

В. П. Костроміна, О. В. Деркач, В. О. Стриж, О. Є. Сіваченко, Ю. О. Чередник ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОШИРЕНОЇ ФОРМИ ІНФІЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України

В Україні, як і в багатьох країнах світу, продовжується погіршення епідемічної ситуації з туберкульозу [8, 11]. За період з 1990 р. по 2004 р. захворюваність всіма формами туберкульозу дорослих збільшилась в 2,5 рази і складає 80,9 на 100 тис. населення, дітей — в 2 рази та складає 9,3 на 100 тис. дитячого населення [6]. Спостерігаються негативні зміни в клінічній структурі захворюваності туберкульозом легень серед дітей усіх вікових груп: зростає частка інфільтративних форм, у тому числі з торпідним перебігом, розпадом і обсіменінням [3].

Чисельні літературні джерела свідчать про характерні анатомо-фізіологічні особливості дітей старшого та підліткового віку, коли відбуваються інтенсивні морфофункціональні зміни всіх органів та систем, часто з нерівномірним розвитком. Дискоординація між механізмами адаптації та реактивності під час зростання зумовлює схильність до соматичних захворювань, в тому числі й туберкульозу, провокує формування ускладнень останнього в 38,5 % випадків [7].

У сучасній науковій періодиці недостатньо уваги приділяється вивченню причин прогресування інфільтративного туберкульозу легень (ІТЛ) у дітей, низької ефективності його лікування. Тому, поставлено за мету вивчити особливості перебігу поширеної форми ІТЛ у дітей на основі результатів клініко-лабораторних досліджень з проведенням генотипування клінічних ізолятів МБТ шляхом аналізу поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 28 дітей з поширеною формою ІТЛ віком від 9 до 17 років, дівчат та хлопців — порівну.

Використовували загальноклінічні методи досліджень: детальний збір анамнестичних даних, об'єктивне обстеження, загальні аналізи крові, імунологічні тести. Ретельно аналізували початок захворювання та його тривалість до поступлення в клініку, правильність діагностики, динаміку щорічних проб Манту з 2 ТО РPD-Л, наявність супутніх вогнищ хронічної неспецифічної інфекції. Варіант клінічної форми встановлювали шляхом рентгенографічного обстеження, фібробронхоскопії та мікробіологічного дослідження мокротиння або промивних вод бронхів на наявність кислотостійких паличок. Методом IS6110-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) генотипували клінічні ізоляти МБТ, виділені з колоній, які вирости на поживних середовищах після посіву промивних вод бронхів дітей, хворих на поширену форму ІТЛ. Метод здійснювали шляхом виділення ДНК, отримання зонду для гібридизації та Саузерн-блот гібридизації [13].

Імунологічне дослідження включало методики, які характеризували кількість лімфоцитів, проліферативну здатність Т-лімфоцитів; вміст імуноглобулінів класу G, M, A, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), рівень природних антитіл та титр компліменту, наявність протиле-

невих антитіл (РПК); специфічний імунітет оцінювався за допомогою реакції бластної трансформації лімфоцитів із туберкуліном (РБТЛ з РPD), інгібіції міграції лейкоцитів із РPD, а також рівня протитуберкульозних антитіл (реакція пасивної гемаглютинації) [10].

За показниками периферичної крові обчислювали гематологічний показник інтоксикації (ГПІ) [1] та індекс адаптації (перевищення або дефіцит відсотку лімфоцитів у сироватці крові порівняно з відсотком сегментоядерних нейтрофілів). За індексом адаптації (ІА) розрізняли 3 типи реакцій адаптації: "стресу" — при значенні ІА меншому 0,3; "тренування" — при ІА в межах 0,31 — 0,70; "підвищеної активації" — при ІА рівному 0,71 та більше [2].

Статистичну обробку матеріалу здійснювали загальноприйнятими методами параметричного аналізу з обчисленням середнього арифметичного (М) та похибки середнього арифметичного (m). Для порівняння спостережень, якщо розподіл змінних у серіях вимірювань відповідав нормальному, застосовували метод Ст'юдента. Різницю між показниками вважали достовірною при рівні значимості (коефіцієнт вірогідності $P < 0,05$ та менше) [4]. Накопичення даних досліджень та обрахунки виконувались в межах пакету програм Microsoft Office Professional 2000 (ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297).

Результати досліджень та їх обговорення

При вивченні розподілу хворих за місцем мешкання встановлено, що серед дітей із поширеною формою ІТЛ переважали мешканці міста — $(71,4 \pm 8,4)$ % порівняно із $(28,6 \pm 5,1)$ % сільських жителів ($p < 0,05$). Хворі діти виявлялись в 75,0 % випадків при зверненні за медичною допомогою з приводу різних скарг на погіршення стану здоров'я. У 21,4 % хворих туберкульоз (ТБ) був діагностований при профілактичному або флюорографічному обстеженні та лише у 3,6 % — за даними туберкулодіагностики.

Звертає увагу те, що серед всіх дітей, хворих на поширену форму ІТЛ, виявлено $(57,1 \pm 7,5)$ % невакцинованих або неякісно вакцинованих осіб, майже третина з них перебувала в контакті з хворим на туберкульоз, а $(21,4 \pm 4,3)$ % пацієнтів мав гіперергічну реакцію на пробу Манту з 2 ТО РPD-Л або збільшення її інфільтрату протягом останніх 2-х років. Тобто, при тривалому перебігу запального процесу в легенях у дітей, педіатрам слід було звернути увагу на наявність відомих всім медикам факторів ризику захворювання на ТБ. Такі ознаки прості й виявляються вже при зборі анамнезу та огляді хворого.

Розподіл пацієнтів із поширеною формою ІТЛ за наявністю контакту із хворих на ТБ представлений в таблиці 1.

Згідно представленим даним, третина дітей, які захворіли на поширену форму ІТЛ, контактували із хворим на активну форму ТБ легень, а 87,5 % із них тривалий час проживали на одній площі з бактеріовиділювачем.

Відсоток не вакцинованих або неякісно вакцинованих БЦЖ серед хворих з поширеною формою ІТЛ становив 39,3 %, середній розмір рубчика при цьому складав $(4,9 \pm 0,4)$ мм. Встановлено високий відсоток хворих, які не мали вакцинального протитуберкульозного імунітету,

адже відомо, що захворюваність туберкульозом у таких дітей, порівняно з вакцинованими, у 15 разів є вищою [15]. Крім того, у 89,3 % із них не проводилась хіміопрофілактика, а термін з моменту виникнення клінічних проявів захворювання до встановлення правильного діагнозу або початку специфічного лікування в середньому становив $(4,3 \pm 1,3)$ міс., що свідчить про пізнє виявлення хвороби. Початок захворювання у 39,3 % випадків був гострий, у 25,0 % — підгострий, у 67,9 % — поступовий ($P < 0,05$), що необхідно враховувати у щоденній практиці педіатра.

Проведеними дослідженнями встановлено, що найбільш частими помилками, які виникали при проведенні диференційної діагностики запальних захворювань легень, були недостатнє вивчення лікарями анамнестичних даних та невірне трактування рентгенологічних змін. Відсутність настороженості до ТБ у лікарів загальнолікувальної мережі призвела до того, що хворі з поширеною формою ТБ тривалий час лікувалися неспецифічними антибактеріальними препаратами без належного ефекту й знаходились при цьому в амбулаторних умовах або в соматичних стаціонарах широкого профілю, створюючи тим самим небезпеку для оточення.

Щорічний туберкуліновий скринінг залишається на сьогодні єдиним масовим методом раннього виявлення ТБ у дітей. Групою ризику по захворюванню на ТБ є діти з позитивною, особливо гіперергічною, реакцією на пробу Манту з 2 ТО PPD-Л.

Частота розподілу результатів туберкулінодіагностики у хворих на поширену форму ІТЛ представлена у таблиці 2.

Згідно отриманих даних 50,0 % дітей із поширеною формою ІТЛ мали слабо та помірно виражені позитивні тести Манту, однаково часто зустрічались гіперергічні та сумнівні реакції (по 21,4 %), рідше за все реєструвались виражені папули — 7,1 %. За даними деяких авторів, за часів сприятливої епідемічної ситуації з ТБ, захворювали діти, переважно з гіперергічними реакціями на туберкулін [9].

Як відомо, до факторів ризику виникнення захворювання на ТБ у дітей відносяться супутні та інτερкурентні захворювання. Наявність хронічних вогнищ неспецифічної інфекції у хворих на ІТЛ відноситься до медико-біологічних факторів ризику ускладненого перебігу ту-

беркульозу. Аналіз проведених досліджень показав, що $(57,1 \pm 4,5)$ % дітей з поширеною формою ІТЛ не мали супутніх захворювань, одне захворювання спостерігалось у $(10,7 \pm 2,7)$ % дітей, два та більше — у $(32,1 \pm 3,1)$ %.

Розподіл хворих на поширену форму ІТЛ за нозологічними формами та класами хвороб представлений на рисунку.

Із рисунку видно, що серед супутніх соматичних хвороб переважали захворювання шлунково-кишкового

Таблиця 1

Частота туберкульозного контакту у дітей, хворих на поширену форму ІТЛ

Характер контакту	Кількість випадків, n = 28	
	Абс.	(M $\pm$ m) %
Не встановлений	20	71,4 $\pm$ 8,4
Встановлений	8	28,6 $\pm$ 5,1
сімейний	7	87,5 $\pm$ 9,3
родинний	1	12,5 $\pm$ 1,3
Серед них:		
БК+	7	87,5 $\pm$ 9,3
БК—	1	12,5 $\pm$ 3,1

Таблиця 2

Розподіл хворих на поширену форму ІТЛ за інтенсивністю чутливості до туберкуліну (по пробі Манту з 2 ТО PPD-Л)

Розміри інфільтратів проби Манту (мм)	Частота випадків, n = 28	
	Абс.	(M $\pm$ m) %
0—4 або гіперемія будь-якого розміру (сумнівна та негативна)	6	21,4 $\pm$ 4,3
5—9 (слабо позитивна)	5	17,9 $\pm$ 3,9
10—14 (помірно позитивна)	9	32,1 $\pm$ 5,5
15—16 (виражено позитивна)	2	7,1 $\pm$ 2,0
17 і більше (гіперергічна)	6	21,4 $\pm$ 4,3

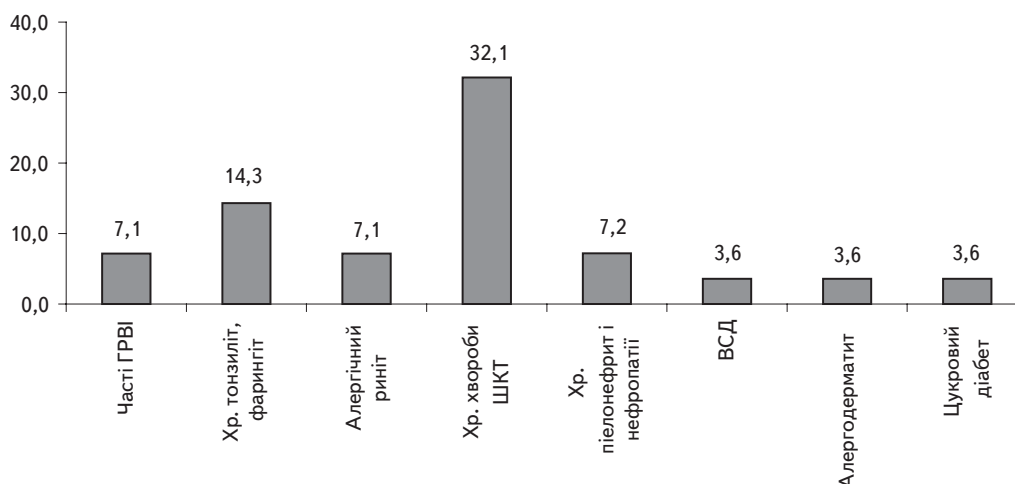


Рис. Розподіл хворих із поширеною формою ІТЛ за нозологічними формами та класами супутніх хвороб

Примітка. Відсотки розраховані від загальної кількості хворих.

тракту та органів дихання: $(32,1 \pm 5,5) \%$ та $(28,5 \pm 1,8) \%$ відповідно. Серед них дискінезії жовчовивідних шляхів складала майже $(21,3 \pm 2,4) \%$, хронічний холецистит та хронічний гастрит — $(10,8 \pm 2,0) \%$, часті гострі респіраторні захворювання — $(7,1 \pm 2,2) \%$, хронічна патологія мигдаликів та глотки — $(14,3 \pm 2,3) \%$, алергічний риніт — $(7,1 \pm 2,0) \%$.

Таким чином, ризик виникнення поширеної форми ІТЛ, тобто важкого перебігу ТБ, зростає при наявності не лише епідеміологічних чинників (контакт із хворим на ТБ, зміна характеру туберкулінової чутливості, відсутність або неефективна імунізація проти туберкульозу), але й супутньої патології, особливо кількості та поєднання.

На основі проведеного дослідження виявлено, що $(35,7 \pm 5,8) \%$ хворих мали астеничну будову тіла, решта $(64,3 \pm 7,9) \%$ — нормостенічну, відставали у фізичному розвитку $(10,7 \pm 1,3) \%$ дітей, причому переважно за рахунок дефіциту маси тіла. За характером периферичних лімфатичних вузлів (ЛВ) виявлено, що ЛВ щільної або щільно-еластичної консистенції спостерігались лише в $(10,7 \pm 1,5) \%$, чисельні дрібні ЛВ — в $(35,7 \pm 5,8) \%$; кількість груп ЛВ, доступних пальпації, не перевищували норми здорових осіб та в середньому становила $(5,6 \pm 0,4)$ груп; середній максимальний діаметр ЛВ не перевищував $(4,6 \pm 0,6)$ мм.

Огляд хворих показав наявність інтоксикаційного синдрому у $75,0 \%$ випадків. При цьому клінічна семіотика скарг мала такий розподіл: задишка — $(9,5 \pm 2,3) \%$, вологий кашель — $(64,7 \pm 7,9) \%$, сухий кашель або підкашлювання — $(35,3 \pm 5,6) \%$. При стетоакустичному обстеженні у $21,4 \%$ дітей відмічалось вкорочення перкуторного тону, у $46,4 \%$ — зміни характеру дихання (жорстке або послаблене, сухі або вологі дрібно- та середньопухирцеві хрипи), із них на обмеженій ділянці — у $33,3 \%$.

Локалізацію запального процесу уточнювали за допомогою рентгеномографічного обстеження: частота ураження правої легені складала $(35,7 \pm 5,8) \%$, лівої — $(39,3 \pm 6,1) \%$, обох легень — $(25,0 \pm 4,7) \%$. Причому при однобічному ураженні процес локалізувався переважно у верхніх частках, при двобічному — частіше тотально. Інфільтративні зміни в $(32,1 \pm 5,5) \%$ випадків супроводжувались розпадом, в $(14,3 \pm 3,4) \%$ — обсіменінням, в $(21,4 \pm 4,3) \%$ — поєднанням розпаду та обсіменіння.

Ускладнений перебіг ІТЛ був у $68,0 \%$ дітей (плеврит, кровохаркання, ураження крупних бронхів, ателектаз, бронхогенна або лімфогенна дисемінація).

За показниками периферичної крові відмічено лімфопенію, яка в середньому складала $(16,9 \pm 1,3) \%$, та зростання ШОЕ — до $(18,8 \pm 2,8)$ мм. У більшості дітей встановлено також високий ГПІ — $(11,8 \pm 2,0)$ у.о. та знижений ІА — $(0,3 \pm 0,03)$, що відповідає стану стресу резервів адаптації. Тобто спостерігалось виснаження реакцій адаптації під впливом вираженої ендегенної інтоксикації, що супроводжувалось скороченням вмісту регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів (стимуляторів фагоцитарної активності макрофагів).

За показниками стану імунної системи підтверджено пригнічення бластоутворення лімфоцитів (РБТЛ) із фітогемаглютиніном у 1,2 рази ($p < 0,05$), що цілком логічно супроводжувалось незначним підвищенням РБТЛ з РРД — до $(3,5 \pm 0,9) \%$. Із гуморальних факторів підвищенням виявився вміст Іg М та ЦІК-ів у сироватці крові ($p < 0,05$ у кожному випадку).

При дослідженні мокротиння встановлено бактеріовиділення у $39,3 \%$ осіб, у тому числі: методом посіву на щільне середовище у $77,8 \%$, методом бактеріоскопії — у $22,2 \%$. Отримано також радіоавтографи фінгерпринтів мікобактерій (МБТ) штамів обстежених осіб. Попередній аналіз деяких зразків дозволив виявити характер розподілу поліс мікобактеріальної ДНК на радіоавтографі, притаманний штамам сімейства Beijing (найбільш детально вивченого клонального варіанту МБТ). Подібні результати були встановлені іншими науковими дослідженнями, в яких вже було виявлено зв'язок між тяжким перебігом ТБ та приналежністю МБТ до генотипу Beijing, серед яких переважають резистентні форми [12]. Отримані нами фінгерпринти плануються використовувати в якості перших зразків бази даних генотипів мікобактерій туберкульозу, поширених на території України.

Висновки

Характерною рисою клінічного перебігу поширеної форми інфільтративного туберкульозу у більшості дітей сьогодні є його малосимптомний характер, незважаючи на масивність ураження легень.

В сучасних умовах на тлі збільшення захворюваності ІТЛ у дітей та підлітків спостерігається зміна реактивності на туберкулін за пробою Манту з 2 ТО РРД-Л у бік згасання розмірів її інфільтратів, що потребує подальшого вивчення.

Основними причинами пізнього виявлення туберкульозу легень у дітей є недоліки в організації та проведенні туберкулодіагностики, відсутність флюорографічного обстеження підлітків, зниження настороженості до туберкульозу серед педіатрів практичної мережі, помилки в інтерпретації результатів рентгенологічного обстеження.

Велика частка ($68,0 \%$) ускладнень (плеврит, кровохаркання, ураження крупних бронхів, ателектаз, бронхогенна або лімфогенна дисемінація) та низька інформативність бактеріологічних і бактеріоскопічних методів дослідження у дітей обумовлює необхідність у нових методах своєчасної діагностики туберкульозу. Розпочато роботу з систематизації та розширення бази даних генотипів мікобактерій на території України, яку доцільно продовжити разом із стандартизацією методів молекулярної епідеміології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Васильев В. С., Комар В. И. Критерии оценки тяжести болезни и выздоровления // Здоровье Белоруссии. — 1983. — № 2. — С. 38–40.
2. Достовалова О. В. Влияние физиобальнеотерапии на адаптационные возможности организма участников вооруженных конфликтов: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Томск, 2004. — 24 с.
3. Інфільтративний туберкульоз у дітей в сучасних умовах / В. П. Костроміна, О. І. Білогорцева, О. В. Деркач та ін. // Укр. пульмонолог. журн. — 2005. — № 2 — С. 24–27.
4. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2000. — 319 с.
5. Митинская Л. А. Новые технологии при профилактике, выявлении, диагностике и лечении туберкулеза у детей // Пробл. туб. — 2003. — № 1. — С. 19–25.
6. Проявления эпидемического процесса туберкулеза среди детского и подросткового населения / А. В. Сирица, А. Б. Сухорукова, Л. В. Ткаченко, В. И. Макарова // Збірник мат. конф. "Інфекційні хвороби, туберкульоз та сучасний стан довкілля, епідеміологія, мікробіологія, діагностика". — Львів, 5–6 травня 2005. — С. 44–45.

7. Речкіна О. О. Неефективне лікування туберкульозу у дітей та підлітків: стан проблеми в сучасних умовах // Укр. пульмонолог. журн. — 2005. — № 3 — С. 16–18.
8. Ридер Г. Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом / Пер. с англ. — М.: "Весь мир", 2001. — 192 с.
9. Тригуб Н. И., Яцкова Т. В. Профилактика туберкулеза у подростков в очагах туберкулезной инфекции // Туберкулез у подростков: Сб. тр. ЦНИИ туберкулеза. — М., 1984. — Т. 40. — С. 13–14.
10. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Метод. рекомендации / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова, С. И. Гончарова и др. — К.: Здоровье, 1988. — 19 с.
11. Фещенко Ю. І., Мельник В. М. Медичні аспекти боротьби з туберкульозом // Укр. пульмонолог. журн. — 2005. — № 2 — С. 5–8.
12. Global dissemination of the Mycobacterium tuberculosis W-Beijing family strains / P. J. Bifani, B. Mathema, N. E. Kurepina, B. N. Kreiswirth // Trends Microbiol. — 2002. — V. 10., № 1. — P. 45–52.
13. Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology / J. D. Embden, M. D. Cave, J. T. Crawford, et al. // J. Clin. Microbiol. — 1993. — 31. № 2. — P. 406–409.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОШИРЕНОЇ ФОРМИ ІНФІЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

**В. П. Костроміна, О. В. Деркач, В. О. Стриж,
О. Є. Сіваченко, Ю. О. Чередник**

Резюме

Обстежено 28 дітей, хворих на поширену форму інфільтративного туберкульозу легень. Встановлено характерні клінічні ознаки на фоні виснаження реакцій адаптації, вираженого напруження ендогенної інтоксикації та зниження вмісту регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Методом Restriction Fragment Length Polymorphism проведено генотипування клінічних ізолятів МБТ обстежених дітей. Отримано радіоавтографи фінгерпринтів МБТ штамів, які характерні для хіміорезистентних видів.

CURRENT PARTICULARITIES OF THE COURSE OF EXTENSIVE INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN

**V. P. Kostromina, E. V. Derkach, V. A. Strizh,
O. E. Sivachenko, U. O. Cherednik**

Summary

28 children with extensive infiltrative pulmonary tuberculosis were examined. The characteristic clinical signs on the background of exhausted adaptation responses, an expressed endogenous intoxication and decreased subpopulations of T-lymphocytes were established. The genotypes of clinical isolates of MBT were discovered using Restriction Fragment Length Polymorphism method. The radioautographs of MBT fingerprints were characteristic for chemoresistant strains.