

## Летальные случаи туберкулеза у детей: клинико-эпидемиологические данные

Кобелева Я.М., зав. отделением детской патологии ГБУЗ СО «СОПАБ», г. Екатеринбург; Гринберг Л.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург; Чугаев Ю.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург; Камаева Н.Г., к.м.н., ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

### Cases of Tuberculosis with Lethal Outcome among Children: Clinical Epidemiological Data

Kobeleva Ya.M., Grinberg L.M., Chugaev U.P., Kamaeva N.G.

#### Резюме

Приведен сравнительный клинико-эпидемиологический анализ 54 случаев смерти детей больных туберкулезом в г. Екатеринбурге и Свердловской области за период с 1977 по 2010 гг. Цель исследования: выявить эпидемиологические, социальные, клинические, иммунологические особенности у умерших от туберкулеза детей. Среди умерших преобладали недоношенные дети, находившиеся на искусственном вскармливании, мальчики от 1 до 3 лет, не качественно вакцинированные или не привитые против туберкулеза, из асоциальных семей, имеющие ранний и длительный контакт с бактериовыделителями. Показано, что в большинстве летальных случаев туберкулеза дети не получали адекватного лечения из-за поздней диагностики специфического процесса, что в части случаев было обусловлено полиморфностью клинической картины, быстрой генерализацией процесса с развитием менингоэнцефалита. У 4 детей с первичными иммунодефицитами причиной смерти явилась генерализованная БЦЖ-инфекция.

**Ключевые слова:** туберкулез у детей, аутопсии, БЦЖ-инфекция

#### Summary

There is the comparative clinical epidemiological analysis of 54 cases of death of children with tuberculosis in Yekaterinburg and Sverdlovskaya oblast from 1977 to 2010. The aim of the research is to reveal epidemiological, social, clinical and immunological features of the children died of tuberculosis. The most of dead are prematurely born children who get artificial feeding; boys at the age of 1 – 3 injected with off-graded vaccine or not injected BCG at all; children from asocial families who have early and long-time contact with people discharging bacteria. The research shows that in the most cases with lethal outcome children didn't get proper treatment because of late diagnostics of a specific process; in some of the cases it was caused with polymorphic clinical finding, quick generalization of the process and progress of meningoencephalitis. The reason of death of 4 of the children with primary immunodeficiency is generalized BCG disease.

**Key words:** tuberculosis among children, autopsies, BCG disease

#### Введение

В России в новых социально-экономических условиях отмечается устойчивая тенденция ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу [1]. В ряде публикаций современная ситуация характеризуется как эпидемия туберкулеза [1,2]. С точки зрения учения об изменчивости болезней настоящий феномен расценивается как

негативная фаза патоморфоза туберкулеза [3], хотя была высказана точка зрения о реверсии заболевания [4], т.е. возвращении к старым формам доантибактериального периода.

Рост заболеваемости и смертности взрослого населения от не диагностированных форм туберкулеза в нетуберкулезных стационарах и вне лечебных учреждений [5] дает основание ожидать подъема заболеваемости детей первичным туберкулезом, а также роста показателя смертности. Следует подчеркнуть, что детская смертность от туберкулеза это один из основных показателей социального и эпидемиологического неблагополучия.

Несмотря на определенные успехи в ранней диагностике и лечении туберкулеза у детей, имеют место случаи летального исхода туберкулеза преимущественно среди

Ответственный за ведение переписки -  
Кобелева Ярослава Михайловна,  
620140, г. Екатеринбург, ул. Громова, д. 24, кв. 35.  
Тел. раб. 8(343)240-43-93,  
тел. моб. 8-922-60-18-054  
E-mail yakobeleva@ya.ru

детей раннего возраста [6]. При этом туберкулез в различных возрастных категориях имеет свои определенные особенности [7]. Параллельно развивающаяся в настоящее время эпидемия ВИЧ-инфекции привела к появлению первых случаев первичного туберкулеза у детей, инфицированных ВИЧ внутриутробно. Следует ожидать увеличения числа таких наблюдений.

В современной литературе, на наш взгляд, проблема патологической анатомии туберкулеза у детей освещена недостаточно. Морфология данного заболевания описана по материалам аутопсий 30-50-х годов в классических работах «доантибактериального» периода [8, 9, 10]. В последние десятилетия есть лишь немногочисленные публикации единичных наблюдений летальных случаев первичного туберкулеза у детей [6].

Особенности течения и морфологии туберкулеза у детей с врожденными иммунодефицитами почти не нашли отражения в литературе [11]. Следует подчеркнуть актуальность и неоднозначность проблемы вакцинации БЦЖ у детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, последствием которой может быть развитие генерализованной БЦЖ-инфекции [12].

**Цель исследования:** изучить летальные случаи туберкулеза у детей в Екатеринбурге и Свердловской области за период с 1977 по 2010 год и выявить эпидемиологические, клинические и патологоанатомические особенности. В данной публикации представлены преимущественно клинико-эпидемиологические данные.

## Материалы и методы

Проведено ретро- и проспективное исследование материалов аутопсий 54 детей. Проанализированы истории болезней детей, умерших в стационарах города Екатеринбурга (детское отделение областного противотуберкулезного диспансера, детская инфекционная больница №4, детская городская больница №9, детское инфекционное отделение городской больницы №40, областная детская клиническая больница №1) и амбулаторные карты детей, умерших на дому. Также проведен анализ протоколов вскрытий, реэкспертиза архивных гистологических препаратов, в части случаев с дорезкой материала из

парафиновых блоков патологоанатомических отделений: ЦПАО СО ПТД (зав. – д.м.н., проф. Л.М. Гринберг), где в обязательном порядке проводятся консультации всего аутопсийного материала от детей, подозрительного на туберкулез; патологоанатомического отделения детской городской больницы №9 (зав.- А.Б. Вибе) и отделения детской патологии Свердловского Областного патологоанатомического бюро (зав. - Я.М. Кобелева).

Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, проводили ШИК-реакцию. Для гистобактериоскопии применяли окраску по Циль-Нильсену. Проведен анализ результатов бактериоскопического и бактериологического исследований прижизненного материала. Для достоверной верификации этиологии туберкулезного воспаления (*M. tuberculosis* или *M. bovis* BCG) в двух случаях исследовался аутопсийный материал методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (лаборатория микробиологии и ПЦР-диагностики ФГУ «УНИ-ИФ», н.с. Камаев Е.Ю.).

## Результаты и обсуждение

Согласно данным ЦМИАСУНТ МЗ Свердловской области (материалы любезно предоставлены сотрудниками Центра мониторинга и анализа детской смертности ГУЗ ОДКБ №1), в городе Екатеринбурге и Свердловской области с 1977 по 2009 гг. общее количество умерших детей составило 52374 человек, из них от туберкулеза умерло 53 (0,1%). При этом на фоне снижения общей детской смертности по Свердловской области, возрастает доля детей, умерших от туберкулеза, тогда как выраженного роста в абсолютных цифрах не наблюдается.

Учитывая небольшое количество случаев смерти в год, динамику летальных случаев при туберкулезе следует изучать по пятилетиям. Динамика количества случаев смерти от туберкулеза по данным патологоанатомических отделений города Екатеринбурга приведена на рис. № 1.

Таким образом, спорадические случаи смерти детей от туберкулеза имели место ежегодно в течение 33-летнего периода наблюдения. Увеличение смертности отмечено в период с 1981 по 1986 гг. (17 случаев, 31,5%),

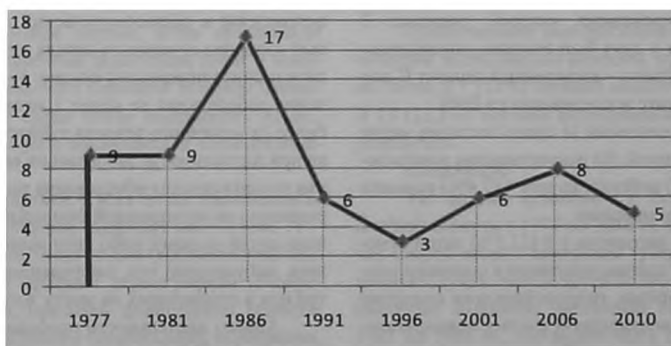


Рис. 1. Количество умерших от туберкулеза детей в г. Екатеринбурге в период с 1977 по 2010 гг. (по данным ПАО)\*

\* Период с 2007 по 2010 гг. составляет 4 года.

что может быть связано со снижением активности БЦЖ-вакцинации в этот период (термин «смертность» используется условно, здесь и далее речь идет об абсолютном количестве летальных случаев). Кроме того, в период с 1992-1996 гг. отмечается снижение числа умевших до 3 случаев. В другие сравниваемые периоды смертность колебалась от 6 до 9 случаев.

В настоящем исследовании изучены 54 случая, из которых туберкулез диагностирован как основное заболевание в 47, в 2 случаях – в составе сочетанного заболевания с первичным иммунодефицитом (тяжелая комбинированная иммунная недостаточность) и пороком сердца (тетрада Фалло), еще в 2 случаях установлена ВИЧ-инфекция в стадии СПИДА с генерализованным туберкулезом. Фоновым заболеванием туберкулез определен у 2 детей: с острой респираторной вирусной инфекцией и вирусным гепатитом В с массивным некрозом печени и печеночной комой. В 1 случае подмышечный БЦЖ-лимфаденит и генерализованная микобактериальная и грибково-бактериальная инфекция явились осложнением хронической гранулематозной болезни.

Среди умерших преобладали мальчики – 31 (57,4%), девочек было 23 (42,6%). Пик смертности отмечается в возрасте от 1 до 3 лет – 21 случай (38,8%). Второе место по численности занимает возрастная группа от 3 месяцев до 1 года – 15 случаев (27,7%). Далее по 6 (11,1%) случаев в возрастных группах от 3 до 5 лет, от 5 до 10 лет и от 10 до 16 лет.

Анализ данных анамнеза выявил, что среди умерших 17 (31,5%) детей проживали в г. Свердловске (Екатеринбурге). Жителями городов и поселков Свердловской области явились 37 (68,5%) детей. Из них 24 (44,4%) ребенка проживали в частных домах, 2 (3,7%) в бараках, 2 (3,7%) в общежитии, 2 (3,7%) – двоюродные сестры из мансийского оленеводческого стойбища, 2 (3,7%) – дети из цыганских семей. 18 (33,3%) детей проживали в социально неблагополучных семьях в неудовлетворительных санитарных условиях. Из многодетных семей были 12 (22,2%) детей. Двое детей были «отказными» и жили с приемными родителями. В 1 (1,9%) случае мать девочки 11 месяцев была лишена родительских прав, и ребенок находился в доме малютки.

От ВИЧ-инфицированных матерей родились 3 (5,5%) ребенка, из них у двух был выявлен положительный ВИЧ-статус, у третьего – врожденный гепатит С при отрицательном результате исследования на ВИЧ.

Родились недоношенными (в сроке гестации менее 37 недель) 19 (35,2%) детей. На искусственном вскармливании были 24 (44,4%) ребенка, из них 4 (7,4%) кормили некипяченым коровьим молоком.

Из соматической патологии у 9 (11,1%) детей отмечено наличие родовой травмы головного и спинного мозга с развитием гемипарезов, гидроцефального синдрома (дети находились на диспансерном учете у невропатолога). Двое детей имели статус «ребенок-инвалид» по эпилепсии и олигофрении, как последствия родовой травмы. Врожденная гипотрофия и задержка физического развития отмечены у 4 (7,4%) детей. У 2 (3,7%) детей выявлен

врожденный порок сердца. Также у 2 (3,7%) детей была пупочная грыжа. Один ребенок страдал аплазией червя мозжечка и врожденной двусторонней кослапостью. У 16 (29,6%) детей отмечены частые ОРВИ; бронхиты и очаговые пневмонии – у 11 (20,4%); рахит – у 10 (18,5%), гипохромная анемия – у 8 (14,8%) детей.

Поиск возможных источников инфицирования выявил контакты с больным туберкулезом у 29 (53,7%) детей. Причем, у 27 (50%) контакт с родителями и близкими родственниками, больными туберкулезом, наблюдался с первых месяцев жизни. Двое детей прибыли в Свердловскую область из Коми-Пермяцкой республики и из Таджикистана. Следует подчеркнуть, что из всех детей, имевших контакт, только 2 получали непродолжительную химиопрофилактику изониазидом.

Противотуберкулезная вакцинация, согласно медицинской документации, проведена в роддоме 27 (50%) детям, у 20 (37%) констатированы медотводы, у 7 (13%) детей нет данных о наличии или отсутствии вакцинации против туберкулеза. Из 27 вакцинированных детей поствакцинальные кожные знаки имели только 8 (29,6%). У 3 (5,5%) детей с врожденными иммунодефицитами выявлены регионарные БЦЖ-лимфадениты, у 2 (3,7%) детей поствакцинальные абсцессы.

Выраж пробы Манту с размером папулы от 13 до 18 мм отмечен у 10 (18,5%) детей, однако только двое из них получали профилактический курс противотуберкулезной химиотерапии.

Изучение летальных случаев с позиции своевременности и адекватности диагностики, длительности противотуберкулезной терапии, оказывающей наиболее существенное влияние на течение и исходы туберкулеза, показало, что у 18 (33,3%) умерших диагнозов туберкулеза не был установлен при жизни, и дитя специфической терапии не получали. Причинами несвоевременного и ошибочного клинического диагноза послужили: недообследование – в 6 случаях, в 4 случаях – кратковременное пребывание в стационаре (до 1 суток), в 5 – ошибка консультанта-фтизиатра, в 3 случаях – недооценка клинических данных.

При анализе своевременности госпитализации ребенка в стационар выявлено, что 18 (33,3%) детей были направлены в общесоматический стационар в 10-дневный интервал от момента начала заболевания. Остальные дети госпитализированы поздно: 19 (35,2%) детей при течении заболевания не менее 1 месяца; 13 (24%) детей – более 2х-месячного течения туберкулеза; 2 (3,7%) ребенка при длительности заболевания около 3 месяцев. Поздняя госпитализация обусловлена тем, что родители не обращались за медицинской помощью, самостоятельно лечили детей на дому, либо дети неоправданно долго лечились амбулаторно под наблюдением участкового педиатра или в стационарах по месту жительства.

Анализ длительности пребывания в стационаре выявил, что в 2 (3,7%) случаях дети умерли на дому практически без обследования. 7 (13%) детей поступили в стационар в крайне тяжелом состоянии и провели в стационаре 1 сутки, и, следовательно, установить клинический

диагноз не представлялось возможным. Летальный исход наступил в сроки от 2 до 10 дней пребывания в стационаре у 19 (35,2%) детей. До 20 дней пребывали в стационаре 10 (18,5%) человек; до 30 суток – 6 (11,1%), дети пребывали в стационаре до 2 месяцев в 5 (9,3%) случаях. Длительное пребывание в стационаре (от 62 дней до 610 дней) имело место у 5 (9,6%) пациентов. Дети, которым проводилась длительная противотуберкулезная терапия, умирали от последствий туберкулезного процесса или патологии лечения: прогрессирующей гидроцефалии, бронхо-легочных свищей с развитием аспирационной пневмонии, гемоторакса, после плевральной пункции.

Анализ длительности проведения противотуберкулезной терапии выявил, что у 16 детей (29,6%) она вообще не проводилась. У 7 (13%) детей, в связи с поздней постановкой клинического диагноза туберкулеза, терапия проведена только 1 сутки. Недлительное лечение от 2 до 10 дней проведено у 12 (22,2%) детей, от 11 до 20 дней – у 7 (13%) детей. Терапию в течение 1-2 месяцев получили 7 (13%) человек, более 2 месяцев проводилось лечение у 5 (9,2%) детей.

Наиболее часто у детей, умерших от туберкулеза, клинически констатируется острое начало заболевания с признаками катаральных явлений и клиники острой респираторной инфекции – 10 (18,5%) случаев; острого гастроэнтероколита – 5 (9,3%) случаев; с клиники менингита заболевание началось у 6 (11,1%) детей. В одном случае проводилась дифференциальная диагностика с клещевым энцефалитом, т.к. дебют заболевания наступил после укуса клеща. В 8 (14,8%) случаях заболевание прогрессировало постепенно с развитием гипотрофии, анемии, астенического синдрома; длительных рецидивирующих пневмоний – 10 (18,5%) случаев; obstructивных бронхитов – 3 (5,5%) случая; хронического энтероколита и синдрома мальабсорбции – 1 (1,9%) случай; остеомиелита пяточной кости – 1 (1,9%) случай. В 3 (5,5%) случаях дебют заболевания совпал с развитием локального БЦЖ-ита регионарных лимфатических узлов. В 1 (1,9%) случае ребенок длительно лечился от коклюша (у него наблюдался типичный надсадный коклюшеподобный кашель).

Выявлены единичные случаи, когда заболевание развилось после перенесенной дизентерии Зонне и Флекснера, ОРВИ, эпидемического паротита. В одном наблюдении, на следующие сутки после вакцинации АКДС, развилась клиника острого тонзиллита и менингоэнцефалита.

В клинической картине у всех детей наблюдались: прогрессирующее истощение (дефицит массы тела 35 – 40%), слабость, вялость, отказ от еды (астенический синдром), субфебрилитет, красный дермографизм (гиперемия щек), тахикардия, признаки дыхательной недостаточности (цианоз носогубного треугольника, акроцианоз, одышка, участие вспомогательной мускулатуры при дыхании), кашель, аускультативно – жесткое дыхание и сухие хрипы. Пальпаторно обнаруживались снижение тургора мягких тканей, микрополиденотатия, гепатосплено-

мегалия; при перкуссии грудной клетки – притупление звука. В части случаев наблюдался геморрагический синдром.

Одной из тяжелых клинических форм течения первичного туберкулеза является развитие туберкулезного менингита. В исследуемой группе клиника менингита наблюдалась у 34 (63%) детей. Клинически туберкулезный менингит у большинства детей протекал достаточно типично: продромальный период длительностью 7-10 суток предшествовал менингеальному периоду, развивавшемуся в течение суток. Во всех случаях отмечались признаки гидроцефалии.

Длительность течения туберкулезного менингита до 10 дней наблюдалась в 13 (38,2%) случаях; до 20 дней – в 9 (26,4%) случаях; до 30 дней – в 4 (11,8%) случаях; до 40 дней – также в 4 (11,8%) случаях. В 4 (11,8%) случаях отмечено длительное течение менингита (44, 63 дня и 410 дней). Эти дети получали специфическую терапию (более 20 дней), но их смерть была обусловлена поздними осложнениями туберкулезного менингита (тотальная энцефаломалиция, окклюзионная тетрагидроцефалия).

Гематологические изменения наблюдались у всех детей и проявлялись анемией, лейкоцитозом с палочкоядерным сдвигом, лимфопенией, ускоренным СОЭ.

При рентгенологическом исследовании наиболее часто констатировались очаговые и инфильтративные изменения в легких, неравномерная прозрачность легочных полей, усиление сосудистого рисунка, либо диссеминированный процесс, не структурность, расширение корней легких. Врачами-рентгенологами обычно констатировалось наличие пневмонии: полисегментарной – 10 случаев (18,5%), очаговой деструктивной – 12 случаев (22,2%), интерстициальной пневмонии – 2 случая (3,7%). Только в 12 (22,2%) случаях после рентгенологического исследования высказано предположение о специфической природе процесса.

Иммунологическое исследование проведено в 12 (22,2%) случаях, и у 4 (9,2%) детей выявлен первичный иммунодефицит. В 5 (9,2%) случаях изменения в иммунограмме свидетельствовали о транзиторной иммунной недостаточности на фоне активного воспалительного процесса.

Прижизненное бактериоскопическое и бактериологическое исследование мокроты, промывных вод желудка, мочи, в 7 (13%) случаях позволило обнаружить МБТ. В 12 (22,2%) случаях исследование дало отрицательные результаты.

#### Заключение

По данным аутопсий в г. Екатеринбурге и Свердловской области с 1977 по 2010 гг. зафиксировано 54 случая смерти детей с диагнозом туберкулез. При этом единичные случаи смерти детей от туберкулеза наблюдались ежегодно. Выявлено увеличение смертности в период с 1981 по 1986 гг., что может быть связано с уменьшением охвата новорожденных противотуберкулезной вакцинацией в этот период.

Среди умерших детей незначительно преобладали мальчики (57,4%); возрастные группы от 1 до 3 лет

(38,8%) и до 1 года (27,7%). Это были преимущественно дети из районных населенных пунктов (68,5%), из социально-неблагополучных (33,3%) и многодетных семей (22,2%), родившиеся недоношенными (35,2%) и находившиеся на искусственном вскармливании (44,4%). Большинство детей являлись часто болеющими (29,6%). В контакте с туберкулезными больными с первых месяцев жизни находились 50% детей. Только 27 (50%) детей были привиты против туберкулеза, из них четкий поствакцинальный рубец выявлен только у 8 (29,6%) детей. Таким образом, противотуберкулезный поствакцинальный иммунитет был сформирован только у 14,8% детей.

Следует подчеркнуть факт преимущественно поздней госпитализации больных (63%), несвоевременной и ошибочной диагностики (33,3%), следствием которого стало поздно начатое лечение (48,1%), явившееся неэффективным. Практически треть (29,6%) детей вообще не получали специфической противотуберкулезной терапии.

Из клинических особенностей следует отметить тяжелое течение туберкулеза, с полиморфной клинической симптоматикой, быстрой генерализацией процесса, с преимущественным поражением легких и центральной нервной системы (63%), с развитием менингоэнцефалита и его осложнений. Дети, получившие длительную противотуберкулезную терапию (9,6%), погибли от последствий перенесенного заболевания и патологии лечения.

В 4 случаях (7,4%) у детей с врожденными иммунодефицитами развилась генерализованная БЦЖ-инфекция. В 2 (3,7%) случаях дети погибли в терминальной стадии ВИЧ-инфекции от прогрессирующих форм туберкулеза.

Таким образом, полученные в нашем исследовании клинико-эпидемиологические данные подтверждают точку зрения, согласно которой смертность детей от туберкулеза является, прежде всего, социально детерминированной проблемой. ■

## Литература:

1. Гринберг Л.М. Актуальные вопросы патологии во фтизиатрии. Актуальные вопросы лечения туберкулеза различных локализаций. Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции; 2008 Санкт-Петербург; 224-227.
2. Соловьева И.П. Эпидемия туберкулеза в морфологическом освещении. Архив патологии. 1998; 1: 30-4.
3. Гринберг Л.М. Актуальные вопросы патологии и патоморфоза туберкулеза в России. Актуальные вопросы патологической анатомии. Сборник научных трудов 1 Всероссийской научно-практической конференции патологоанатомов; 2005 Орел; 104-106.
4. Серов В.В. Учение о патоморфозе: прошлое и настоящее. Архив патологии. 1998; 4: 3-5.
5. Гринберг Л.М., Баранова Д.Л., Кондрашов Д.Л. Актуальные вопросы патологии и патоморфоза микобактериальных инфекций. Уральский медицинский журнал. 2005; Спец. вып.: 44-48.
6. Чугаев Ю.П., Гринберг Л.М. Клинико-морфологическая характеристика летальных случаев первичного туберкулеза у детей раннего возраста. Совершенствование борьбы с туберкулезом и неспецифическими заболеваниями органов дыхания в промышленном регионе. Материалы Свердловского филиала НПО Фтизиопульмонологии. 1991 Свердловск; 96-100.
7. Аксенова В.А. (ред.) Туберкулез у детей и подростков. М: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
8. Чистович А.Н. Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза. М.: Медгиз, 1961.
9. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. М: Медицина; 1976.
10. Абрикосов А.И. Частная патологическая анатомия. В 8-х т. Т.3. М.: Медгиз; 1947.
11. Смирнов В.С., Фрейдлин И.С. Иммунодефицитные состояния; Санкт-Петербург, Фолиант, 2000.
12. Hesselting A.C. Danish Bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in human immunodeficiency virus-infected children. Clin. Infect. Diseases. 2003; 37: 1226-1233