манту: 1 год — 8 мм, 2 года — 6 мм, 3 года — 13 мм, 5 лет — 10 мм, 6 лет — 8 мм, 7 лет — 9 мм. Начиная с возраста 3 лет у ребенка возникали частые обструктивные бронхиты легкого течения до 9—

10 раз в год в течение двух лет, которые купировались применением ипратропия бромид в возрастной дозировке. В возрасте 3 лет был выставлен диагноз: Бронхиальная астма. В 3 года девочка была направлена к фтизиатру по поводу «виража» туберкулиновых проб, где была обследована и выставлен диагноз: Инфицирование МБТ. Химиопрофилактика ребенку не проводилась. Локальных форм туберкулеза обнаружено не было. Начиная с возраста 5 лет и по настоящий день, у ребенка не отмечалось эпизодов бронхиальной обструкции, при этом ребенок не принимал никакой базисной терапии по поводу БА.

Данный клинический пример с прекращением эпизодов БОС после завершения инфицирования МБТ позволяет предположить параспецифическую природу бронхообструктивного синдрома («Бронхиальной астмы») при раннем инфицировании МБТ девочки в возрасте 3 лет.

### Заключение

При сходных факторах риска по развитию БОС у детей, таких, как характер вскармливания, наличие аллергизирующих факторов и аллергологического анамнеза, наблюдалась взаимосвязь первичного инфицирования МБТ и бронхообструктивного синдрома как параспецифической реакции. У детей с БОС, по сравнению с детьми с ОРВИ, достоверно отмечалась в 2 раза ниже эффективность вакцинации БЦЖ-М ( $p < 0,05$ ), инфицирование МБТ на этом фоне происходило в 83,3% случаев в возрасте до 4 лет, при этом наблюдалась большая сенсibilизация МБТ с достоверно большим размером папулы при оценке реакции на пробу Манту с 2 ТЕ. Интересен факт совпадения периода инфицирования МБТ и первого эпизода БОС, а также прекращения БОС через 1–1,5 года. Пациенты из контрольной группы с ОРВИ, протекающими без БОС, тоже были инфицированы МБТ, но инфицирование у них протекало в более благоприятных условиях: на фоне поствакцинальной аллергии, на более низких цифрах чувствительности к туберкулину, по стабилизации проб.

Таким образом, в ходе исследования выявлено, что раннее инфицирование МБТ в возрасте до 4 лет коррелирует с высоким риском возникновения БОС. При этом БОС в отсутствие локального туберкулеза, при первичном инфицировании МБТ, может рассматриваться как параспецифическая реакция. Результаты исследования показали необходимость обследования детей раннего возраста с БОС на предмет инфицирования МБТ.

### Литература/References:

1. Зайцева С.В., Муртазаева О.А. Синдром бронхиальной обструкции у детей. Трудный пациент. 2012; 2–3(10): 34–37.

- [Zaitseva S.V., Murtazaeva O.A. Syndrome of bronchial obstruction in children. *Trudnyy Patsiyent=Difficult Patient*. 2012; 2–3(10): 34–37. (In Russ.)]
2. Котлуков В.К., Блохин Б.М., Румянцев А.Г., Делягин В.М., Мельникова М.А. Синдром бронхиальной обструкции у детей раннего возраста с респираторными инфекциями различной этиологии: особенности клинических проявлений и иммунного ответа. Педиатрия. 2006; 3:14–21. [Kotlukov V.K., Blokhin B.M., Romyantsev A.G., Delyagin V.M., Melnikova M.A. Syndrome of bronchial obstruction in young children with respiratory infections of various etiologies: features of clinical manifestations and immune response. *Pediatriya=Pediatrics*. 2006; 3:14–21. (In Russ.)]
  3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 2017:159. [National program «Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention». 2017: 159. (In Russ.)]
  4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). WHO, updated 2019.
  5. Визель А.А., Алексеев А.П., Шмелев Е.И., Яушев М.Ф., Визель И.Ю. Бронхообструктивный синдром у больных туберкулезом легких: аналитический обзор литературы. Практическая пульмонология. 2018; 1: 33–42. [Vizel A.A., Alekseev A.P., Shmelev E.I., Yaushev M.F., Vizel I.Yu. Broncho-obstructive syndrome in patients with pulmonary tuberculosis: an analytical review of the literature. *Prakticheskaya Pul'monologiya=Practical pulmonology*. 2018; 1: 33–42. (In Russ.)]
  6. Шмелев Е.И., Кукулина Г.М. Коррекция бронхообструктивного синдрома у больных туберкулезом легких. Медицинский совет. 2013; 3: 20–24. [Shmelev E.I., Kuklina G.M. Correction of broncho-obstructive syndrome in patients with pulmonary tuberculosis. *Meditsinskiy Sovet=Medical Advice*. 2013; 3: 20–24. (In Russ.)]
  7. Салова А.Л., Челнокова О.Г., Мозжухина Л.И. Дети с повторными эпизодами крупа — группа высокого риска по туберкулезу. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2019; 3: 40–48. [Salova A. L., Chelnokova O. G., Mozhzhukhina L. I. Children with repeated episodes of croup are a high-risk group for tuberculosis. *Vestnik Tsentral'nogo Nauchno-issledovatel'skogo Instituta Tuberkuleza=Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis*. 2019; 3: 40–48. (In Russ.)]

#### Информация о соавторах:

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

**Мозжухина Лидия Ивановна (L. Mozhzhukhina, MD)**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль, Россия; mli1612@mail.ru; orcid.org/0000-0003-2153-8662

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

Статья поступила 08.09.2020

**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.