

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Шумляева Тамила Михайловна

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОГО
ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ПОДРОСТКОВ**

14.01.08 – педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию другим
экземплярам, которые представлены
в диссертационный Совет.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 01.009.01, к.м.н.
Вустенко В.В.

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
профессор
Норейко Б.В.
доктор медицинских наук, доцент
Дубовая А.В.

Донецк – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Некоторые аспекты эпидемиологии туберкулеза на современном этапе.....	13
1.2. Особенности подросткового периода.....	32
1.3. Влияние контакта на развитие туберкулезной инфекции у подростков.....	39
1.4. Особенности туберкулиновой чувствительности у детей подросткового периода.....	43
1.5. Особенности клинического течения туберкулеза легких у подростков из окружения больных туберкулезом.....	49
1.6. Многофакторность риска развития туберкулеза у подростков.....	53
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
2.1. Материалы и дизайн исследования.....	59
РАЗДЕЛ 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ПОДРОСТКОВ ИЗ ОКРУЖЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ	74
3.1. Структура клинических форм туберкулеза у подростков, находившихся в контакте с больными	74
3.2. Особенности течения плевритов туберкулезной этиологии у подростков.....	81
РАЗДЕЛ 4. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ПОДРОСТКОВ ИЗ ОКРУЖЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ДАННЫМ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	93
4.1. Особенности течения туберкулеза легких у подростков из окружения больных туберкулезом по данным туберкулиновой	

чувствительности.....	93
4.2. Особенности течения туберкулеза легких у подростков из окружения больных туберкулезом по данным бактериологической диагностики.....	95
4.3. Особенности течения туберкулеза легких у подростков, находившихся в контакте с больными по данным функции внешнего дыхания.....	99
4.4. Особенности течения туберкулеза легких у подростков, находившихся в контакте с больными туберкулезом по данным гематологического исследования.....	105
РАЗДЕЛ 5. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПОДРОСТКОВ, НАХОДИВШИХСЯ В КОНТАКТЕ С БОЛЬНЫМИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ.....	108
5.1. Влияние вакцинации на течение туберкулезного процесса у подростков из окружения больных туберкулезом.....	108
5.2. Методика диагностики поствакцинальных осложнений.....	112
5.3. Рейтинг факторов риска у подростков из очагов туберкулезной инфекции.....	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Туберкулез – медико-биологическая и социальная проблема всемирного масштаба. Во многих странах болезнь вышла из-под контроля, поэтому ВОЗ провозгласила туберкулез глобальной опасностью. Актуальной проблемой фтизиатрии стала заболеваемость детей и подростков [1–8]. За период до 2009 года в России значительно увеличилась заболеваемость населения туберкулезом. Закономерным было повышение заболеваемости среди лиц подросткового возраста [9–16]. С 2009 года отмечена благоприятная тенденция снижения заболеваемости, в том числе среди детско-подросткового населения. По нашим данным, достоверное увеличение заболеваемости и смертности подростков от туберкулеза в Донецкой области началось с 1993 года [17]. В настоящее время отмечена стабилизация показателей, однако высокая заболеваемость сохраняется в очагах туберкулезной инфекции [9; 18–20]. В условиях контакта с бактериовыделителем наиболее подвержен заражению организм подростка. Подростки, находящиеся в контакте с больными туберкулезом, заболевают в 102 раза чаще, чем подростки, находящиеся в здоровом окружении [17; 21]. Наиболее высокий процент заболеваемости туберкулезом среди детей и подростков отмечен при установленном внутрисемейном контакте [19–22]. В условиях массивной суперинфекции (очаге) туберкулез у подростков имеет особенности. Диагностика туберкулеза у подростков достаточно трудна, об этом свидетельствует высокий процент диагностических ошибок [23–26]. Трудности диагностики туберкулеза у названных пациентов связаны с анатомо-физиологическими особенностями организма подростка, у которого могут встречаться клинические формы как первичного, так и вторичного туберкулеза [27]. Несмотря на изучение данной проблемы, в связи с неблагоприятными изменениями эпидемиологической ситуации, возрастанием роли эпидемического фактора риска в развитии заболевания, необходимо более глубокое изучение особенностей течения туберкулеза в этой наиболее восприимчивой группе подростков.

Степень разработанности темы. Восприимчивость подростков к различным заболеваниям, в том числе и к туберкулезу, изучалась различными авторами. Заболевание туберкулезом в подростковом возрасте обусловлено анатомо-физиологическими особенностями. К ним относится глубокая нейроэндокринная перестройка в период становления половой функции, несовершенство защитных и адаптационных возможностей организма, недостаточность клеточного и гуморального звена иммунитета [27; 28]. Причиной изменившегося статуса подростка может служить циркуляция в организме цитомегаловируса [29]. На увеличение количества тиреотропного гормона и кортизола, обусловленного функциональным напряжением щитовидной железы и надпочечников в подростковом периоде, указывает Л. А. Суханова [30]. У подростков больных туберкулезом выявлены нарушения углеводного обмена, в виде скрытых и выраженных проявлений, заключающихся в повышении уровня гликемии и гликозилированного гемоглобина [31]. Мнения специалистов в отношении выраженности туберкулиновой пробы у больных туберкулезом подростков неоднозначно. Большинство авторов [32–36] считают, что при туберкулезном процессе чаще встречается более выраженная туберкулиновая чувствительность: нормергическая и гиперергическая. Роль эпидемиологического фактора риска на развитие заболевания в настоящий период времени не вызывает сомнения [7; 8; 9; 37–40]. Влияние факторов риска на развитие и течение туберкулезной инфекции у детей из семейного контакта в современной социально-эпидемической ситуации изучали А. А. Старшинова и другие [41]. Семейный контакт с бактериовыделителем выявляется у подростков, заболевших туберкулезом в 51,8–90,8 % случаев [7; 42].

По данным Е. С. Овсянкиной, удельный вес бактериовыделителей среди подростков, находившихся в семейном контакте, составил 50,9 %. Близкородственный контакт у подростков отличался длительностью более 3 лет в 68,6 % случаев. Туберкулезный процесс у контактных подростков сопровождался деструкцией легочной ткани в 69,8 % случаев и устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам (МЛУ / ШЛУ ТБ) в 32,1 % случаев [9].

Известно, что в очагах туберкулезной инфекции на организм подростка действует несколько факторов риска [43; 44]. По данным В. А. Фирсовой, неврологические заболевания встречаются у подростков в 28,8 % случаев, сахарный диабет – в 15,3 %, заболевания желудочно-кишечного тракта – в 11,5 % [45]. По данным другим авторов (А. З. Тутик [46]; Н. Г. Белобородова [47]), сопутствующая патология у подростков чаще выявляется в виде заболеваний инфекционно-воспалительной природы, которые составляют до 86,5 % случаев.

Одной из причин развития туберкулеза у детей и подростков в очагах туберкулезной инфекции является некачественная вакцинация. Учеными не доказана связь между качественным кожным знаком и выраженным иммунным ответом на прививку вакциной БЦЖ. Это свидетельствует о необходимости усовершенствования существующих методов. На частоту встречаемости той или иной клинической формы туберкулеза у детей, в зависимости от наличия контакта, указывала И. А. Сиренко [48]. По данным В. А. Фирсовой, в подростковом возрасте могут возникнуть разнообразные проявления туберкулезной инфекции: от первичного инфицирования до заболевания первичным (38,9 %) или вторичным туберкулезом (61,1 %) [45]. В очагах туберкулезной инфекции характер бактериовыделения источника заражения и подростка, находящегося в контакте с ним, совпадают в 65-69,9 % случаев [49]. По данным В. А. Аксеновой и Е.С. Овсянкиной совпадение чувствительности МБТ у источника и заболевшего подростка наблюдается частично или полностью в 65,0–70,0 % и 72,2 % случаев [7; 9]. Впервые выявленный туберкулез легких у подростков сопровождается изменением показателей функции внешнего дыхания в 57,0-64,2 % случаев, преимущественно за счет бронхообструктивного синдрома [50–57]. Однако в настоящее время состояние функции внешнего дыхания у подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, изучено недостаточно. В доступной литературе мало публикаций, отражающих особенности течения туберкулеза у подростков, находившихся в контакте с больными туберкулезом более 2 лет назад. Эти вопросы нуждаются в дальнейшем изучении.

Цель. Повышение качества диагностики туберкулеза у подростков на основании выявленных особенностей течения заболевания и прогнозирования риска развития туберкулеза легких.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности течения туберкулеза легких у подростков из здорового окружения и из окружения больных туберкулезом.
2. Оценить состояние функции внешнего дыхания у подростков обеих групп.
3. Оценить гематологические показатели у подростков обеих групп.
4. Установить критерии повышения точности диагностики туберкулеза у подростков.
5. Выявить факторы, определяющие риск развития туберкулеза легких у подростков из окружения больных туберкулезом, оценить степень их прогностической значимости.
6. Разработать модель прогнозирования риска развития туберкулеза легких у подростков из окружения больных туберкулезом.

Объект исследования. Впервые диагностированный туберкулез легких у подростков.

Предмет исследования. Особенности функционального состояния внешнего дыхания, гематологические показатели и грация кожной аллергической реакции на введение 2 единиц туберкулина (2 ТЕ) и состояние поствакцинального иммунитета в отдаленном периоде после вакцинации.

Научная новизна. Впервые изучены особенности течения туберкулеза легких у подростков в промышленном Донецком регионе. Изучен характер контакта с больным туберкулезом, что позволило определить его влияние на течение и исход клинических форм туберкулеза.

Определены стойкие изменения в системе клеточного звена иммунитета, которые выражались значительным снижением монолимфоцитарного индекса (МЛИ) с 0,207 до 0,121 у больных туберкулезом легких подростков из очагов туберкулезной инфекции.

Изучены гематологические показатели у подростков обеих групп после завершения полных курсов антимикобактериальной терапии.

Выявлены изменения гемограммы у больных 1-й группы: достоверное увеличение количества лимфоцитов с $26,41 \pm 1,27 \%$ до $32,24 \pm 1,16 \%$ и снижение числа моноцитов с $5,46 \pm 0,56 \%$ до $3,91 \pm 0,41 \%$ в периферическом кровотоке. Определены изменения формулы крови у больных 2-й группы: снижение количества лейкоцитов с $7,68 \pm 0,43$ до $5,81 \pm 0,28 \times 10^9 / \text{л}$.

Впервые проведен анализ туберкулиновой чувствительности у подростков больных туберкулезом из семейного контакта, проживающих на территории Донецкого региона. Выявлено преобладание умеренной туберкулиновой чувствительности у больных инфильтративным деструктивным туберкулезом (47,0 %). Также отмечено преобладание умеренной чувствительности к туберкулину в «очагах смерти» в 41,6 % случаев. Впервые изучены исходы туберкулеза у подростков в «очагах смерти» в сопоставлении с данными туберкулиновых проб. Установлено, что в очагах туберкулезной инфекции, при благоприятном исходе заболевания у подростков средняя чувствительность к туберкулину равнялась 14,3 мм, при неблагоприятном – 9,7 мм. Установлена достоверно большая выраженность туберкулиновых проб в «очаге смерти» у больных туберкулезом девочек ($16,62 \pm 5,012$) в сравнении с мальчиками ($13,07 \pm 2,401$), где $p < 0,05$. Впервые разработан новый способ оценки туберкулиновой чувствительности с использованием метода ультразвуковой визуализации папулы в коже и подкожной клетчатке предплечья.

Выявлены особенности бактериологической диагностики туберкулеза у подростков из окружения больных туберкулезом. Изучены сроки выявления заболевания у подростка после смерти бактериовыделителя.

Предложены способы усовершенствования качества вакцинации БЦЖ и диагностики осложнений вакцинации с использованием штамма БЦЖ.

Впервые изучено состояние функции внешнего дыхания (ФВД) у подростков, находящихся в окружении больных туберкулезом.

Теоретическая и практическая значимость работы. В диссертации представлены теоретические обобщения и практические решения актуальной проблемы: повышение точности диагностики туберкулеза у подростков из окружения больных. На основании выполненных исследований выявлены особенности течения туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции. Установлено, что массивная и вирулентная инфекция в очаге туберкулеза оказывает отрицательное действие на иммунный ответ подростка, что выражается снижением кожной чувствительности к туберкулину и угнетением реакции кроветворного ростка (снижение монолимфоцитарного индекса (МЛИ)). Полученные показатели функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ОФВ1, ПОС, МОС25, МОС50, МОС75) у подростков обеих групп доказывают наличие генерализованной бронхообструкции, выраженной у лиц, находящихся в контакте с больными туберкулезом. Это позволит обосновать назначение бронхоспазмолитиков в лечении больных из очагов туберкулезной инфекции. Доказана целесообразность включения в обследование подростков нового способа определения качества вакцинации, позволяющего прогнозировать исход течения туберкулеза легких у подростков из очагов туберкулезной инфекции. Разработанные способы учета туберкулиновой чувствительности и оценки качества прививочной реакции вакцины БЦЖ, диагностики осложнений вакцинации БЦЖ, позволяющие повысить точность туберкулинодиагностики, определить качество вакцинации и выявить осложнения вакцинации БЦЖ. Полученные данные могут быть использованы в верификации диагноза и определении тактики и исходов лечения больных из очага туберкулезной инфекции.

Методология и методы исследования. Методологической основой диссертационной работы стало проведение проспективного когортного клинического исследования подростков.

Методы:

1. Клинические (осмотр пациента, сбор анамнеза).

2. Лабораторные и биохимические (клинический анализ крови, биохимическое исследование крови).
3. Аллергологические (постановка пробы Манту с 2 ТЕ).
4. Рентгенологические (обзорная и боковая рентгенография органов грудной клетки, томография).
5. Микробиологические (выявление возбудителя туберкулеза методом микроскопии и посева).
6. Функциональные методы диагностики (компьютерная спирография).
7. Математические методы для анализа результатов исследования (метод вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена, нейросетевое моделирование).

Положения, выносимые на защиту:

1. В условиях суперинфекции у подростков отмечается более тяжелое течение туберкулезного процесса с развитием распространенных, в том числе, двусторонних форм туберкулеза, с ранним выявлением деструктивных изменений в легочной ткани и бактериовыделением. Тяжесть течения и исход туберкулезного процесса определяется характером и продолжительностью туберкулезного контакта.
2. У подростков, больных впервые диагностированным туберкулезом легких, из очагов туберкулезной инфекции наблюдаются значительные нарушения функции внешнего дыхания, соответствующие легочной недостаточности II–III степени.
3. Особенностью функции внешнего дыхания у подростков с впервые выявленным туберкулезом легких, подвергавшихся суперинфекции в условиях длительного семейного контакта с бактериовыделителями, являются генерализованные нарушения бронхиальной проходимости II–III степени, преобладающих в верхних и средних отделах дыхательных путей.
4. У подростков, больных впервые выявленным туберкулезом легких из очагов туберкулезной инфекции, после завершения полных курсов антимикобактериальной терапии определяются изменения гемограммы, которые

проявляются в виде достоверного увеличения количества лимфоцитов в сочетании с моноцитопенией и снижением монолимфоцитарного индекса.

5. Разработанная модель риска развития туберкулеза обладает прогностической значимостью. У подростков из очагов туберкулезной инфекции риск развития туберкулеза определяется: длительностью контакта с источником заражения, отсутствием иммунизации или недостаточной ее эффективностью, наличием сопутствующей хронической патологии, неудовлетворительными материально-бытовыми условиями, курением подростка.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на научно-практических конференциях по педиатрии и фтизиатрии: Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Здоров'я працюючих» (г. Донецк, 8–9 ноября 2012 г.); «Туберкулез и болезни легких: современные вызовы и пути решения» (г. Донецк, 12 октября 2018 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы туберкулеза: междисциплинарный подход» (г. Донецк, 23 октября 2019 г.); III Международном форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 2019 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 10 статей в изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики, 5 статей в специализированных журналах, 2 тезисов в сборниках научно-практических конференций, 3 декларационных патента на полезную модель.

Внедрение в практику результатов исследования. По материалам диссертации получены 3 декларационных патента на полезную модель. Научные разработки и материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии и пульмонологии ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО». Результаты исследования внедрены в практику работы Клинического лечебного профилактического учреждения (КЛПУ) Республиканской клинической туберкулезной больницы (РКТБ) г. Донецка.

Личный вклад соискателя. Диссертантом самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, сформулированы его цель и задачи, определена программа работы. Диссертантом выполнен отбор и формирование групп наблюдения, сбор, анализ, статистическая обработка полученных данных и интерпретация результатов исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Диссертантом подготовлены патенты, данные для публикаций и выступлений на конференциях, оформлена диссертационная работа и автореферат.

Структура и объем диссертации. Основной текст диссертации изложен на 143 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями, перспектив дальнейшей разработки темы, списка условных сокращений, списка использованных источников, который содержит 182 наименований (130 – отечественных, 52 – зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 13 таблицами и 17 рисунками.

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Некоторые аспекты эпидемиологии туберкулеза на современном этапе

В настоящее время проблема туберкулеза является важной национальной и международной проблемой. Заболевание не ликвидировано ни в одной стране мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), третья часть населения планеты (около 1,9 млрд.) инфицирована микобактериями туберкулеза (МБТ), из них около 60 млн. больны туберкулезом [58–60]. Ежегодно в мире выявляют 8–9 млн. человек, впервые заболевших туберкулезом, в том числе с бактериовыделением – 4–4,5 млн., при этом погибают от него около 2 млн. лиц, среди которых около 300 тыс. (6,6 %) – дети [61–64].

Общее количество больных туберкулезом в мире достигает 50–60 млн. человек. От туберкулеза в настоящее время умирает больше людей, чем от СПИДа и инфекционных заболеваний вместе взятых [65].

В структуре смертности от инфекционных и паразитарных болезней туберкулез составляет 80 %. Годовые медико-экономические убытки составляют около 4 млрд. рублей [66; 67].

Современный туберкулез характеризуется появлением новых форм, которые вызываются измененными штаммами возбудителя. Типичный вариант туберкулеза в структуре заболеваемости занимает не более одной трети случаев с тенденцией к дальнейшему уменьшению. Атипичные формы туберкулеза являются «основной движущей силой эпидемии». Современную ситуацию по туберкулезу следует характеризовать как серьезную бурно нарастающую эпидемию. Эта болезнь прочно и с большим отрывом заняла первое место среди всех инфекций и продолжает быстро распространяться [65; 68; 69]. Ухудшение эпидемиологической ситуации в некоторых странах Европы связано с социально-

экономическим кризисом, недостатками системы здравоохранения. Кроме того, на распространенность туберкулеза влияют природные факторы. Большую часть распространенности туберкулеза в мире (80 %) за период 1198-2015 гг. составили 22 страны с высоким бременем туберкулеза. Началу эпидемии предшествовал период длительного снижения и стабилизации заболеваемости (Рисунок 1.1.1).

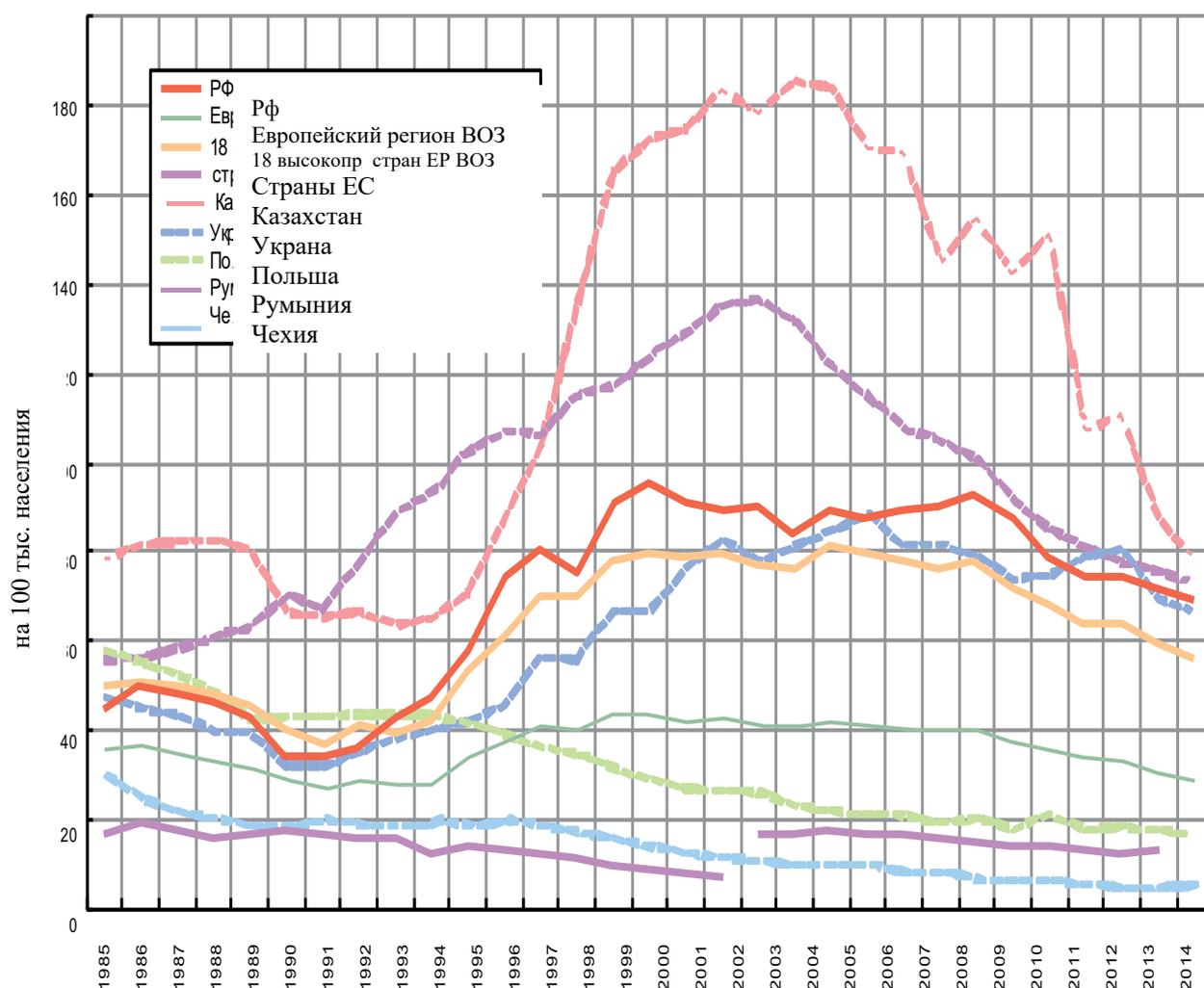


Рисунок 1.1.1 – Динамика регистрируемой заболеваемости в европейском регионе ВОЗ с 1985 по 2015 гг.

Оценка абсолютных значений числа, заболевших туберкулезом в странах мира, легла в основу введенного ВОЗ в 1998 г. понятия «глобальное бремя туберкулеза» [61; 64; 65; 70] («Global TB burden»). Его оценка включает число лиц, умерших от туберкулеза, общее число лиц, болеющих туберкулезом, или

смертность и распространенность туберкулеза на 100 тыс. оценочного населения. Это понятие определяет «бремя», которое несет мировое сообщество в целом от распространения данного заболевания. В 1998–2015 гг. рассматривались 22 страны с наибольшим бременем туберкулеза (НБТБ), которые оказывали наибольшее воздействие на «глобальное бремя» туберкулеза в мире, исходя из их вклада в суммарное число заболевших (около 80 % новых случаев туберкулеза в мире, в 2013 г – 82,2 %). С 2015 г. на основе оценок ВОЗ были определены три списка НБТБ – для туберкулеза, для ТБ / ВИЧ и для туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. Величина оценки ВОЗ показателя заболеваемости туберкулезом для Российской Федерации относится к средним значениям и равна 80 на 100 тыс. населения. Включение России в основной список стран с наибольшим бременем туберкулеза связано с существенным абсолютным числом новых случаев и рецидивов туберкулеза в течение года – 115 тыс. (2015 г). Это определяется как тем, что проблема туберкулеза еще пока значима для России, так и тем, что численность населения достаточно велика по сравнению со многими другими странами. Оценка заболеваемости туберкулезом на 100 тыс. населения имеет значение «локального» бремени туберкулеза для самой страны. Распределения «локального бремени» туберкулеза в мире по данным ВОЗ 1985–2015 гг определило страны с высоким показателем заболеваемости ТБ / ВИЧ и одновременно МЛУ ТБ, К таким странам относятся Ангола, Китай, Конго, Эфиопия, Индия, Индонезия, Кения, Мозамбик, Папуа Новая Гвинея, Нигерия, ЮАР, Тайланд, Зимбабве. К странам с наибольшим бременем туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, относятся Бразилия, Конго, Лесото, Намибия, Танзания и другие. Большой удельный вес МЛУ ТБ зарегистрирован в странах: Бангладеш, КНДР, Пакистан, Филиппины, Россия, Вьетнам и др.

Во всем мире в 2015 г., согласно данным ВОЗ, было зарегистрировано 6364 194 случая туберкулеза, из которых 6 136 321 – новый случай или рецидив туберкулеза, что составило 84,07 на 100 тыс. населения планеты. Среди общего

числа зарегистрированных новых случаев и рецидивов туберкулеза легких бактериологическое подтверждение имели 57 %. Если взять только новые случаи туберкулеза легких (4,76 млн), то больных с лабораторно подтвержденным диагнозом было 47,4 % от всех 5,68 млн зарегистрированных новых случаев заболевания, включая и больных внелегочным туберкулезом.

В Российской Федерации в 2015 г. было зарегистрировано 1,6 % от всех случаев туберкулеза в мире и 1,9 % от случаев туберкулеза, зарегистрированных в странах наибольшего бремени (СНБТ).

Если рассмотреть страны Европейского региона ВОЗ, то здесь доля Российской Федерации в общем числе зарегистрированных новых случаев и рецидивов туберкулеза более существенна – 37,7 %. Во всем мире регистрируемое значение новых случаев на 100 тысяч населения в 2015 г составило 77,5. В странах Африки этот показатель составил 124,6 на 100 тыс. населения. Наибольшие значения этого показателя отмечено в ЮАР – 499, КНДР – 413, Папуа Новая Гвинея – 343, Намибия – 320. Благоприятная эпидемиологическая ситуация с минимальными значениями новых случаев зарегистрирована в США и Израиле – 3, Чехия – 4, Германия – 7. В целом в Европе этот показатель равняется 25,0 на 100 тыс. населения. В РФ зарегистрировано 59 случаев на 100 тыс. населения, Украине – 53, Беларуси – 33. Однако менее благоприятная эпидемиологическая обстановка отмечена в Кыргызстане – 99, Молдове – 70, Таджикистане – 60, Казахстане – 58, Узбекистане – 49.

В Таблице 1.1.1 дана характеристика эпидемиологической ситуации по туберкулезу в некоторых регионах ВОЗ и странах мира по данным 2015 г.

Таблица 1.1.1 – Выявление туберкулеза в некоторых регионах ВОЗ и странах мира, 2015 г.

Страны	Все новые случаи и рецидивы туберкулеза						Оценка уровня выявления случаев ТБ с	Оценка уровня выявления случаев ТБ с
	оценка ВОЗ				регистрируемые значения			
	число (тыс.)		на 100 тыс.		число (тыс.)	на 100 тыс.		
Весь мир	10 400	(8 740-12200)	142	(119-166)	6147,2	84,0	59	77,5
Европа	323	(299-349)	36	(33-38)	218,7	29	82	25,0
Африка	2 720	(2360-3110)	275	(239-314)	1296,1	131,0	48	124,6
Америка	268	(250-287)	27	(25-29)	218,7	22,1	82	20,6
ЮАР	454	(294-649)	834	(539-1190)	287,2	527	63	499
Израиль	0,32	(0,28-0,37)	4	(3,4-4,6)	0,3	3,5	87	3
РФ	115	(98-132)	80	(69-92)	99,6	69	87	59
Украина	41	(26-58)	91	(59-130)	30,2	67	74	53
Беларусь	5,2	(3,9-6,8)	55	(41-71)	3,8	40	72	33

Согласно данным ВОЗ, в 2018 г. во всем мире туберкулезом заболело 10 миллионов человек [61; 65; 70]. В последнее время данный параметр остается на сравнительно стабильном уровне. Основной резервуар инфекции продолжает сохраняться в развивающихся странах Африки, Латинской Америки, Азии и странах Восточной Европы, где сосредоточено около 95 % новых случаев туберкулеза. Более 80 % заболевших составляют лица трудоспособного возраста. В период 2000–2018 гг. средние темпы снижения показателя заболеваемости

туберкулезом в мире ежегодно составляли 1,6 %, в 2017–2018 гг. – 2,0 %. Наряду с этим в России наблюдается стабилизация эпидемиологической ситуации по туберкулезу с тенденцией к ее улучшению, о чем свидетельствует динамика основных показателей. За последние 10 лет (2008–2017 гг.) снизились показатели заболеваемости взрослого населения на 100 тысяч: с 85,1 до 48,3 (–43,2 %), детей (0–14 лет) – с 15,3 до 9,7 (–36,6 %); распространенность туберкулеза с 190,7 до 109,8 (–42,4 %); смертность от туберкулеза – с 17,9 до 6,5 (–63,7 %), а также уменьшилось бактериовыделение у больных туберкулезом – с 80,3 до 46,0 на 100 тыс. населения (–42,4 %) (Рисунок 1.1.2). За период 2015–2018 гг. заболеваемость туберкулезом сократилась на 15 %, смертность на 24 % [63; 65].

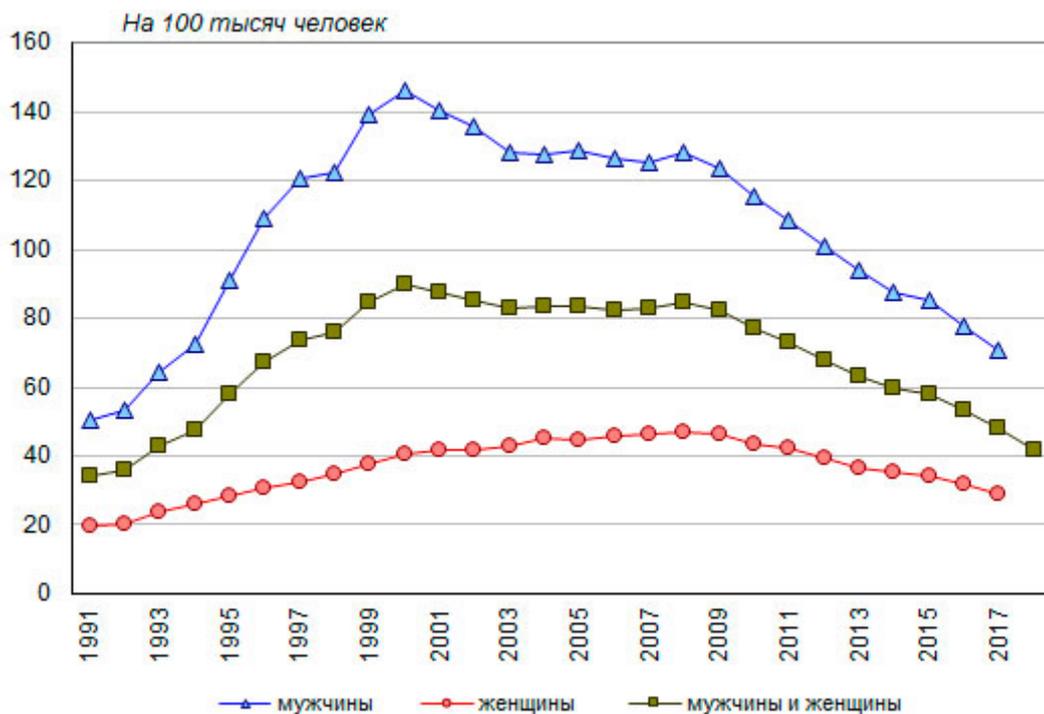


Рисунок 1.1.2 – Заболеваемость населения РФ активным туберкулезом, случаи заболевания с впервые установленным диагнозом на 100 тысяч человек соответствующего пола в период 1991–2018 гг.

Смертность от туберкулеза до 2014 года составляла более половины случаев смерти от инфекционных заболеваний в России, в настоящее время – около 30 %.

Пик смертности от туберкулеза в постсоветской России наблюдался в 2005 году, что составило 25 случаев на 100 тысяч населения (или около 80 % умерших от всех инфекционных заболеваний). С 2006 года смертность от туберкулеза стала устойчиво снижаться, достигнув в 2018 году показателя в 5,5 случаев на 100 тысяч населения (Рисунок 1.1.3).

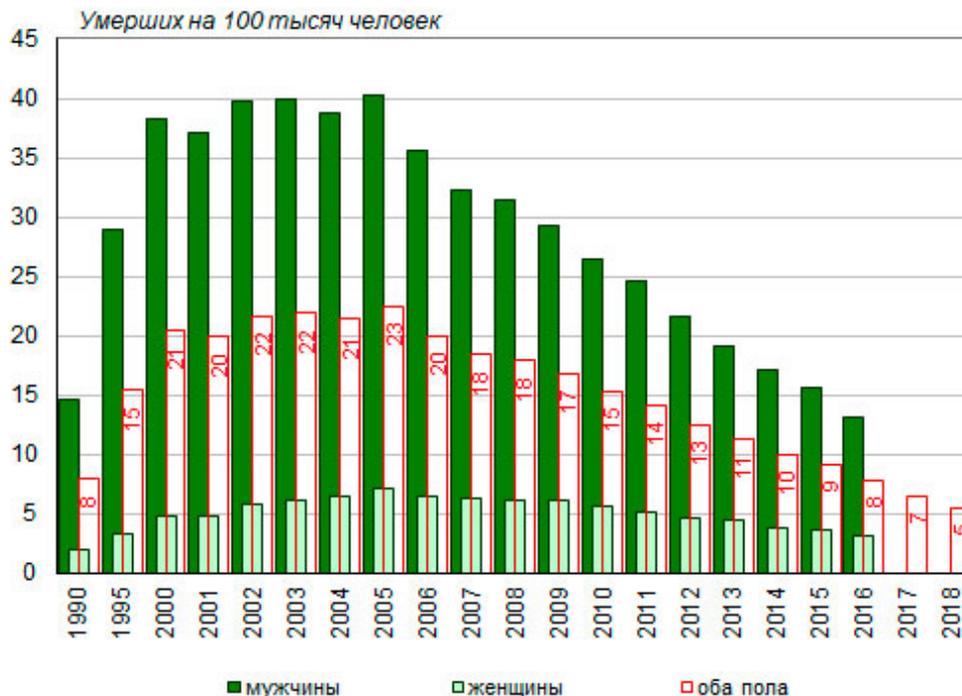


Рисунок 1.1.3 – Смертность от туберкулеза среди населения Российской Федерации за период 2000–2018 гг.

По прогнозам, к 2025 году смертность от туберкулеза снизится до 4,5 случаев на 100 тысяч. В 2010 году Россия стала мировым лидером по темпам снижения смертности от туберкулеза [71-73]. На 2019 год Россия входит в число двадцати стран мира с наименее благоприятной обстановкой по распространению туберкулеза; такая картина является следствием резкого ухудшения ситуации в 1990-е годы. С периода 2009 года в Российской Федерации отмечается благоприятная динамика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу, в том числе среди детского и подросткового населения.

В Донецком регионе экологическое неблагополучие является одной из основных причин роста заболеваемости населения туберкулезом.

Туберкулез ведет себя агрессивно, поражая все возрастные и социальные слои населения, в том числе и детские контингенты. Заболеваемость детей отражает общую эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу. Эпидемия туберкулеза является бедствием промышленных регионов и в меньшей степени сельских местностей. Донецкая область отличается от всех других регионов наибольшей концентрацией экологически вредных предприятий, самой высокой плотностью городского населения и обилием трудно решаемых социально-экономических проблем [19; 21]. Ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу среди детей Донецкой области зарегистрировано в начале 90-х годов XX века – ежегодно заболевали туберкулезом приблизительно 80 детей. Показатель заболеваемости туберкулезом детского населения в регионе составлял в 2010 году 8,7 на 100 тысяч, против 5,1 в 1991 году, с пиком заболевания в 2006 году – 14,4. За период 2007–2010 гг. повышение заболеваемости взрослого населения привело к закономерному повышению заболеваемости подростков. С 2009 г отмечено снижение заболеваемости детей и подростков.

Одной из ведущих причин роста заболеваемости является распространение ВИЧ-инфекции. Туберкулез, как наиболее распространенное оппортунистическое заболевание при ВИЧ-инфекции, является главной причиной заболеваемости и смертности больных СПИДом [70; 73-75]. ВИЧ-инфекция повышает риск активного туберкулеза, и, наоборот, туберкулез неблагоприятно влияет на течение ВИЧ-инфекции. По данным литературы 1/3 ВИЧ-инфицированных пациентов болен туберкулезом и около 30–40 % заболевших погибает от туберкулеза. По оценкам ВОЗ, среди 10,4 млн. заболевших туберкулезом пациентов в 2015 г., в мире 1,2 млн. составили лица, живущие с ВИЧ-инфекцией. В этом же году в мире констатированы 1,4 млн. смертей от туберкулеза (2015 г.), 400 тысяч смертей больных были обусловлены сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции [76-77]. Последние десятилетия ВИЧ-инфекция оказывает существенное влияние на распространение туберкулеза в мире. Показатели заболеваемости, смертности,

эффективности лечения больных туберкулезом в значительной мере связаны с распространенностью ВИЧ-инфекции как среди населения в целом, так и среди больных туберкулезом. Считается, (по оценкам 2013 года), что заболеваемость туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией в 29 раз больше, чем заболеваемость туберкулезом населения, не пораженного ВИЧ-инфекцией.

Особое практическое значение имеет оценка распространения ВИЧ-инфекции среди новых случаев и рецидивов туберкулеза или доля ВИЧ-инфекции среди указанных больных [68; 73]. Согласно оценке ВОЗ, в 2015 г. в мире 1,1 млн (1,0–1,3), или 11 % (9,1–14 %) новых случаев и случаев рецидивов туберкулеза сочетается с ВИЧ-инфекцией. Наибольшее значение показателя было получено для стран Африканского региона – 31 % (25–37 %). Для стран Европейского региона ВОЗ значение показателя было равно 8,4 % (7,0–9,9 %). В число стран данного региона ВОЗ входит Российская Федерация, для которой значения рассматриваемых показателей были равны 9,9 % (8,8–11,0 %), или 11,0 (9,3–13,0) тыс. больных с сочетанной патологией. На основе оценок ВОЗ в 2015 г. был определен список 30 стран с наибольшим бременем ТБ / ВИЧ – и (СНБ ТБ/ВИЧ), которые являются приоритетными странами с точки зрения борьбы с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией [64;65; 68; 75]. Двадцать из них были страны, у которых зарегистрированы большое количество случаев сочетанной инфекции, определенной в результате оценки ВОЗ, а 10 стран – в связи с высокими значениями оценки заболеваемости сочетанной инфекцией из расчета на 100 тыс. населения. В странах СНБ ТБ / ВИЧ, согласно оценке ВОЗ, сосредоточено подавляющее большинство инцидентных случаев ТБ / ВИЧ в мире: около 1,0 млн, или 86 % от всех больных ТБ / ВИЧ. Новые случаи и рецидивы рассматриваются в оценках ВОЗ совместно, так как во многих странах отсутствует качественная информация об истории предыдущего лечения вновь зарегистрированных пациентов. Эти случаи обозначаются единым термином «инцидентные случаи» (incident cases), т. е. вновь возникшие случаи заболевания.

В соответствии с новым определением ТБ / ВИЧ, введенном в 2015 г., Российская Федерация с оценкой числа больных, равной 11 тыс. (6,8–9,4 тыс.), не

входит в их число, как это было ранее до 2015 г. В число 30 стран СНБ ТБ / ВИЧ входят 23 страны из Африканского региона ВОЗ, в которых сосредоточено почти 72 % всех больных сочетанной инфекцией. Наибольшее число больных ТБ / ВИЧ, согласно оценке, проживают в ЮАР 258 тыс. (240–350 тыс.), Индии – 113 тыс. (75–160 тыс.), Нигерии – 100 тыс. (53–110 тыс.), Мозамбике – 79 тыс. (47–76 тыс.) и Индонезии – 78 тыс. (25–87 тыс.). К 2015 г. в мире значительно возросли число и доля новых случаев и рецидивов туберкулеза, которые имеют известный результат обследования на ВИЧ – около 3,4 млн, или 55% от всех зарегистрированных больных туберкулезом. На Рисунке 1.1.4 представлен удельный вес больных ВИЧ-инфекцией среди новых случаев и рецидивов туберкулеза, обследованных на ВИЧ-инфекцию в регионах ВОЗ, некоторых странах мира, Российской Федерации.

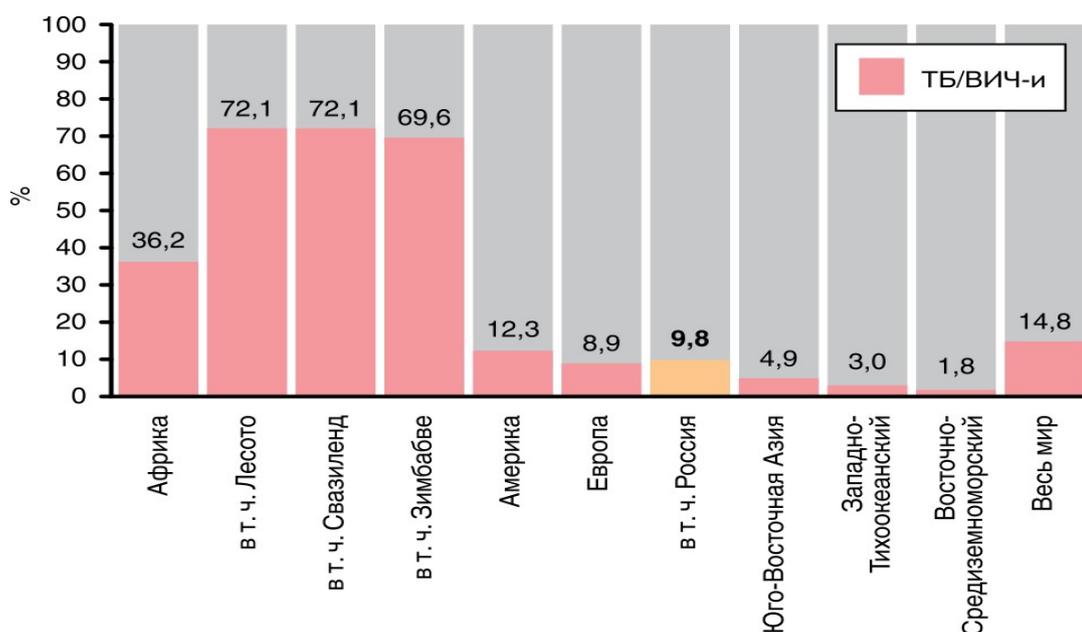


Рисунок 1.1.4 – Доля зарегистрированных больных ВИЧ-инфекцией среди новых случаев и рецидивов туберкулеза в мире и Российской Федерации (по данным обследования 2015г.)

Смертность больных ко-инфекцией ТБ / ВИЧ, оказывает все большее влияние на общую смертность больных туберкулезом [77-80]. Это связано с ростом числа больных ВИЧ-инфекцией, среди которых проявление туберкулезной

инфекции является ведущей причиной смерти. Согласно оценке ВОЗ (2015 г.), среди 388 тыс. умерших от проявления туберкулезной инфекции больных ВИЧ-инфекцией, 76 % смертей происходят в странах Африканского региона ВОЗ, при этом в мире треть всех смертей больных ТБ / ВИЧ (33,5 %) зарегистрирована в ЮАР и Намибии (73 и 57 тыс. соответственно).

Смертность больных сочетанной инфекцией обусловлена поздним выявлением случаев ТБ / ВИЧ и задержкой начала антиретровирусной терапии (АРТ) или лечения противотуберкулезными препаратами. В связи с этим ВОЗ рекомендует осуществлять рутинные обследования на ВИЧ среди лиц с подозрением на туберкулез и среди больных туберкулезом, осуществлять систематический скрининг на ВИЧ для своевременного выявления туберкулеза, осуществлять своевременное начало АРТ и проведение превентивного лечения туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией [79; 81-82].

Доля охваченных АРТ среди инцидентных случаев сочетанной инфекции во всем мире составляет 78 %, в Европейском регионе – 36 %, в Российской Федерации – 93 %. Охват профилактическим лечением лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией во всем мире, составляет 8,4 %, в Европейском регионе – 35,5 % (наибольшее значение), в Российской Федерации – 35% [68; 73; 79; 82].

Значение оценки распространенности ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом, по данным 2015 г., для некоторых стран мира, России и отдельных регионов ВОЗ приведены в Таблице 1.1.2.

Таблица 1.1.2 – Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией в мире, 2015г.

Регион / страна	Оценка ВОЗ числа новых случаев и рецидивов ТБ, сочетанных с ВИЧ-инфекцией	Оценка распространения ВИЧ-инфекции среди новых случаев и рецидивов ТБ	Новые случаи и рецидивы ТБ с известным результатом обследования на ВИЧ-инфекцию		Число инцидентных случаев ТБ, имеющих положительный результат обследования на ВИЧ (тыс.)	Доля положит. результатов среди обследованных на ВИЧ инцидентных случаев ТБ %	Доля охваченных АРТ- среди всех инцидентных случаев сочетанной инфекции %	Охват профилактическим лечением лиц, живущих с ВИЧ инфекцией	
			Абс.	%				Абс	%
Весь мир	1 170 (1 020; 1 320)	11 (9,1; 14)	3386	55	500,7	14,8	78	932	8,4
Африка	834 (710; 969)	31 (25; 37)	1051	81	380,0	36,2	82	877	9,8
ЮАР	258(165; 370)	57 (52; 61)	278	97	157,5	56,7	85	552	19,1
Индия	113 (58; 186)	4,0 (3,6; 4,4)	1125	67	44,6	4,0	92	н/д	н/д
Бразилия	13 (11; 15)	15 (14; 16)	60	82	9,1	15,1	31	н/д	н/д
США	0,58 (0,49; 0,67)	5,6 (5,3; 5,8)	8,4	93	0,5	5,5	н/д	н/д	н/д
Европейский регион	27 (23; 31)	8,4 (7,0; 9,9)	182	69	16,2	8,9	36	2128	35,5
РФ	11,0 (9,3; 13)	9,9 (8,8; 1)	66	95,3	6,4	9,7	93	28	35

В последних глобальных отчетах ВОЗ приводятся сведения об эффективности лечения больных ТБ / ВИЧ. Такую отчетность к 2016 г. для когорты 2014 г. представили 106 стран, в которых в 2014 г. было сосредоточено 80 % всех больных ТБ / ВИЧ, зарегистрированных национальными

программами борьбы с туберкулезом в мире. Исходы лечения больных сочетанной патологией представлены в Таблице 1.1.3.

Таблица 1.1.3 – Исходы лечения больных ТБ / ВИЧ из когорты 2014 г. (данные ВОЗ)

Регионы ВОЗ/ страны	Размер когорты	Успешное лечение	Неудача	Умерло	Потеряно для наблюдения	Доля оценки умерших к оценке заболевших больных
	чел.	%	%	%	%	%
Все страны мира, предоставившие отчет	424 274	74,6	1,1	10,8	6,0	
Африка	288 297	76,4	0,5	9,7	5,9	35,3*
Америка	15 740	54,8	0,6	19,4	13,1	18,6
Восточное Средиземноморье	401	53,4	0,5	21,9	19,2	22,5
Европа	7 923	41,4	27,7	21,0	7,2	18,2
Юго-Восточная Азия	65 183	73,8	1,3	13,5	6,3	32,7
Западно-Тихоокеанский регион	4 181	70,3	0,3	16,0	4,8	17,2
Бразилия	6 891	49,2	0,0	22,0	15,0	16,9
США	467	80,1	1,5	7,1	1,1	13,3
Индия	44 257	76,2	1,1	13,1	5,8	32,7
Ботсвана	3 537	76,6	1,1	10,1	3,3	29,2
Зимбабве	19 290	67,9	0,6	9,1	3,4	24,2
Украина	6 104	35,2	35,2	22,3	7,2	23,3
Казахстан	381	70,6	3,7	19,9	3,1	13,8
Беларусь	135	74,1	7,4	15,6	1,5	24,0
Р. Молдова	241	52,7	6,2	30,3	10,8	32,7

Контроль туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, является существенным компонентом национальной программы борьбы с туберкулезом. Российская Федерация не входит в число стран с высоким бременем ТБ / ВИЧ, но тем не менее, эпидемиологическая ситуация требует тщательного контроля [70; 82-84].

Туберкулез с лекарственной устойчивостью является серьезнейшей проблемой во всем мире. Согласно опубликованному Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) «Глобальному докладу о борьбе с туберкулезом 2019 г», туберкулезом, устойчивым к рифампицину – основному противотуберкулезному препарату с 1970-х гг, – больны почти полмиллиона человек в мире. Наибольшая доля больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза проживает в Индии (27 % от общего числа новых случаев заболевания, регистрируемых во всем мире). Наряду с Российской Федерацией и Украиной, Беларусь – одна из трех стран Восточной Европы, в которых отмечается наиболее высокая доля больных МЛУ–ТБ среди инфицированных возбудителем туберкулеза. Согласно опубликованному ВОЗ отчету по мониторингу и эпиднадзору за туберкулезом в Европе 2019 г., в 2017 г. в Беларуси отмечалась самая высокая доля больных МЛУ-ТБ среди ранее нелеченых пациентов (629 из 1690, или 37,2 %).

На 2019 год Россия входит в число двадцати стран мира с наименее благоприятной обстановкой по распространению туберкулеза; такая картина является следствием резкого ухудшения ситуации в 1990-е годы.

С периода 2009 года в Российской Федерации отмечается благоприятная динамика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу, в том числе среди детского и подросткового населения.

В Донецком регионе экологическое неблагополучие является одной из основных причин роста заболеваемости населения туберкулезом.

Туберкулез ведет себя агрессивно, поражая все возрастные и социальные слои населения, в том числе и детские контингенты. Заболеваемость детей отражает общую эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу.

В 2017 году в мире 1 000 000 детей заболели туберкулезом, и 230 000 детей умерли от него (включая детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом) [63; 70].

Ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу среди детей Донецкой области зарегистрировано в начале 90-х годов XX века – ежегодно заболевали туберкулезом приблизительно 80 детей. Показатель заболеваемости туберкулезом детского населения в регионе составлял в 2010 году 8,7 на 100

тысяч, против 5,1 в 1991 году, с пиком заболевания в 2006 году – 14,4. За период 2007–2010 гг. повышение заболеваемости взрослого населения привело к закономерному повышению заболеваемости подростков. С 2009 г. отмечено снижение заболеваемости детей и подростков. В настоящий период времени в странах СНГ прослеживается незначительная стабилизация заболеваемости туберкулезом, как среди взрослых, так и детей в возрасте до 14 лет. Анализируя заболеваемость подростков, следует отметить некоторую «волнообразность» процесса: чередование нарастания и последующего снижения показателей.

Однако на эпидемиологический процесс отрицательно влияет развивающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции с ростом числа и доли пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, а также рост доли пациентов с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий к противотуберкулезным препаратам [77; 79; 85-86].

При инфицировании ВИЧ-инфекцией с ослаблением реакций иммунитета, организм больных становится более восприимчивым к оппортунистическим заболеваниям. У больных, инфицированных *M. tuberculosis*, ВИЧ-инфекция является причиной прогрессирования бессимптомной туберкулезной инфекции. Риск развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов в 10–20 раз выше, чем у неинфицированных. Частота туберкулеза повышается в популяциях, где ВИЧ-инфекция получила значительное распространение, в том числе в Донецком регионе. Половой и парентеральный пути распространения являются наиболее частыми. Передача инфекции от матери к ребенку имеет меньший удельный вес (19,4 %). При сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции развиваются самые тяжелые формы болезни. Первый случай ко-инфекции ТВ / ВИЧ у детей Донецкой области зарегистрирован в 1998 году, позже ежегодно выявлялись случаи сочетанной патологии. Среди больных СПИДом детей большинство рождены ВИЧ-инфицированными матерями, и лишь несколько случаев заболевания, возникшего в результате приема инъекционных наркотиков. В основном, это дети с тяжелыми генерализованными процессами: диссеминированным туберкулезом, осложненными формами туберкулеза

внутригрудных лимфатических узлов и первичного туберкулезного комплекса, инфильтративного туберкулеза в фазе распада, осложненного туберкулезным менингитом [16; 17; 19; 21; 85].

Наличие смертности при сочетанной патологии объясняется тяжестью туберкулезного процесса на фоне ВИЧ-инфекции – синдром взаимного отягощения, а также наложением другой инфекции, в частности, бактериальной, грибковой, вирусной и паразитарной флоры [76; 78]. Наиболее восприимчивый контингент – дети до 5-летнего возраста [86].

Среди подросткового населения Донецкой области количество случаев ко-инфекции (2005–2010гг.) выявлено у 2 детей подросткового возраста (15–17 лет). Однако проблема ВИЧ-ассоциированного туберкулеза у подростков не приобрела такой значимости, как у взрослых. Поэтому в условиях современной эпидемии сохраняется актуальным изучение особенностей клинического течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и неинфицированных детей подросткового периода.

В связи с тем, что одной из ведущих причин роста заболеваемости туберкулезом является распространение ВИЧ-инфекции в Украине, первые случаи ко-инфекции зарегистрированы в 1987 году. С тех пор масштабы эпидемии ВИЧ-инфекции и СПИДа продолжают увеличиваться. В последние годы одновременно развиваются эпидемии двух социально-опасных заболеваний – туберкулеза и ВИЧ / СПИДа, поражающие одни и те же группы населения. Туберкулез, как наиболее распространенное оппортунистическое заболевание при ВИЧ-инфекции, является главной причиной заболеваемости и смертности среди больных СПИДом.

До 2008 года заболеваемость туберкулезом органов дыхания в России незначительно колебалась на уровне 78,9–83,7 на 100 тысяч населения, с последующим снижением к 2016 году до 51,6 [71]. Темпы снижения распространенности туберкулеза в полной мере относятся лишь к случаям заболевания без множественной лекарственной устойчивости.

Первые сведения о множественной лекарственной устойчивости в отчетной форме №3 появились в 1999 году. В последние годы постоянно увеличивается число больных, выделяющих устойчивые к противотуберкулезным препаратам микобактерии туберкулеза (МБТ). При этом все большее место занимает полирезистентность и множественная лекарственная устойчивость. Процент устойчивости МБТ зависит от уровня заболеваемости, наличия больных с остро прогрессирующими и распространенными процессами, от качества работы микробиологической службы в регионах и странах. В России, по данным А. Г. Хоменко (1996), у впервые выявленных взрослых больных туберкулезом лекарственная устойчивость наблюдалась в 50,0 % случаев, при рецидивах – в 81,2 %, у хронических больных – в 90,2 % случаев. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) возбудителя к противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом в 2000–2002 гг. зарегистрирована у 6,7 % случаев с колебаниями по отдельным территориям от 1,3 % до 47,1 % [87-90].

С 1999 года происходит качественное изменение структуры туберкулеза: неуклонно растет доля туберкулеза с МЛУ возбудителя. В 1999 году заболеваемость МЛУ / ТБ составила 8,6 на 100 тысяч населения, 2005 г. – 16,0, в 2012 г. – 24,3 [91-94].

В список стран, имеющих наибольшую долю (более 20 %) туберкулеза с МЛУ среди впервые выявленных больных, входят Беларусь (37 %, согласно оценке ВОЗ 2015 г.), Кыргызстан (32 %, 2011 г.), Республика Молдова (32 %, 2015 г.), Казахстан (25 %, 2015 г.), Украина (25 %, 2014 г.), Узбекистан (24 %, 2011 г.) и Российская Федерация (22 %, 2013 г.). Наибольшую долю туберкулеза с МЛУ (более 50 %) среди ранее леченных больных в странах, где регистрируют в течение года более 50 новых случаев туберкулеза с МЛУ, имеют Таджикистан (77 %, оценка 2014 г.), Беларусь (69 %, 2015 г.), Республика Молдова (69 %, 2015 г.), Узбекистан (63 %, 2011 г.), Украина (58 %, 2014 г.), Кыргызстан (56 %, 2013 г.), Эстония (54 %, 2015 г.) и Российская Федерация (53 %, 2013 г.) [87].

Анализ данных литературы о возникновении и распространении лекарственной устойчивости МБТ в различных странах мира и регионах Российской Федерации показывает главную современную проблему фтизиатрии.

Увеличение частоты встречаемости устойчивых штаммов МБТ – интернациональная проблема, однако контроль за лекарственно-устойчивым туберкулезом рассматривается с учетом особенностей конкретной страны, области. К таким особенностям относятся: распространенность туберкулеза, в том числе лекарственно-устойчивых форм, уровень миграции, степень развития национальной программы по борьбе с туберкулезом и частного сектора медицины, финансовые возможности правительства, местной администрации, наличие специализированной медицинской службы. Распространенность лекарственно-устойчивого туберкулеза в какой-либо области зависит от адекватности химиотерапии, передачи устойчивых штаммов, и связана с уровнем ВИЧ-инфицированности, иммиграцией устойчивых штаммов и качеством контроля за этим процессом. Нарастание лекарственной устойчивости приводит к ухудшению показателей лечения, увеличения резервуара бактериовыделителей, что является тревожным симптомом, так как излечение больных, выделяющих МБТ в окружающую среду, является важнейшей целью в уменьшении распространения туберкулеза. Следовательно, лекарственно-устойчивый, особенно туберкулез с МЛУ, представляет собой дополнительную угрозу глобальной борьбе с туберкулезом.

Лечение больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью сопряжено с рядом сложностей. Схему лечения строят по принципу подбора препаратов, к которым микобактерии сохранили чувствительность. Как правило, в этом случае применяют индивидуальные схемы химиотерапии с набором, состоящим как минимум из 5–6 противотуберкулезных препаратов, в том числе резервного ряда, которые применяются длительно. Во время длительного применения препаратов существует риск возникновения побочных реакций [93-95].

Достаточно серьезной проблемой в настоящий период времени остается проблема лечения химиорезистентного туберкулеза у детей и подростков.

Анатомо-физиологические особенности растущего организма ограничивают спектр назначения препаратов. Кроме того, сохраняется высокий риск побочных реакций. Следующей важной проблемой является проведение химиопрофилактического лечения в очагах мультирезистентного туберкулеза. В настоящий период времени нет единого мнения по тактике ведения детей из контакта с больными химиорезистентным туберкулезом [94].

Проблема распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью у подростков изучается. Недостаточно данных об эффективности лечения этого контингента больных. Общая эффективность лечения химиорезистентного туберкулеза у взрослых, по данным литературы, варьируется от 40 % (Румыния) до 80 % (Казахстан) [88].

По результатам запроса на конец 2017 г. в РФ в контингентах по IV группе диспансерного учета наблюдались по контакту с больными-бактериовыделителями с МЛУ / МБТ 15 261 человек в возрасте от 0 до 17 лет включительно (детей 0–14 лет – 12 729, подростков 15–17 лет – 2 532). Заболеваемость на 1 000 контактов с МБТ МЛУ составила 3,41 (2,91 – среди детей, 5,92 среди подростков). У всех больных туберкулезом (предполагаемый источник инфекции) установлена устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину (HR). Кроме того, в 53,5 % случаев определена устойчивость к канамицину (Km), в 21 % капреомицину (Cm), в 10,7 % к офлоксацину (Ofl), широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ зарегистрирована у 5,8 % больных. К пипразинамиду (Z) и протионамиду (Pt) чувствительность МБТ была либо сохранена, либо не определялась. Чувствительность МБТ к этамбутолу была сохранена у 75 % больных туберкулезом [94; 95].

По данным литературы, из 256 больных, получивших превентивное лечение до заболевания, в подавляющем большинстве случаев (86,2 %) профилактическое лечение было проведено двумя противотуберкулезными препаратами (преимущественно изониазидом в сочетании с пипразинамидом) в течение 3–6 мес. Менее 3 мес. профилактическое лечение получали 6 % детей и 2 % подростков. Следует отметить, что в редких случаях (6,9 %) дети и подростки получали 1 или

3 противотуберкулезных препарата. В отдельных случаях в схему профилактического лечения включали протионамид и ПАСК. Повторные курсы профилактического лечения проведены в 21,5 % случаев.

Вопросы превентивного противотуберкулезного лечения детей из контактов с больными МЛУ-ТБ заслуживают дальнейшего изучения, поскольку нет определенного методического подхода. Проведенные исследования по применению комбинации препаратов первого ряда (пиразинамид и этамбутол) и второго ряда (протионамид) свидетельствуют о меньшей токсичности схемы, включающей пиразинамид и этамбутол, в сравнении со схемой пиразинамид и протионамид. В любом случае при назначении превентивной химиотерапии детям из контакта с МЛУ / ТБ необходимо взвешивать соотношение риск польза[91; 95].

Эффективность лечения детей и подростков с устойчивым туберкулезом, по данным литературы, изучена недостаточно. Таким образом, проведенный обзор современных отечественных и зарубежных источников литературы посвящен современным эпидемиологическим особенностям проблемы туберкулеза у детей и взрослых. Данная проблема не утратила своей актуальности, а стала лидирующей на планете. Некоторая стабилизация распространенности, заболеваемости и смертности от туберкулеза, их волнообразный характер требуют оптимизации эпидемиологического надзора.

Ведущим фактором риска развития туберкулеза у детей, особенно подросткового возраста, следует признать недостаточный мониторинг за контактными в очаге туберкулезной инфекции. Эпидемиологический контроль за бактериовыделителями и очагом туберкулезной инфекции должны занять ведущее и определяющее место в общей системе мер улучшения состояния здоровья подрастающего поколения.

1.2. Особенности подросткового периода

Высокая восприимчивость подростков к различным заболеваниям позволяет рассматривать данный возрастной контингент как группу риска по общей

патологии и по туберкулезу. Анатомо-физиологические особенности, обусловленные гормональной перестройкой растущего организма, являются фоном для возникновения заболеваний. Подростковый возраст – сложный период развития организма. Он подразделяется на два периода: ранний подростковый (10–14 лет) и поздний подростковый, или юношеский возраст (15–19 лет). Следует учитывать тот факт, что восприимчивость к туберкулезной инфекции связана не только с возрастом, но также сопряжена с полом [96].

Статистические показатели свидетельствуют о том, что в Украине, а также в Донецкой области, среди детей, больных активным туберкулезом легких, до 10-летнего возраста преобладают мальчики, а в возрасте старше 10 лет – девушки. В литературе описаны группы подростков, особенно чувствительных к туберкулезной инфекции: для девушек это период формирования вторичных половых признаков – 13–15 лет, для юношей – весь подростковый период от 13 до 17 лет [97].

Основная особенность подросткового возраста обусловлена процессом полового созревания. Половое созревание характеризуется бурной перестройкой желез внутренней секреции, значительными нейрогормональными изменениями и интенсивным развитием всех физиологических систем организма подростка [49]. Установлено, что к 12-летнему возрасту в организме получает все большее развитие регулирующий, тормозящий контроль головного мозга. Развивается процесс внутреннего торможения. Усиливается функция коры головного мозга, направленная на анализ и синтез раздражений, воспринимаемых анализаторами (зрительным, вестибулярным, кожным, двигательным и т.д.).

В возрасте 11–13 лет у детей развивается тонкая координация движений, пространственная точность и размеренность их во времени. У подростков 13–14 лет при изучении сложных по координации движений иногда заметно тормозящее влияние пубертатного периода.

К 13–14 годам, в основном, завершается морфологическое и функциональное созревание двигательного анализатора человека. Поэтому после

13–14 лет показатели развития двигательной функции изменяются в значительно меньшей степени. Завершение созревания двигательного анализатора совпадает с периодом полового созревания мальчиков этого возраста. В этот период подростки, не имеющие специальной подготовки, медленнее и с большим трудом, чем в младшем школьном возрасте, овладевают новыми формами движений. У юношей значительно возрастает роль коры головного мозга в регуляции деятельности всех органов и поведения, усиливаются процессы торможения. Их поведение становится более уравновешенным, психика более устойчива, чем у подростков. К концу юношеского возраста происходит окончательное формирование вегетативной нервной системы [98; 99].

Подростковый возраст – долгий переходной период, в котором происходит ряд физических изменений, связанных с половым созреванием. Психологические особенности подросткового возраста у психологов называются «подростковыми комплексами» по ряду причин: повышенная чувствительность к оценке посторонних; предельная самонадеянность и категоричные суждения по отношению к окружающим; противоречивость поведения: застенчивость сменяется развязностью, показная независимость граничит с ранимостью; эмоциональная неустойчивость и резкие колебания настроения; борьба с общепринятыми правилами и распространенными идеалами. Все перестройки организма напрямую влияют на изменения реакций подростка на различные факторы внешней среды и находят свое отражение в формировании личности. Сложные процессы структурных и функциональных изменений происходят в центральной нервной системе и внутренних структурах головного мозга, что влечет за собой повышенную возбудимость нервных центров коры головного мозга и ослабление процессов внутреннего торможения. Психологический аспект подросткового возраста выходит на первый план. Развитие психики характеризуется повышенной эмоциональностью и возбудимостью [100].

Для подростков свойственны хорошие компенсаторные реакции организма. Анатомо-физиологические особенности подросткового возраста заключаются в быстром увеличении размеров тела. Стремительный рост органов обусловлен

влиянием половых гормонов. Половые гормоны проявляют свою максимальную активность, вследствие чего у подростков формируются вторичные половые признаки – у мальчиков наблюдается изменение голоса, рост волос на лице, теле, возникновение поллюций; у девочек – увеличение груди, появление менструации. Кроме перечисленных изменений, отмечается изменение деятельности гипофиза, ускорение обмена веществ. Наибольшую активность в работе проявляют щитовидная и половые железы. Увеличивается объем легких, растет сердце. На увеличение количества тиреотропного гормона и кортизола, обусловленного функциональным напряжением щитовидной железы и надпочечников в подростковом периоде, указывала Л. А. Суханова [30]. По данным М. П. Тепленького и соавторов, у подростков выявлена физиологическая активация процессов перекисного окисления липидов и кислородзависимых механизмов фагоцитарной активности нейтрофилов, что имеет диагностическую ценность и является объективным критерием оценки здоровья подростков [101].

Быстрый рост скелета в длину сопровождается увеличением веса тела. Увеличение массы тела у подростков происходит ежегодно на 4–5 кг, наибольшее прибавление в весе наблюдается в возрасте 16–17 лет. Прибавление в весе тела за год в этот период достигает 6 кг и даже больше. Рост тела происходит непропорционально: сначала увеличиваются размеры головы, рук и ног, а затем туловища. Увеличение роста ежегодно отмечено на 4–6 см, в 15–17 лет – на 5–7 см, окружности грудной клетки – на 2–5 см. Отмечен бурный рост трубчатых костей, способствующий формированию грудной клетки, рук, ног.

Быстрое нарастание веса обусловлено не только интенсивным ростом в длину, но и увеличением массы мышц. К 14–15 годам мышцы по своим функциональным свойствам уже мало отличаются от мышц взрослого человека. Особенно интенсивное развитие мышечной системы у юношей происходит после 15 лет, достигая к 17 годам 40–44 % веса тела. К 16–17 годам показатели мышечной силы приближаются к уровню взрослых. Развитие выносливости составляет 85 % от соответствующего уровня взрослых. Происходит

параллельное развитие мышц верхних и нижних конечностей. Вес мышц мальчиков в 12 лет составляет 29,4 % веса тела, в 15 лет – 33,6 %. Увеличивается абсолютная и относительная сила мышц. Наибольший прирост силовых показателей мышечных групп наблюдается в период от 13 до 15 лет. У подростков 11–14 лет увеличивается сила сердечной мышцы, возрастает ударный объем, уменьшается частота дыхания и пульса. Так, у 13-летних подростков частота пульса в покое равна 70 уд / мин, при выполнении физической нагрузки значительно увеличивается до 190–200 уд / мин. Артериальное давление у детей обычно ниже, чем у взрослых. К 11–12 годам давление равняется 107 / 70 мм рт. ст., к 13–15 годам – 117 / 73 мм рт. ст. К 18 годам продолжает снижаться частота сердечных сокращений: в покое – до 61 уд / мин, в условиях напряжения – до 170–190 уд / мин. Артериальное давление у 16–18-летних юношей равно 120 / 75 мм рт. ст.

Со стороны костной системы также наблюдаются изменения. К 14 годам срастаются кости таза, формируется постоянство кривизны позвоночника в поясничной части, уменьшаются хрящевые кольца межпозвоночных поверхностей. Период с 15 лет характеризуется завершением процессов формирования всех органов и систем, достижением организмом юношей функционального уровня взрослого человека. Костная система заканчивает формироваться к 18 годам. Так, полное сращение костей таза происходит в 16–18 лет; нижние отрезки грудины срастаются к 15–16 годам, кости стопы полностью формируются в 16–18 лет, характерные изгибы позвоночника в 18–20 лет.

Быстрое развитие мышечной массы отрицательно сказывается на сердечно-сосудистой системе. Перепады тонуса, сосудистого и мышечного, приводят к быстрой утомляемости и резкой смене эмоционального состояния у подростков. Такие сбои наблюдаются и в других органах: сердце, легких, нарушается кровоснабжение мозга. Скачкообразный рост легких, системы кровеносных сосудов и сердца приводит к недостаточному насыщению кислородом головного мозга [102].

Значительные изменения наблюдаются в органах дыхания и сердечно-сосудистой системе, что может привести к различным функциональным расстройствам (утомляемость, обмороки) [49].

Завершается развитие пищеварительной системы: органы пищеварения крайне «ранимы» ввиду постоянного эмоционального и физического напряжения. Сложные процессы структурных и функциональных изменений происходят в центральной нервной системе и внутренних структурах головного мозга, что влечет за собой повышенную возбудимость нервных центров коры головного мозга и ослабление процессов внутреннего торможения. У подростка возможно возникновение проблем со здоровьем: повышенная утомляемость, частые головные боли, снижение аппетита, бессонница, отсутствие концентрации внимания, колебания артериального давления. Гармоничное физическое развитие всего организма является следствием нормального функционирования всех органов и систем [27].

Установлено, что среди детей до 14 лет к туберкулезу более предрасположены лица с лимфатико-гипопластическим типом конституции ($17,0 \pm 3,7$ %), чем обладатели нервно-артритического и экссудативно-катарального типов. Также выявлено, что лимфатико-гипопластическая аномалия конституции чаще способствует развитию осложненного течения туберкулеза в $27,8 \pm 10,6$ % случаев и более частому формированию выража туберкулиновых реакций ($55,6 \pm 11,7$ %) [103].

Снижение иммунного ответа у подростков, заболевших туберкулезом, выявила Н. А. Грицова [104].

Глубокая нейроэндокринная перестройка в период становления половой функции, несовершенство защитных и адаптационных возможностей организма, недостаточность клеточного и избыток гуморального звена иммунитета – факторы, способствующие возникновению заболевания. Иммунная система организма подростка адаптируется к изменяющимся факторам внешней среды, но инфицирование МБТ на этом фоне приводит к более существенным сдвигам. Развитие туберкулезного процесса, его исход и особенности течения в

значительной степени определяются иммунологической реактивностью организма, состоящей из специфических и неспецифических реакций, направленных на поддержание гомеостаза [105].

У заболевших туберкулезом подростков выявлены некоторые особенности. При хороших компенсаторных реакциях в начале заболевания система гомеостаза носит адекватный сбалансированный характер. Замедленное течение заболевания отмечали при длительном дисбалансе в гормональной системе. Выраженное снижение иммунитета обнаружили только у больных с распространенными процессами [106; 107].

В литературе освещено влияние психоэмоциональных факторов на развитие заболевания. Подростки, больные туберкулезом, отличаются от сверстников особыми психоэмоциональными характеристиками. В большинстве случаев, это «высокотревожные акцентуированные личности, отличавшиеся склонностью к накоплению отрицательных эмоций, выраженным внутренним напряжением, затрудненной социальной адаптацией, предсказуемостью типа реагирования на психотравмирующие ситуации» [108-110].

У подростков, больных туберкулезом органов дыхания, находящихся в контакте с больными, выявляют изменения психоневрологического статуса, выражающееся в деструктивном реагировании на окружающее. В зависимости от окружения степень нарушения психического статуса различается. Наименее выраженные изменения психики: психическая настороженность, низкий самоконтроль отмечены в здоровом окружении [110].

Половое созревание является периодом, когда происходит окончательное становление морфологических взаимоотношений целостного организма, имеет место некоторая неравномерность развития отдельных органов и систем. Это может определить избирательность локализации тех или иных поражений, сказаться на реактивности организма (снижении иммунитета), его защитно-адаптационных возможностях, характере течения иммунологических, воспалительных реакций и регенерации. При этом повышается роль

диэнцефальной области в патогенезе различных нарушений, что придает клинике заболевания «вегетативную окраску».

Таким образом, функционально-морфологические изменения в ряде органов и систем, происходящие в процессе становления половой функции, существенно отличают этот возраст от других возрастных периодов, изменяют его защитные и адаптационные возможности. В подростковом возрасте происходит формирование тех особенностей патологического процесса, которые определяют его клиническое течение в зрелом периоде жизни.

1.3. Влияние контакта на развитие туберкулезной инфекции у подростков

Еще в доэпидемический период показатели заболеваемости детей, проживающих в условиях контакта с больными туберкулезом, были выше, чем показатели заболеваемости детей, проживающих в здоровом окружении [111]. Заболеваемость контактных лиц, даже на фоне отсутствия эпидемии туберкулеза в 70–80-е годы XX века, в 4–10 раз превышала этот показатель у лиц из здорового окружения [7; 8; 9]. Роль эпидемиологического фактора риска в развитии заболевания в настоящий период времени не вызывает сомнения [112-115].

Сотрудниками кафедры фтизиатрии и пульмонологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького определены фактические коэффициенты риска развития туберкулеза в очагах туберкулезной инфекции. Для взрослых этот коэффициент равняется 15,5, для детей – 85,0, а для подростков – 102,0. Это указывает на высокую восприимчивость подростков к туберкулезной инфекции [21]. В очаге туберкулезной инфекции показатели заболеваемости детей в десятки раз больше показателей общей заболеваемости детского населения [113; 114]. Заболеваемость подростков в очагах туберкулезной инфекции в Российской Федерации в 2017 году составила 5,92 (15–17 лет) на 1000 контактов. Это в 2 раза выше, чем заболеваемость детей (2,91), у которых этот показатель даже в случаях контакта с бактериовыделителем составляет 3,8 на

1000 контактов. Особенно велика постоянно растущая заболеваемость туберкулезом детей и подростков в очагах семейного контакта с бактериовыделителями: она в 64 раза выше, чем общий показатель заболеваемости. По данным статистики, заболеваемость туберкулезом детей и подростков выше в очагах без бактериовыделения в 7 раз, с бактериовыделением – в 30 раз, чем общие показатели заболеваемости туберкулезом пациентов детско-подростковой группы населения [7; 9]. Очагом туберкулезной инфекции следует называть место нахождения больного активной формой туберкулеза вместе с окружающими людьми и средой в тех рамках пространства и времени, в которых возможно возникновение новых случаев инфицирования. Вероятность заболевания детей и подростков в таких условиях крайне высока и зависит от эпидемиологической характеристики очага туберкулезной инфекции [9]. Ведущим фактором, определяющим возникновение туберкулеза у детей и подростков, является совместное проживание их с бактериовыделителем в очаге туберкулезной инфекции. На роль внутрисемейного контакта, встречающегося у детей в 51,8–90,8 % случаев, указывают многие авторы [19; 22; 40; 116]. Известно, что домашний очаг туберкулезной инфекции чаще возникает в молодых семьях, что значительно увеличивает риск распространения туберкулеза у детей и подростков. В современных условиях распространение туберкулезной инфекции происходит не только в домашних очагах, но и за их пределами, в территориальных очагах. Под понятием территориального очага подразумевают группу домов, объединенную обширным двором. Показатель первичного инфицирования детей и подростков отражает эпидемическую опасность территориальных очагов. За год и в год выявления больных с массивным бактериовыделением в территориальных очагах отмечали более высокий уровень первичного инфицирования по сравнению с другими очагами [117-120]. В настоящее время серьезное внимание уделяется отслеживанию данных по источнику заражения. Тщательное эпидемиологическое обследование места жительства и места пребывания ребенка в дошкольном и школьном учреждениях

позволяет установить источник туберкулезной инфекции в 12,6–70,0 % случаев [121; 122].

При выявлении источника инфекции необходимо учитывать родственные связи среди заболевших лиц, меняющих место жительства. Необходимо проводить контроль за состоянием здоровья мигрантов после поездок за пределы территории проживания, посещения родственниками семей-мигрантов [123; 124].

Несмотря на рост заболеваемости среди женщин, которые теснее контактируют с детьми, источником развития туберкулеза чаще являются мужчины от 45,2 до 69,2 % случаев. Каждый третий ребенок имеет контакт с больным туберкулезом отцом, контакт с матерью выявлен в 23,1 % случаев [124; 125].

По данным литературы, контакт с бактериовыделителем выявляется у подростков, заболевших туберкулезом, в 54,74–69,95 % случаев [49]. Известен тот факт, что в условиях контакта эпидемиологическую опасность для детей представляют не только бактериовыделители, но и больные активными формами туберкулеза без установленного бактериовыделения. От 22,4 % до 75,8 % случаев заболевания детей выявлено в результате контакта с больными туберкулезом легких без установленного бактериовыделения. Наиболее высокий риск заболевания наблюдается в «очагах смерти» больных туберкулезом, а также при длительных контактах с больным до пяти лет и более.

При использовании стандартных методов раннего выявления в очагах туберкулезной инфекции у детей и подростков туберкулез выявляют поздно, в течение первых 2-х лет от момента установления контакта. В очагах отмечен высокий удельный вес бактериовыделения с разными видами лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам от 65,8 до 78,8 % случаев [7]. Особого внимания заслуживают очаги с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП), так как совпадение чувствительности МБТ у источника инфекции и заболевших детей и подростков наблюдается частично или полностью [27]. В этой связи стабилизация и

улучшение эпидемиологических показателей у детей и подростков невозможны без решения проблем туберкулеза у взрослых, то есть совершенствования работы в очагах туберкулезной инфекции [8; 117; 126]. В очагах мультирезистентного туберкулеза происходит инфицирование детско-подросткового контингента лекарственно устойчивыми формами туберкулеза, что является значительным препятствием для эффективного проведения лечебно-профилактических мероприятий [94; 127; 128].

Подростки из очагов с бактериовыделением, при обнаружении МБТ с МЛУ, должны рассматриваться как приоритетная группа риска развития заболевания с более частым мониторингом и углубленным обследованием [40]. Однако данные по устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам неоднозначны. В ДНР и Донецке изучены контакты заболевших детей и подростков с МЛУ / ШЛУ туберкулезом. Среди заболевших подростков в 41,8 % случаев контакт с больным МЛУ ТБ установить не удалось. У лиц с установленным бактериовыделением, спектр резистентности МБТ находился в интервале от 2 до 7 противотуберкулезных препаратов (ПТП), превалировали лица с резистентностью к 3–4 ПТП. Полного совпадения устойчивости больного у источника заражения и заболевшего пациента не выявлено. Эффективность лечения детей и подростков больных МЛУ ТБ составила 88,6 %, неудача – 7,7 % [129].

Таким образом, высокая заболеваемость туберкулезом подростков обусловлена контактом с больными, как бактериовыделителями, так и без установленного бактериовыделения. Наиболее высокий риск развития заболевания наблюдается в «очагах смерти» больных туберкулезом, а также при длительных (до пяти лет и более) контактах с больными. Подростки из очагов туберкулезной инфекции с МЛУ / ШЛУ возбудителя должны рассматриваться как основная группа риска развития заболевания с более частым мониторингом и углубленным обследованием.

1.4. Особенности туберкулиновой чувствительности у детей подросткового периода

Использование туберкулиновых проб с целью диагностики, определения инфицированности микобактериями туберкулеза нашло широкое применение в практике, особенно среди детей и подростков. Метод, основанный на определении измененной реактивности организма, предложен французом Mantou в 1909 году [130]. Массовая туберкулинодиагностика – ежегодное внутрикожное введение туберкулина была и остается основным методом раннего выявления туберкулеза у детей и, отчасти, подростков [131; 132; 133]. Туберкулин впервые был получен Робертом Кохом в 1890 году. В нашей стране сухой очищенный туберкулин был получен в 1939 году М. А. Линниковой и обозначается ППД-Л (Purified protein derivative – очищенный белковый дериват Линниковой). В настоящее время он применяется главным образом в стандартном разведении с указанием его активности в международных единицах (ТЕ) и выпускается в плоскодонных ампулах емкостью 3 мл, содержащих 30 доз для внутрикожного применения. В 0,1 мл раствора туберкулина содержится 1 доза (2ТЕ). Патоморфология туберкулиновой реакции в начальной стадии (в первые 24 часа) проявляется отеком и экссудацией, в более поздние сроки (72 часа) – мононуклеарной реакцией, в основном гистиоцитарной. При гиперергических реакциях с выраженным некрозом обнаруживаются специфические элементы с эпителиоидными гигантскими клетками в месте введения.

Интенсивность реакций на туберкулин зависит от массивности вирулентности инфекции, чувствительности и реактивности организма. При этом имеет значение доза туберкулина и частота его повторного введения. Если туберкулин применяют в больших дозах и через короткий промежуток времени, чувствительность организма повышается. Под влиянием постепенно нарастающих доз, применяемых со значительным промежутком времени, чаще происходят десенсибилизация и снижение туберкулиновой чувствительности. Е. Мого и W. Keller (1995) ввели понятие парааллергии. Парааллергия – это

состояние измененной чувствительности, вызванное одним антигеном по отношению к другому.

Туберкулиновая проба относится к иммунологическим реакциям повышенной чувствительности замедленного типа. В результате взаимодействия туберкулина с клетками-носителями антител (лимфоциты, макрофаги) часть этих клеток погибает, при этом возникает воспаление, характерное для положительной туберкулиновой реакции, которое наиболее ярко проявляется на коже в месте введения туберкулина. Положительный результат туберкулиновых проб обусловлен возникновением Т-клеточной иммунной реакции у инфицированных МБТ лиц [130; 131]. В основе реакции замедленного типа лежит специфический иммунный ответ с неспецифическим конечным эффектом – воспалением, в котором участвуют Т-лимфоциты и моноциты. Пусковым моментом специфического иммунного ответа при туберкулезе является взаимодействие Т-хелпера с антигенпрезентирующей клеткой, на поверхности которой присутствует антигенный пептид. После контакта с клетками, презентирующими антиген, Т-хелперные клетки начинают выделять смесь цитокинов. Дифференцировка Т-хелперов контролируется по преимуществу цитокинами. Цитокины активируют макрофаги. Макрофаги участвуют в реакциях респираторного взрыва и секреторной дегрануляции. Это способствует разрушению не только инфекта, но и собственной ткани. В результате на месте проникновения инфекта (антигена, гаптена) развивается локальное воспаление, выражающееся в формировании ограниченной плотной припухлости. Некоторое уточнение иммунного ответа замедленного типа дано Б. В. Норейко [131]. Автор считает, что это реакция реализуется лейкоцитами и гистиоцитами, что принято называть клеточной формой иммунитета. Основная структура воспалительного процесса туберкулезной этиологии – клеточная гранулема. Туберкулезный бугорок является выражением гранулематозной формы воспаления. Медиаторами иммунного ответа замедленного типа являются лейкотриены и простагландины, которые образуются при распаде полиненасыщенных жирных кислот. Лейкотриены и простагландины не только катализируют иммунный ответ

замедленного типа, но и детерминируют последовательность и характер участия клеточных элементов в иммунном ответе. Аллергическая реакция начинается с образования в зоне действия повреждающего фактора биологически активных медиаторов иммунного ответа замедленного типа: лейкотриенов и простагландинов. После достижения концентрации этих веществ разрешающего уровня происходит активация лейкоцитов и они начинают выполнять свои иммунные функции. В иммунном ответе замедленного типа участвуют все клетки. Все популяции лейкоцитов выделяют факторы гуморального иммунитета, которые называются цитокинами. Т-лимфоциты посредством цитокинов влияют на моноциты, активируя их, вызывая избирательный хемотаксис, завершённый фагоцитоз. Лимфоциты контролируют состав антигенов, антигены стимулируют выработку В-лимфоцитами антител, происходит выделение антител, через поверхность В-лимфоцита. Формируются местные изменения в зоне введения туберкулина.

Ценным свойством туберкулина является его специфичность, так как на его введение отвечает только заражённый МБТ или вакцинированный вакциной БЦЖ организм. Не заражённый и не вакцинированный БЦЖ организм не реагирует на туберкулин.

Биохимический состав туберкулина представлен белками – туберкулопротеинами, полисахаридами, липидами, нуклеиновыми кислотами. Туберкулин содержит почти все антигены *M. tuberculosis* и *M. bovis*, среди которых есть общие и для многих других микобактерий, в том числе микобактерий вакцинного штамма. За счёт наличия балластных веществ, возникают трудности в проведении дифференциального диагноза поствакцинальной аллергии и туберкулезного инфицирования.

На интенсивность туберкулиновых реакций могут влиять различные неспецифические факторы, которые усиливают или ослабляют феномен парааллергии: характер питания, сопутствующие заболевания, детские инфекционные заболевания, различные прививки и некоторые медикаменты.

Наличие в организме обследуемого дополнительных неспецифических антигенов (ветряная оспа, корь); изменение гормонального фона; снижение иммунного ответа на фоне хронических заболеваний способны изменить характер туберкулиновой чувствительности. К факторам, оказывающим влияние на выраженность кожных изменений при проведении пробы Манту с 2 ТЕ, некоторые авторы относят даже климатические условия, например, изменение влажности воздуха. Известны случаи угасания туберкулиновой чувствительности, связанные с изменением иннервации кожи в период старения [130]. Повышение туберкулиновой чувствительности отмечается при бронхиальной астме, базедовой болезни, ревматизме, бруцеллезе, пневмонии, скарлатине, обострении хронических заболеваний (тонзиллита, аденоидита, гепатохолецистита). Туберкулиновые реакции у детей более выраженные при осложнениях после вакцинации, чем при нормальном течении процесса вакцинации. Снижение или полное угасание туберкулиновой чувствительности отмечается при кори, коклюше, малярии, вирусном гепатите, раке, лимфогранулематозе, микседеме, белковом голодании. Кожные туберкулиновые реакции могут уменьшаться при применении антигистаминных препаратов, кортикостероидных гормонов, витаминов А, С, D, после вакцинации против полиомиелита, кори. На снижение истинной специфической аллергии оказывают влияние противотуберкулезные препараты, используемые при химиотерапии и химиопрофилактике. В весенние месяцы чувствительность к туберкулину повышается, в осенние – понижается. Снижение чувствительности к туберкулину связывают с насыщением организма витамином С, который оказывает десенсибилизирующее действие на организм [33;34; 134-135].

В современных условиях отмечается рост заболеваемости детей, особенно подросткового возраста, соматическими и аллергическими заболеваниями, отрицательно влияющих на состояние иммунной системы [136]. Особенно это проявляется у детей старшей возрастной группы и подростков, испытывающих физиологические отклонения со стороны нейроэндокринной и иммунной системы [137]. Известно, что у детей инфицированных МБТ в условиях промышленного

региона отмечается, преимущественно, 1 степень иммунной недостаточности (клеточного и гуморального звена), что проявляется угнетением иммунного ответа и проявляется низкой чувствительностью к туберкулину [107]. В настоящее время в практике фтизиопедиатра возникла проблема правильной оценки туберкулиновых проб у детей с аллергическими заболеваниями. Исследователями изучен уровень иммуноглобулинов в крови детей и подростков при различной чувствительности к туберкулину. Выявлено, что уровень Ig E при отрицательной и сомнительной туберкулиновой чувствительности в 6 раз выше, чем при гиперергической [134]. И. Л. Волчкова (2003) изучила ферментативный спектр лейкоцитов (активность сукцинатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы в периферической крови) у инфицированных туберкулезом детей [138]. Выявлена диагностическая значимость показателей ферментативной активности периферической крови. Активность ферментов находится в прямой зависимости от выраженности туберкулиновых реакций и претерпевает изменения пропорционально усилению туберкулиновой чувствительности.

По мнению О. Ф. Козловой (2003), аллергодерматозы искажают туберкулиновую чувствительность в сторону ее повышения [135]. Гиперчувствительность к туберкулину выявлена у 30,0–50,0 % подростков, больных туберкулезом. Дети с гиперергической чувствительностью к туберкулину составляют группу повышенного риска: они заболевают туберкулезом в 8–10 раз чаще детей с нормергической реакцией на туберкулин [35]. На выраженное снижение чувствительности к туберкулину у детей и подростков из социально-дезадаптированных семей, обусловленное иммунологической недостаточностью (анергией) указывают многие авторы [50; 107]. Мнение специалистов в отношении выраженности туберкулиновой пробы у больных туберкулезом подростков неоднозначно. В условиях эпидемии туберкулеза происходит смещение первичного инфицирования в сторону более раннего возраста. Инфицированность детей и подростков при семейном контакте колеблется от 33,0 до 47,1 % [22; 139-140]. Первичное инфицирование у подростков чаще сопровождается нормергической реакцией – 75,5 % (средний

размер папулы – 13,7 мм), реже – гиперергической в 24,5 %. Подростки с впервые выявленными формами туберкулеза в условиях контакта имеют гиперергическую чувствительность к туберкулину в 55,9 % случаях, а среди общего количества заболевших детей гиперчувствительность выявляется намного чаще (64,7 %), чем у подростков (12,1 %) [107; 139-140].

В современной литературе все чаще публикуются работы, указывающие на низкую эффективность пробы Манту с 2 ТЕ в качестве метода раннего выявления туберкулеза. Диагностическая ценность туберкулинодиагностики при выявлении туберкулеза у детей старшего возраста и подростков в современных условиях невысока и уступает лучевым технологиям. По результатам туберкулиновой диагностики недовыявление очаговых форм туберкулеза у детей и подростков отмечено в 39,2–80,0 % случаев, в виде малых инфильтративных форм и кальцинатов в органах дыхания [141-145]. Для повышения эффективности метода туберкулинодиагностики предложены различные модификации туберкулинодиагностики в виде накожного метода и прик-теста [143].

В Российской Федерации для раннего выявления и дифференциальной диагностики туберкулеза у детей и подростков используют диаскинтест: пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), которая является высокочувствительным и специфичным методом. Внедрение новых технологий (компьютерной томографии органов грудной полости и пробы с диаскинтестом) повышает эффективность раннего выявления туберкулеза [144-150]. Отмечено увеличение частоты выявления малых форм туберкулеза в виде очаговых изменений до 58,3 % случаев при использовании пробы с АТР. При проведении пробы Манту с 2 ТЕ частота выявления малых форм туберкулеза составила 16,7 %, с помощью флюорографического метода – 13,0 %, при обращении за медицинской помощью малые формы туберкулеза выявлялись в 10,0 % случаев. По данным Т. А. Парфеновой (2016), в Оренбургской области в условиях высокой инфицированности детского населения по результатам массовых профилактических осмотров на туберкулез 87,3 % подростков положительно реагировали на туберкулин. За период 2010–2015 гг. обследовано 117 662 детей и

подростков с применением кожной пробы с диаскинтестом. При сравнении полученных результатов установлено, что за 1 год по данным туберкулинодиагностики «пропущено» 435 пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, нуждающихся в проведении превентивной химиотерапии; 6 пациентов с неясной активностью туберкулезного процесса и 3 – с активным туберкулезом. Выявлен и другой недостаток: 90 % детей, взятых на диспансерный учет по данным пробы Манту с 2 ТЕ, превентивную химиопрофилактику получали необоснованно [150].

В условиях промышленного региона при наличии аллергических заболеваний и длительном воздействии массивной и вирулентной инфекции возникают трудности с интерпретацией результатов туберкулиновой диагностики. Для повышения точности диагностики туберкулеза предложена проба с АТР в условиях Российской Федерации. При отсутствии АТР необходимы новые диагностические подходы к повышению точности учета туберкулиновых проб.

Таким образом, проведенный обзор современных отечественных и зарубежных источников литературы свидетельствует о наличии научных работ, посвященных современным особенностям туберкулиновой чувствительности у детей подросткового периода. Противоречивость мнений по поводу туберкулиновой чувствительности у детей и подростков требует оптимизации интерпретации результатов туберкулиновой диагностики и применения новых диагностических подходов к оценке точности учета туберкулиновых проб.

1.5. Особенности клинического течения туберкулеза легких у подростков из окружения больных туберкулезом

Диагностика туберкулеза у подростков достаточно трудна, об этом свидетельствует большой удельный вес случаев позднего выявления заболевания [17; 23; 24; 25; 119].

По данным В. А. Фирсовой, у подростков больных туберкулезом легких многообразие проявлений обусловлено наличием как первичных (38,9 %), так и

вторичных форм туберкулеза (61,1 %) [45; 94]. Первичные формы туберкулеза протекают малосимптомно, для выявления заболевания необходимо проведение профилактических осмотров. Выявление туберкулеза улучшилось с использованием в практике фтизиатров иммунологических тестов нового поколения: диаскинтеста и IGRA-тестов – иммунологических методов, основанных на стимуляции Т-лимфоцитов пептидными антигенами (ESAT-6 / CFP-10), и выделении интерферона G, секретируемого клетками крови инфицированного МБТ человека [148]. Поздняя диагностика туберкулеза у подростков приводит к снижению эффективности лечения и формированию выраженных остаточных изменений в легких, требующих хирургического вмешательства. Изучение особенностей течения туберкулеза у подростков, находившихся в контакте с больными, имеет важное значение для своевременной постановки диагноза. Патоморфоз туберкулеза в нынешних условиях заключается в изменении структуры клинических форм туберкулеза у подростков, увеличении удельного веса тяжелых, распространенных, осложненных форм с бактериовыделением и устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам [50; 95; 116]. Отмечено изменение структуры клинических форм туберкулеза в виде преобладания инфильтративных и диссеминированных форм с быстрым формированием деструкции и бактериовыделением, достигающим в некоторых случаях 55,0 %. Несвоевременная диагностика приводит к распространенным осложненным формам туберкулеза, при которых все чаще появляются выраженные симптомы интоксикации (66,5 %) [37]. О. Ф. Козлова и соавторы указывали на возросшую частоту встречаемости у подростков из очагов туберкулезной инфекции хронических форм туберкулеза (4,4 %), среди которых в 21,2 % случаев встречается распад, в 17,0 % – бактериовыделение, в 5,2 % – МЛУ / ТБ [135]. Особенности клинического течения туберкулеза у подростков изучала В. А. Фирсова [31; 45]. Для подростков свойственный двойственный характер проявления заболевания. У одних подростков наблюдается постепенное начало заболевания, скудная клиническая симптоматика, у других – быстрое развитие специфических изменений в легких со склонностью к распаду и обсеменению с

резко выраженным интоксикационным синдромом. В последние годы у подростков преобладают остро прогрессирующие формы туберкулеза, вплоть до казеозной пневмонии [151; 152]. На зависимость между видом туберкулезного контакта и частотой формирования у подростков распространенного туберкулеза легких указывала Н. В. Келасова [116]. Среди общего количества подростков с распространенным процессом 77,3 % обусловлены контактом в «очаге смерти» и низкой вероятностью формирования ограниченного процесса в легких. Уровень физического развития подростка определял исход и течение заболевания. У подростков со средним физическим развитием наблюдались наиболее благоприятные исходы заболевания. У пациентов с отставанием физического развития отмечали медленную положительную динамику процесса и выраженные остаточные изменения в легких.

По данным И. А. Сиренко, частота встречаемости тех или иных форм туберкулеза обусловлена наличием контакта с больными туберкулезом [32]. По мнению М. Ф. Губкиной характер и продолжительность контакта не влияют на структуру клинических форм туберкулеза у подростков [33].

Спектр лекарственной устойчивости возбудителя у источника заражения и заболевшего подростка совпадает от 36,9 % до 72,8 % случаев [9; 119].

Тяжесть процессов определялась наличием в 69,8 % случаев распада легочной ткани и обнаружением МБТ в 50,9 % случаев, в том числе у каждого 1/3 пациента (32,1 %). Тяжести выявленных процессов соответствовали и исходы заболевания. Так, в 23,9 % случаев пациентам с деструктивными процессами, кроме специфической химиотерапии, потребовалось хирургическое лечение.

Отмечено увеличение удельного веса инфильтративного туберкулеза легких с деструкцией и бактериовыделением, даже с двусторонней локализацией процесса. В условиях эпидемии 2/3 подростков с распространенными формами выделяют МБТ, увеличивается число лекарственно-устойчивых форм туберкулеза [111].

Туберкулезный процесс у подростков с острым началом заболевания и выраженными клиническими проявлениями имеет прогрессирующее течение.

Такое течение заболевания сопровождается изменениями показателей крови и высоким уровнем белков плазмы крови в острой фазе воспаления.

Известно, что на течение туберкулеза легких в условиях контакта влияет его продолжительность, наличие бактериовыделения и свойства возбудителя [119; 152].

У подростков из очагов туберкулезной инфекции туберкулез легких характеризуется тяжелым, осложненным течением, с наличием деструкции легочной ткани в 35,0–69,0 % случаев и бактериовыделением у 31,0–86,0 % больных [152].

В очаге туберкулезной инфекции отсутствие бактериовыделения у контактного лица определяет поиск критериев для стартовых эмпирических режимов, основанных прежде всего на изучении косвенных критериев риска лекарственной устойчивости МБТ. Такими критериями являются данные об источнике инфекции, включая его тест лекарственной чувствительности МБТ и распространенность выявленного процесса [153; 154] В структуре заболеваемости основной клинической формой туберкулеза остается инфильтративный процесс. В последнее время отмечено увеличение количества плевритов туберкулезной этиологии. Особенности течения плеврита у подростков из окружения больных туберкулезом в литературе не нашли отражения. Эти вопросы нуждаются в дальнейшем изучении.

Таким образом, проведенный обзор современных отечественных и зарубежных источников литературы свидетельствуют о возрастающей роли эпидемического фактора риска развития туберкулеза у подростков. В структуре заболеваемости основной клинической формой, по-прежнему, остается инфильтративный процесс, в отдельных случаях – с развитием плеврита. Особенностью клинического течения туберкулеза у подростков, находившихся в контакте с больными, является увеличение количества распространенных осложненных форм с деструктивными изменениями в легких и бактериовыделением. В доступной литературе мало публикаций, отражающих особенности клинического течения туберкулеза у подростков, находившихся в

контакте с больными туберкулезом более 2 лет назад. Недостаточно изучено влияние контакта с бактериовыделителями на исход туберкулезного процесса у подростков.

Своевременная диагностика и прогнозирование риска развития туберкулеза позволит улучшить качество жизни и снизить летальность при туберкулезе у детей подросткового возраста.

1.6. Многофакторность риска развития туберкулеза у подростков

По данным многих российских и зарубежных авторов, особенностью современной эпидемиологической ситуации по детскому туберкулезу является рост числа заболевших преимущественно из групп риска [155–157]. Группа риска по инфицированию и заболеванию туберкулезом – это дети, имеющие один или несколько факторов, которые определяют высокую вероятность инфицирования и заболевания [158]. Выделяют следующие основные факторы риска: медико-биологические, эпидемиологические, географические, возрастно-половые, социальные [159]. Среди впервые выявленных больных общее число лиц с факторами риска составляет 73,2 %, среди которых несколько факторов выявлено у 49,2 % заболевших. По данным литературы, ведущим фактором риска развития туберкулеза является эпидемиологический – контакт с бактериовыделителем, выявляющийся у подростков в 54,7–69,9 % случаев [7; 9; 15; 16]. Основными факторами эпидемического процесса при туберкулезе является экзогенная инфекция с источниками и путями передачи, эндогенная инфекция и факторы риска. Их влияние на эпидемический процесс на различных этапах его развития существенно меняется. Объектом влияния всех трех указанных факторов является организм человека. Медико-биологические факторы объединяют следующие критерии: инфицирование микобактериями туберкулеза, эффективность или качество вакцинации БЦЖ, наличие сопутствующей патологии и даже вредные привычки.

В современных условиях наибольший удельный вес среди детей, наблюдающихся в противотуберкулезных диспансерах, составляют лица, инфицированные микобактериями туберкулеза с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) [160; 161]. Инфицированные дети образуют многочисленную группу риска для реактивации туберкулезного процесса в будущем [162–164].

Если для взрослого человека, риск заболевания после инфицирования микобактериями туберкулеза составляет 5–10 %, то для ребенка 5 лет – 25 %, а для детей, контактировавших с инфекцией на 1 году жизни, вероятность развития туберкулеза достигает 100 %. Риск заболевания у впервые инфицированных в первые 1–2 года составляет 4–5 % и возрастает при развитии гиперергической чувствительности к туберкулину.

Риск заболевания у давно инфицированных (более 2 лет) детей с гиперергией в 8–10 раз больше, по сравнению с детьми, имеющими нормергические реакции [35]. К группе риска, угрожаемой по заболеванию туберкулезом, относятся также инфицированные дети, часто и длительно болеющие ОРВИ (ЧДБ) и другими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, которые в 6,5 раз чаще заболевают туберкулезом. Первичное инфицирование в этой группе развивается в 2,4 раза чаще, чем у здоровых детей. В группе ЧДБ общая инфицированность достигает 69–85 %

На частоту развития инфицирования и заболевания большое влияние оказывает вакцинация БЦЖ и качество ее проведения. Эпидемиологический процесс туберкулезной инфекции находится в прямой зависимости от объема и качества профилактических мероприятий у детей. Невакцинированные или плохо вакцинированные дети заболевают туберкулезом в 10–15 раз чаще, чем привитые. Наиболее опасно отсутствие БЦЖ для детей раннего возраста. БЦЖ в период новорожденности защищает ребенка от возникновения локальных форм на 58 % [14; 165]. В то же время, около 10–15 % детей первого года жизни остаются не привитыми [1; 2]. Одним из наиболее информативных признаков при определении риска заболевания туберкулезом детей является размер

поствакцинального рубца. По данным А. С. Поздняковой, среди больных туберкулезом преобладают дети с некачественными прививками или отсутствием БЦЖ (37,6 % и 50,0 % соответственно) [151]. Среди вакцинированных значительно реже встречаются осложненные формы, чем среди невакцинированных: 22,0 % и 60,3 % соответственно. Опасность заболевания у некачественно привитых значительно повышается при наличии семейного контакта с больными туберкулезом. Среди контактных детей, заболевших туберкулезом, от 50,0 до 62,1 % не имеют поствакцинального знака или имеют рубчик менее 3 мм. Еще в 1994 году С. М. Рослик отмечала, что повсеместно проводимая педиатрами вакцинация и ревакцинация БЦЖ не всегда достигают целей. Было известно, что неиммунизированные дети из контакта находятся в состоянии двойного риска заболевания туберкулезом. Фтизиатры отмечали хорошую эффективность вакцинации БЦЖ детей, живущих в здоровом окружении. В условиях семейного контакта вакцинальный эффект БЦЖ снижен [165]. Согласно проведенным исследованиям, вакцинация новорожденных из здорового окружения снижает заболеваемость в 13 раз, а при наличии контакта - только в 4,5 раза [7]. Риск заболевания туберкулезом в первый год инфицирования составляет от 3,3 до 5,0 % при отсутствии профилактических мероприятий. По данным В. А. Аксеновой [9], охват специфической вакцинацией БЦЖ детей в России составляет до 95 %, туберкулинодиагностикой – 85 %. Однако сохраняющиеся высокие показатели заболеваемости в группах риска по туберкулезу, требуют пересмотра существующих принципов проведения профилактических мероприятий. Одной из причин роста заболеваемости школьников является снижение охвата химиопрофилактикой. Однако эффективность противотуберкулезной вакцинации в старших возрастных группах зарубежными авторами оценивается весьма скептически [156; 157]. И. А. Сиренко [48] обращала внимание на связь инфицированности детей со сроком вакцинации и ревакцинации. По мнению большинства отечественных авторов, иммунизация вакциной БЦЖ в любом возрасте приводит к снижению не только заболеваемости, но и инфицированности туберкулезом в 3–6 раз. Существует

мнения ученых, что отсутствует связь между качественным кожным знаком и выраженным иммунным ответом на прививку вакциной БЦЖ. Другие авторы расценивают некачественную вакцинацию как фактор риска развития туберкулеза у детей и подростков [166; 167]. Изучены особенности туберкулезной инфекции у подростков в зависимости от количества полученных прививок БЦЖ. Если рубчик при одной вакцинации был несколько больших размеров, чем у детей с двумя прививками ($5,2 \pm 2,36$ против $4,48 \pm 1,6$; $p = 0,051$), это могло удлинять период поствакцинальной аллергии, не позволившей провести ревакцинацию в декретированные сроки. При наличии второй прививки БЦЖ шансы встретить остро прогрессирующий туберкулез были в 1,44 раза меньше, чем у пациентов с одной вакцинацией БЦЖ. В группе с ревакцинацией имелись признаки высокой активности фагоцитарного и клеточного иммунного ответа, способствующего к ограничению специфического процесса [106; 167].

К социальным факторам риска, влияющим на вероятность развития туберкулеза, следует относить неудовлетворительные материально-бытовые условия, проживание детей в семьях с одним из родителей (неполные семьи) или в сиротских приютах, школах-интернатах [168].

Социальный статус семьи во многом определяет возможность инфицирования и заболевания, оказывает влияние на диагностику, течение и исход заболевания у детей. По данным Н. В. Золотовой, социальные факторы могут повлиять на развитие туберкулеза у 50,6–72,7 % детей. Сочетание отрицательных социальных факторов и заболевания туберкулезом в семьях, т.е. «социально-эпидемиологические» факторы», являются одной из главных проблем в цепи причинно-следственных обстоятельств, определяющих судьбу детей, в т.ч. риска заболевания туберкулезом [168]. По мнению А. А. Старшиновой социальный фактор относится к фактору высокого риска развития заболевания [41]. Основными критериями определения социального благополучия является состав семьи и занятость родителей.

Географические (этнические) и экологические факторы играют важную роль в развитии заболевания. На ряде территорий России заболеваемость

туберкулезом коренного населения во многом превышает таковую у приезжих. Коренные национальности ряда регионов Крайнего Севера, Сибири и Дальнего Востока, степной зоны и Северного Кавказа относятся к группе повышенного риска заболеваемости туберкулезом. Заболеваемость коренных жителей зависит во многом от социально-экономических условий, уклада жизни, условий среды (кочевой образ жизни, скученность, однообразное питание, низкий культурный уровень, недостаточная медицинская помощь). По данным зарубежных исследователей, естественная резистентность к туберкулезу выше среди белой расы, чем среди африканцев, эскимосов, американских индейцев, полинезийцев [169-171]. Известно, что в очагах туберкулезной инфекции на организм подростка действует несколько факторов риска, наиболее значимым из которых является сопутствующая патология. Сопутствующие заболевания выявляют у детей и подростков достаточно часто – от 55,9 до 70,0 % случаев. К наиболее часто встречающейся сопутствующей патологии относится неспецифическая патология дыхательных путей [172]. Реже встречаются сахарный диабет, патология ЖКТ – у 15 % подростков, психоневрологические заболевания – у 3 %; при этом 7,4 % детей имеют по 2–3 сопутствующих заболевания. Серьезным сочетанием является наличие туберкулеза у ВИЧ-инфицированного подростка. ВИЧ-инфекция является грозной патологией, влияющей на риск развития туберкулеза. У ВИЧ-инфицированного подростка риск развития туберкулеза составляет 10,0 % на каждый год жизни [173]. Рейтинг факторов риска, зависит от конкретных условий, в которых развился туберкулезный процесс.

Изучены особенности течения туберкулеза у детей подросткового возраста с неспецифическими заболеваниями. К ним относится замедленное течение процесса, с быстрым формированием деструктивных изменений в легких. В связи с патоморфозом туберкулеза у подростков постоянно меняется рейтинг факторов риска, оказывающих влияние на развитие заболевания. Для успешного проведения профилактических мероприятий важна комплексная оценка очага туберкулезной инфекции, с учетом наиболее весомых факторов. Изучение

факторов риска развития туберкулеза у подростков и его течения особенно актуально в период эпидемии.

Таким образом, проведенный обзор современных и зарубежных источников отражает сложность достижения полного контроля над эпидемией туберкулеза, обусловленной многофакторностью процесса, который определяется состоянием здоровья детей и физиологическими особенностями подросткового периода, ограниченной защитой, представленной БЦЖ-вакциной, антибактериальной резистентностью МБТ и состоянием естественной резистентности организма. Ранняя диагностика и прогнозирование риска развития специфических осложнений позволит снизить летальность и инвалидизацию, а также улучшить качество жизни детей подросткового возраста.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и дизайн исследования

Методологической основой диссертационной работы стало проведение 10-летнего проспективного когортного клинического исследования подростков из очагов туберкулезной инфекции для изучения особенностей течения туберкулеза, выявления факторов риска и разработки новых методов повышения точности диагностики заболевания. Для достижения цели и решения поставленных задач была разработана программа исследования, состоящая из 3-х этапов. На первом этапе были проанализированы результаты комплексного обследования 467 подростков (265 девочек и 202 мальчика) в возрасте от 10 до 18 лет с впервые диагностированным активным туберкулезом легких (ВДТБ), находившихся в период 2008–2018 года на лечении в РКТБ г Донецка. В зависимости от окружения (установленный контакт с больными туберкулезом легких или отсутствие его) пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 182 подростка, проживающих в условиях контакта с бактериовыделителями или больными активным туберкулезом легких, во вторую – 285 подростков, находившихся в здоровом окружении. Первая группа состояла из 182 подростков (111 девочек и 71 мальчика). Девочек было на 27,6 % больше, чем во второй группе. Средний возраст обследуемых детей составил $15,6 \pm 0,1$ лет. Наиболее часто встречались лица, заболевшие туберкулезом легких в возрасте 16 лет – 180 человек (38,6 %) и 17 лет – 150 (32,1 %). В группу контактных лиц вошли подростки с различным характером контакта: кратковременный периодический, тесный семейный. К этой же группе были отнесены подростки, имевшие контакт с туберкулезными больными более чем 2 года назад. Первая группа была дополнена пациентами, проживающими в «очагах смерти».

Во второй группе среди обследуемых пациентов преобладали девочки ($n = 154$), их было на 13,1 % больше, чем мальчиков ($n = 131$). Средний возраст подростков 2 группы составил $15,3 \pm 0,1$ лет.

Обе группы были разделены на пять подгрупп для целевого изучения особенностей туберкулиновой диагностики, гематологических показателей, данных бактериологического исследования, состояния функции внешнего дыхания и факторов риска развития туберкулеза. Особенности клинического течения туберкулеза у подростков из окружения больных туберкулезом определяли, сравнивая характер течения заболевания: распространенность процесса, наличие осложнений, исход заболевания.

Исследование проводилось на клинической базе кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО в соответствии с поставленными целью и задачами. Исследование отвечало всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам. Перед обследованием все дети и их родители были проинформированы о характере клинического исследования и дали письменное информированное согласие на участие.

Диагнозы пациентам установлены в соответствии с приказом МЗ Украины № 385 от 09.06.2006 г. и приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики № 1191 от 13.10.2016 г. «Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Туберкулез»». Все подростки получали лечение по 1 и 3 категориям, в соответствии с приказом № 384 от 09.06.2006 г., и приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики № 1191 от 13.10.2016 г. К первой категории были отнесены новые случаи впервые диагностированного туберкулеза различной локализации у подростков, с бактериовыделением (ВДТБ, МБТ +), а также тяжелые и распространенные формы заболевания различной локализации без бактериовыделения (ВДТБ, МБТ –): милиарный, диссеминированный туберкулез, менингит, казеозная пневмония, плеврит, туберкулезный перикардит, перитонит, туберкулез кишечника, туберкулез позвоночника с неврологическими осложнениями, урогенитальный туберкулез. К третьей категории были отнесены больные с впервые

диагностированным туберкулезом без деструкции и бактериовыделения (ВДТБ, МБТ –), ограниченный 2 сегментами. Критериями исключения были: возраст до 10 лет и старше 18 лет, рецидив туберкулезного процесса (РТБ), хронический туберкулез (ХТБ).

Всем больным проведено полное клинико-рентгенологическое, лабораторное и инструментальное исследования. Рентгенологическое исследование проводили на аппарате РДК «Меркурий – 332». Подростков обследовали рентгенологически методами – обзорной рентгенограммой органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях. Для уточнения структуры патологических изменений и подтверждения наличия деструкции легочной ткани проводили томографическое исследование. В сложных случаях для уточнения диагноза подросткам выполняли компьютерную томограмму легких.

Программа бактериологического исследования состояла из трехкратного исследования мокроты путем микроскопии мазков, окрашенных по Цилю-Нильсену (в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Украины № 45 от 06.02.2002 «Про затвердження інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції»). С целью микроскопического исследования использовали бинокулярный микроскоп «Олимпус» СН-20, С-31, и С-21. Для получения достоверного результата просматривали не менее 300 полей зрения. Степень положительного результата оценивали по количеству кислотоустойчивых бактерий (КУБ) в препарате. В случае выявления в каждом поле зрения препарата более 10 КУБ, бактериовыделение учитывали как массивное (3 +). При наличии в поле зрения от 1 до 10 КУБ бактериовыделение считали умеренным (2 +). Если при бактериоскопии 100 полей зрения, выявляли от 10 до 99 КУБ, результат учитывали как положительный (1 +).

Культуральное исследование мокроты проводили на плотных питательных средах Левенштейна-Йенсена и Финн-2 с дальнейшей постановкой теста лекарственной чувствительности микобактерий (МБТ) к противотуберкулезным препаратам.

С целью изучения данных бактериологического исследования проанализированы результаты обследования 23 подростков, проживающих в «очагах смерти».

Лабораторное исследование проводили по общепринятой схеме, включающей клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи.

Решающую роль в борьбе с туберкулезной инфекцией играет клеточное звено иммунитета. В процессе взаимодействия лейкоцитов с туберкулезной инфекцией происходит изменение их чувствительности, аллергическая перестройка, которая чаще проявляется повышенной, гиперергической формой реагирования. Развитие иммунного ответа происходит с участием клеток крови: лимфоцитов и моноцитов. Поверхность иммунных лимфоцитов и моноцитов обладает гиперчувствительностью. За счет гиперчувствительности иммунных клеток формируется тропность их к иммуноглобулинам, которые образовались в процессе развития иммунного ответа. Лимфоциты и моноциты, находящиеся в состоянии гиперактивности, сорбируют на своей поверхности тропные к ним иммуноглобулины. Иммунные моноциты, обладающие гиперчувствительностью замедленного типа способны собирать на своей поверхности большое количество иммуноглобулинов против МБТ. Моноцит подходит в зону очага туберкулезной инфекции, не только для фагоцитоза, но и для создания тканевых барьеров.

Иммунный ответ на попадание МБТ выглядит следующим образом. Моноцит, на поверхности которого находятся иммунологические рецепторы сближается с МБТ. Антитела, которые удерживались поверхностью моноцитов уходят на соединение с антигенами МБТ. Образуются комплексы антиген+антитело, постепенно укрывающие поверхность микобактерии туберкулеза белковым налетом. Формируется внешняя белковая оболочка, изолирующая МБТ от внешней среды, нарушается газообмен и энергообразование возбудителя туберкулеза. Поэтому казеоз – результат иммунного взаимодействия антигена с антителом [137].

Данные гемограммы изучены у 73 пациентов. Полученные результаты клинических анализов крови больных, сопоставляли с нормальными показателями лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов в периферической крови. Проведен сравнительный анализ показателей крови до и после курса антимикобактериальной терапии. С целью объективной оценки состояния клеточного иммунитета проведено изучение моно-лимфоцитарного индекса (МЛИ), который определяли путем деления относительного количества моноцитов на процентное содержание лимфоцитов (Мо / Ли). По данным исходного исследования МЛИ у больных 1-й и 2-й групп был в пределах нормы (от 0,08 до 0,28).

На втором этапе из группы пациентов выделены 43 подростка с экссудативным плевритом туберкулезной этиологии, составившими первую (19 подростков) и вторую (24 человека) группы. Оценка течения плеврита включала изучение жалоб, анамнеза жизни и заболевания, результатов клинико-рентгенологических и лабораторных исследований.

На третьем этапе были изучены факторы риска развития туберкулеза у 107 подростков с впервые выявленным активным туберкулезом легких.

С целью изучения туберкулиновой чувствительности и исходов туберкулезного процесса обследованы 85 больных деструктивным туберкулезом легких. Всем детям проводили туберкулиновую пробу Манту с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ) согласно приказу Министерства здравоохранения Украины № 233 от 29.07.1996 г. «Об утверждении инструкций по оказанию медико-санитарной помощи больным туберкулезом». Для постановки этой пробы использовали очищенный туберкулин Линниковой в стандартном разведении ППД-Л (Purified protein derivative Linnikova). 1 ТЕ содержит 0,00006 мг сухого препарата и отражает такое количество туберкулина, которое у 80–90 % инфицированных вызывает умеренные положительные реакции при его внутрикожном введении. Перед постановкой туберкулиновой пробы кожу внутренней поверхности предплечья обрабатывали 70 % этиловым спиртом, затем просушивали стерильной ватой.

Необходимое количество туберкулина (0,2 мл) набирали одноразовым однограммовым шприцем со стерильной иглой № 08 × 40. Затем на шприц надевали стерильную иглу № 04 × 13, выпускали лишнее количество туберкулина и внутрикожным методом вводили 0,1 мл препарата, в коже образовывался инфильтрат белого цвета диаметром около 8 мм – «лимонная корка». Результаты пробы Манту оценивали через 72 часа. Величину папулы измеряли с помощью прозрачной миллиметровой линейки. Регистрировали максимальный поперечный (по отношению к оси руки) диаметр папулы. Зону гиперемии при этом не учитывали.

В случае выявления папулы размером от 0 до 1 мм в диаметре реакцию учитывали как отрицательную, при диаметре папулы от 2 до 4 мм или наличии гиперемии любого размера при отсутствии папулы – сомнительную. Пробу Манту учитывали как положительную при размере папулы от 5 мм в диаметре и более. Гиперергическую реакцию регистрировали при выявлении папулы от 17 мм и более, а также, независимо от размера папулы, везикуло-некротической реакции, лимфангоита и регионарного лимфаденита согласно приказу Министерства здравоохранения Украины № 233 от 29.07.1996 г. «Инструкция по применению аллергена туберкулезного очищенного жидкого в стандартном разведении для внутрикожного применения».

Принимая во внимание недостаточную точность определения туберкулиновой аллергии по классической методике, нами разработан новый способ более точной диагностики, в котором оценку туберкулиновой чувствительности провели методом ультразвуковой визуализации папулы в коже и подкожной клетчатке предплечья. Этот способ защищен патентом (МПК А61В8/00). Разработанный нами способ определения туберкулиновой чувствительности обеспечил большую точность туберкулиновой чувствительности за счет ультразвукового исследования. С помощью ультразвуковой диагностической системы ДР-6600 определяли морфологические изменения в кожных покровах и подкожно-жировой клетчатке.

Проведено изучение функции внешнего дыхания у 92 подростков, больных впервые диагностированным туберкулезом легких в возрасте от 14 до 18 лет, разделенных на две группы по первоначальному принципу. В первой группе насчитывали 44 подростка, во второй – 48 пациентов.

Основной функцией легких является газообмен, который осуществляется на уровне капилляров малого круга кровообращения; в результате его происходит регенерация венозной крови в артериальную. Аналогичный, по сути, но противоположно направленный газообмен осуществляется в терминальных разветвлениях большого круга кровообращения. Респираторная мембрана легких самая большая в организме человека, имеет площадь, равную 40–120 м² и ничтожно малую толщину, в норме не превышающую 0,1 мм. Она состоит из одного слоя клеток альвеолярного эпителия (альвеолоциты 1 порядка), расположенных на собственной базальной мембране, слоя базальной субстанции, включающего эластические и ретикулярные волокна, и наружной базальной мембраны, на которой расположены эндотелиальные клетки капилляров малого круга кровообращения.

Альвеолярные клетки II типа продуцируют поверхностно-активную пленку, выстилающую альвеолы изнутри и препятствующую их спаду. Сурфактант, составляющий эту пленку представляет собой высокомолекулярный липопротеид. Сурфактант не только выполняет опорную функцию в качестве противоателектатического фактора, но также активно участвует в газообмене, поскольку углекислый газ и кислород хорошо растворяются в жирах [137]. Альвеолярная гипоксия любого генеза сопровождается резким снижением активности сурфактанта. В результате слабо вентилируемые участки спадаются. Этим можно объяснить развитие ателектаза в норме (физиологический ателектаз верхних дыхательных путей) и при патологических состояниях (закупорка бронхов).

Особенно важными являются иммунная и барьерная функция сурфактанта, осуществляемая путем перекисного окисления липидов с образованием эндоперекисей, обладающих универсальными антисептическими свойствами. В

результате метаболизма арахидоновой кислоты образуется 2 каскада медиаторов гиперчувствительности замедленного типа – лейкотриенов и простагландинов, выполняющих всю дальнейшую программу иммунной защиты легких.

Наряду с сурфактантом другие структурные компоненты респираторной мембраны также активно участвуют в поглощении кислорода альвеолярного воздуха и выделении углекислого газа крови. Таким образом, диффузия газов через дыхательную поверхность легких лишь частично объясняется простым физическим уравниванием их концентрации в крови и альвеолярном воздухе. Нормальное течение газообмена зависит не только от морфофункционального состояния дыхательной мембраны, но также от эффективности вентиляции, интенсивности легочной динамики, степени сопряжения этих процессов и кислородной емкости крови.

Под дыханием в прямом смысле слова понимают многообразные внутриклеточные реакции, итогом которых является полное или частичное расщепление углеводов, жиров, белков, выделение энергии и накопление продуктов метаболизма в работающих органах. Различают аэробный и анаэробный вариант дыхания. При аэробном дыхании происходит быстрое и полное расщепление окисляемого субстрата. Образующиеся при этом продукты обмена – углекислый газ и вода - не накапливаются в тканях, так как они легко выводятся из организма легкими, почками и другими экскреторными органами. Во время анаэробного дыхания происходит лишь частичное использование энергетического субстрата, фактическая калорическая ценность пищевых продуктов при этом значительно понижается, а в тканях накапливаются трудно выводимые кислые продукты метаболизма, являющиеся источником негазового ацидоза.

У здоровых людей анаэробные процессы выполняют роль резервных генераторов энергии. Они используются при экстремальных воздействиях. Сущность дыхания заключается во внутриклеточных метаболических процессах, проявляющихся экзо- и эндотермическими реакциями, с участием и без участия кислорода. Таким образом, все этапы газообмена, наблюдаемые вне клетки, могут

быть обозначены термином «внешнее дыхание» в отличие от тканевого дыхания, обязательно связанного с использованием энергетического субстрата. Однако в литературе понятие внешнего дыхания закрепилось только за механической вентиляцией легких и легочным газообменом [174; 175].

Внешнее дыхание в общепринятом смысле включает вентиляционную и респираторную функцию легких. Вентиляционная функция представляет собой процесс механического смешения газов выдыхаемого и вдыхаемого воздуха; респираторная функция заключается в газообмене между кровью малого круга кровообращения и альвеолярным воздухом. Структурным компонентом, с которым аппарат внешнего дыхания связан функционально, являются сосуды малого круга кровообращения и структурные компоненты нервной системы, обеспечивающие центральную и периферическую регуляцию респираторной системы.

Атмосферный воздух, попадая в носовые ходы и носоглотку, приобретает турбулентный характер и скорость движения его резко замедляется.

Дыхательный акт в норме осуществляется без больших усилий, не превышающих 0,01–0,04 кгм / л при градиенте давления равном 4–8 см водяного столба. Является непрерывным процессом, в котором фаза выдоха плавно и без паузы переходит в фазу вдоха и наоборот. Непрерывный дыхательный акт наблюдается только у здоровых людей; продолжительность вдоха в норме составляет 1,72 сек., выдоха – 2,0 сек .

Исследования функции внешнего дыхания были выполнены на компьютерном спирографе «Кардио+» в утренние часы после тщательного проветривания помещения. Больной выполнял ряд последовательных движений: на первом этапе после глубокого вдоха делал максимально глубокий выдох (определение жизненной емкости легких); на втором этапе после глубокого вдоха пациент задерживал дыхание (в течение 1–2 сек), затем выполнял энергичный, глубокий и быстрый выдох (форсированная жизненная емкость легких); на третьем этапе, после спокойного дыхания в течение 30–60 сек, пациент выполнял

ряд глубоких вдохов и выдохов (максимальная вентиляция легких). Компьютер преобразовывал полученные данные должных и фактических значений спирограммы в кривую поток/объем. Результаты исследования статистически обрабатывали и определяли состояние функции внешнего дыхания с указанием легочной недостаточности.

При построении клинического диагноза принято давать количественную и качественную характеристику легочной недостаточности путем определения типа и степени ее выраженности. В количественном отношении легочная недостаточность подразделяется на 3 степени. Легочная недостаточность I степени не сопровождается клиническими проявлениями. Одышка возможна лишь при значительном физическом усилии, ранее им не вызываемом. Легочная недостаточность II степени характеризуется одышкой во время незначительной физической нагрузки, привычной для больного. При III степени недостаточности одышка постоянного характера наблюдается в покое, она усиливается даже при незначительном движении больного. В основе классификаций зарубежных и отечественных авторов лежит патогенетический принцип. В них отдельные механизмы легочной недостаточности объединены в синдромы – вентиляционная недостаточность: ограничительная (рестриктивная) и обструктивная.

В зарубежной литературе легочную недостаточность отождествляют с недостаточным насыщением артериальной крови кислородом, т. е. с декомпенсированной дыхательной недостаточностью [176; 177].

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) в значительной степени зависят от антропометрических особенностей исследуемого. В связи с этим оценку ФВД проводили путем сравнения показателей с их должными величинами. По данным компьютерной спирографии были получены сведения о функциональных возможностях пациента по 20 параметрам (Таблица 2.1.1).

Таблица 2.1.1 – Параметры, полученные при исследовании ФВД

№ п/п	Показатели функции внешнего дыхания	Краткое обозначение
1.	Частота дыхания	ЧД (BF)
2.	Дыхательный объем	ДО (VT)
3.	Минутный объем дыхания	МОД (MV)
4.	Максимальная произвольная вентиляция легких (объем воздуха, выдыхаемый за 1 минуту при максимальной вентиляции)	МВЛ (MVV)
5.	Жизненная емкость легких на вдохе (после полного выдоха делается максимально глубокий вдох)	ЖЕЛ вд (VCin)
6.	Жизненная емкость легких на выдохе (после полного вдоха делается максимально глубокий выдох) ЖЕЛ=Ровыд+ДО+Ровдоха	ЖЕЛ выд.(VCex)
7.	Резервный объем выдоха (максимальный объем, который можно выдохнуть, начиная с уровня функциональной остаточной емкости (ФОЕ))	Ровыд.(ERV)
8.	Резервный объем вдоха (максимальный объем, который можно вдохнуть, начиная с уровня ФОЕ)	Ровд.(IRV)
9.	Емкость вдоха (максимальный объем, который можно вдохнуть от уровня ФОЕ); $E_{вд} = ДО + Ровд$	Е вд(IC)
10.	Остаточный объем легких (объем воздуха, который остается в легких по окончании полного выдоха)	ООЛ (RV)
11.	Общая емкость легких (объем газа в легких на конец полного вдоха) $ОЕЛ = ООЛ + ЖЕЛ$; $ОЕЛ = ФОЕ + E_{вд}$	ОЕЛ(TLC)
12.	Форсированная жизненная емкость легких	ФЖЕЛ (FVC)
13.	Объем форсированного выдоха за первую секунду	ОФВ ₁ (FEV ₁)
14.	Объем форсированного выдоха соответственно за 2 и 3 секунды.	ОФВ ₂ , ОФВ ₃ (FEV ₂ , FEV ₃)
15.	Пиковая объемная скорость (максимальный поток во время маневра форсированной жизненной емкости легких)	ПОС (PEF)
16.	Мгновенная объемная скорость при вдохе 25% ФЖЕЛ	МОС ₂₅ (MEF ₂₅ или FEF ₂₅)
17.	Мгновенная объемная скорость при вдохе 50% ФЖЕЛ	МОС ₅₀ (MEF ₅₀ или FEF ₅₀)
18.	Мгновенная объемная скорость при вдохе 75% ФЖЕЛ	МОС ₇₅ (MEF ₇₅ или FEF ₇₅)
19.	Средняя объемная скорость в интервале от 25 до 75% ФЖЕЛ	СОС ₂₅₋₇₅ (MEF ₂₅₋₇₅ или FEF ₂₅₋₇₅)
20.	Индекс Тиффно	ОФВ ₁ /ЖЕЛ _{вд}

У подростков исследуемых групп сравнили показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), пиковую объемную скорость (ПОС), максимальную объемную скорость выдоха при прохождении 25–75 % воздуха на уровне крупных бронхов – МОС₂₅, средних – МОС₅₀ и мелких –

МОС₇₅, индекс Тиффно (процентное соотношение между ОФВ₁ и ЖЕЛвд). Изучили показатели спокойного дыхания: ЖЕЛ вдоха, ЖЕЛ выдоха, дыхательный объем (ДО), частоту дыхания (ЧД), минутный объем дыхания (МОД), время вдоха (Т вдоха) и выдоха (Т выдоха).

Особенности клинического течения туберкулеза у подростков из окружения больных туберкулезом определяли, сравнивая характер течения заболевания: распространенность процесса, наличие осложнений, исход заболевания.

Факторы риска были изучены у 107 подростков, больных впервые выявленным активным туберкулезом легких. Выделили следующие факторы: социальные и медицинские. Отдельно изучали вредные привычки.

Вакцинация против туберкулеза (БЦЖ), полученная Кальметт и Гереном в 1921 году, относится к медико-биологическим факторам риска развития заболевания. Для вакцинации используется бычий тип МБТ, поскольку он менее вирулентен и патогенен для человека, чем его собственный. В настоящее время доказано, что при первичной иммунизации под влиянием вакцины БЦЖ мобилизуются Т- и В-системы иммунитета. Стимуляция клеточного иммунитета проявляется повышением фагоцитирующей и лизирующей активности макрофагов, определяемой реакцией бласттрансформации и торможения миграции нейтрофилов, и сопровождается развитием гиперчувствительности замедленного типа (поствакцинальной аллергией). Стимуляция гуморального иммунитета характеризуется появлением противотуберкулезных антител [137]. Вакцина БЦЖ выпускается с содержанием жизнеспособных бактерий от 10 до 30млн. в 1мг. Вводится внутрикожно доза, равная 0,05 мг в 1 мл. После вакцинации БЦЖ, фтизиатры оценивают ее эффективность по выраженности кожных изменений в месте вакцинации. При правильном проведении прививок, рубец определяется у 90-95% вакцинированных и 95-98% ревакцинированных. При наличии постпрививочного кожного знака чаще развивается поствакцинальная аллергия и в 6,5 раза реже дети заболевают туберкулезом. При этом чем больше рубец, тем выше эффективность по индексу защиты [165]. Эти данные позволили обосновать стройную систему оценки эффективности

вакцинации БЦЖ на практике по наличию кожного знака. Существует различное мнение о параллелизме уровня противотуберкулезных антител, определяемых ИФА и морфологических изменений на месте прививки. С течением времени напряженность иммунитета угасает, но сохраняется до подросткового возраста (13 лет). По мнению И. Р. Дорожковой и соавторов (1976 г.), существование прививочного иммунитета в организме вакцинированного обусловлено продолжительной вегетацией штамма БЦЖ [166; 167].

Нами изучены, поствакцинальные изменения лимфатических узлов в отдаленном периоде после вакцинации БЦЖ, по данным ультразвукового исследования. Определены критерии качества вакцинации.

У подростков из очагов туберкулезной инфекции изучали величину поствакцинальных знаков и сопоставляли их с характером туберкулезного процесса. Изучены поствакцинальные изменения подмышечных лимфатических узлов у 38 детей в отдаленных вакцинации сроках. С этой целью проводили визуализацию структуры подмышечных лимфатических узлов, выполненную с помощью ультразвуковой диагностической системы ДР-6600 как на стороне вакцинации, так и на противоположной стороне.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной и альтернативной статистики с использованием лицензионных программных пакетов для статистического анализа MedStat (Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, 2004–2013 гг.), MedCalc v.15.1 (MedCalc SoftWare bvba, 1993–2015 гг.). Для проверки распределения данных на нормальность использовали критерий χ^2 и тест Шапиро-Уилка [178–180].

В случаях, когда анализируемые признаки подчинялись закону нормального распределения, использовали параметрические критерии: среднее арифметическое значение показателя (M), выборочное среднее квадратичное отклонение (S), стандартная ошибка среднего (m), левая и правая граница 95 % доверительного интервала оценки среднего значения; для сравнения количественных признаков использовали критерий Стьюдента, парного сравнения – критерий Шеффе, парного сравнения с контрольной группой – критерий

Даннета; для оценки наличия корреляционной зависимости между признаками рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. При сравнении частоты проявления признаков использовали критерий χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез приняли равным 0,05.

В случаях, отличаемых от закона нормального распределения, использовали непараметрические критерии: медиана выборки, I квартиль, III квартиль, ошибка медианы, левая и правая граница 95 % доверительного интервала оценки медианы; парное сравнение независимых выборок проводили с использованием W-критерия Вилкоксона, связанных выборок – с использованием T-критерия Вилкоксона; для сравнения формы распределений применяли χ^2 критерий Пирсона; для оценки наличия корреляционной зависимости между признаками рассчитывали коэффициент парной корреляции Кендалла либо показатель ранговой корреляции Спирмена.

Для создания искусственных нейронных сетей был использован метод построения многофакторных математических моделей прогнозирования в пакете программного обеспечения Statistica 6.0. При составлении прогностической модели применяли стандартный метод бинарной логистической регрессии (Лях Ю.Е., 2014). Моделирование проводилось с помощью уравнения регрессии:

$$y = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_i \times X_i \quad (2.1)$$

где y – зависимая переменная;

a – константа;

b_i – коэффициенты регрессии;

X_i – переменные.

Прогностическая вероятность была рассчитана по формуле:

$$P = 1/(1 + e^{-y}) \quad (2.2)$$

где P – прогностическая вероятность;

e – основание натурального логарифма, значение которого равно 2,718.

Уровень значимости факторов определяли с использованием статистики Вальда. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05 ($p = 0,05$).

Для верификации построенной модели использовали метод построения кривых операционных характеристик (Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve). Для случайной модели прогноза площадь под ROC-кривой (Area under the ROC curve (AUC)) составляла 0,5, приближение AUC к 1 свидетельствовало об адекватности модели. В качестве порогов отсечки были выбраны значения ROC-кривой, обладающие максимальной чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp).

РАЗДЕЛ 3

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ПОДРОСТКОВ ИЗ ОКРУЖЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

3.1. Структура клинических форм туберкулеза у подростков, находившихся в контакте с больными

В условиях эпидемии прослеживается патоморфоз клинических форм туберкулеза как у детей, так и у подростков.

Период с 1978 по 1988 гг. отражал заболеваемость на фоне стабильной эпидемиологической ситуации, когда число впервые регистрируемых случаев туберкулеза среди детей в течение года не превышало 5 на 100 тыс. детского населения. Удельный вес первичного туберкулезного комплекса в структуре туберкулеза органов дыхания в 1 доэпидемическом периоде колебалось от 1,90 до 9,30 %. В 1985, 1986 и 1988 годах случаев первичного туберкулезного комплекса зарегистрировано не было. В Таблице 3.1.1 представлены сравнительные данные о заболеваемости детей туберкулезом органов дыхания за два десятилетия.

На фоне эпидемии (с 1998 по 2008 годы) заболеваемость всеми формами, особенно туберкулезом легочной локализации, достоверно увеличилась, в то время как частота первичного туберкулезного комплекса уменьшилась. В 1998, 1999, 2002, 2004 и 2005 годах не зарегистрировано ни одного случая туберкулеза данной клинической формы. Исключением был 2008 год, в течение которого первичный туберкулезный комплекс в структуре туберкулеза органов дыхания составил + 22,4 %. Тщательный анализ причин заболевания 11 детей показал, что все они не подвергались первичной вакцинации, поскольку были рождены от ВИЧ-инфицированных матерей.

Таблица 3.1.1 – Заболеваемость детей туберкулезом в Донецкой области

Год наблюдения	Общее количество случаев туберкулеза (абс)	Количество случаев туберкулеза органов дыхания (абс)	Количество случаев первичного туберкулезного комплекса (абс)	Удельный вес первичного туберкулезного комплекса в структуре туберкулеза органов дыхания (%)
1978	69	54	5	9,30
1979	72	53	4	7,50
1980	75	6	3	4,50
1981	67	61	3	4,90
1982	71	60	4	6,60
1983	64	62	3	4,80
1984	55	43	3	6,90
1985	60	52	-	-
1986	49	39	-	-
1987	69	54	1	1,90
1988	69	53	-	-
1998	109	90	-	-
1999	77	62	-	-
2000	94	75	2	2,60
2001	104	93	2	2,20
2002	8	71	-	-
2003	96	7	3	3,80
2004	104	86	-	-
2005	72	61	-	-
2006	79	65	3	4,60
2007	71	62	4	6,50
2008	55	49	11	22,40

Общая закономерность, выявленная нами при изучении структуры заболеваемости детей за 20-летний период, показывает, что на фоне увеличения заболеваемости детей всеми формами заболевания, особенно туберкулезом органов дыхания, наблюдается уменьшение частоты первичного туберкулезного комплекса, вплоть до полного исчезновения данной клинической формы туберкулеза в 1998, 1999, 2002, 2004 и 2005 годах статистически достоверно ($p < 0,05$).

На фоне эпидемии патоморфоз первичного туберкулеза выражался в изменении соотношения доли туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и первичного туберкулезного комплекса. В доэпидемический период и в период эпидемии, среди больных первичным туберкулезом клиническая форма туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов всегда была преобладающей, периодически увеличиваясь или уменьшаясь в зависимости от конкретных условий. Однако с каждым годом все чаще отмечалось осложненное течение туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов.

Заболеваемость туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (ТБ ВГЛУ) среди детей Донецкой области за последние 10 лет приведена в Таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2. – Частота туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов в структуре заболеваемости туберкулезом органов дыхания у детей Донецкой области

Год наблюдения	Общее кол-во случаев ТБ (абс.)	Кол-во случаев ТБ органов дыхания (абс.)	Кол-во случаев ТБ ВГЛУ (абс.)	Уд. вес ТБ ВГЛУ в структуре ТБ органов дыхания
1998	109	90	55	61,10 %
1999	77	62	38	61,20 %
2000	94	75	46	61,30 %
2001	104	93	73	78,40 %
2002	88	71	43	60,50 %
2003	96	77	48	62,30 %
2004	104	86	55	63,90 %
2005	72	61	30	49,10 %
2006	79	65	31	47,60 %
2007	71	62	25	40,30 %
2008	55	49	18	36,70 %

Из представленных данных Таблицы 3.1.2 видно, что ТБ ВГЛУ продолжает быть наиболее частой формой туберкулеза. Однако, начиная с 2005 года, наблюдается выраженное уменьшение заболеваемости ТБ ВГЛУ в структуре

туберкулеза органов дыхания. Эта новая закономерность эпидемического процесса, наблюдаемая среди детского контингента больных в последнем пятилетии, объясняется ростом заболеваемости инфильтративным и диссеминированным туберкулезом, а также плевритом специфической этиологии, что соответствует ухудшению эпидемиологической ситуации в целом.

В условиях эпидемии туберкулеза значительно увеличивается заболеваемость и инфицированность подростков в условиях бациллярного окружения, особенно в «очагах смерти». У подростков с впервые диагностированным туберкулезом легких в настоящее время прослеживается патоморфоз клинических форм, что проявляется остро прогрессирующими процессами с склонностью к деструкции [111]. К таким формам следует отнести казеозную пневмонию, диссеминированный туберкулез, прогрессирование фиброзно-кавернозного процесса.

Для уточнения влияния внешних факторов на течение туберкулеза легких изучена структура клинических форм туберкулеза у 467 подростков больных впервые выявленным активным туберкулезом легких. Подростки были разделены на 2 группы. Первая группа пациентов состояла из 182 подростков, заболевших в условиях контакта с больными туберкулезом, вторая – 285, проживающих в здоровом окружении.

Характер контакта был различным: от периодического (на территории проживания, обучения, работы, общения со знакомыми) до постоянного (нахождения в тесном семейном контакте с больными туберкулезом родственниками), а также проживание в «очагах смерти» в течение 2 лет после гибели источника заражения. В этой же группе находились больные, у которых родственники умерли от туберкулеза более 2 лет тому назад. Туберкулезный процесс у подростков протекал по типу вторичных форм в 76,7 % случаев. Отслежена динамика развития туберкулеза. Начальные проявления заболевания изучены у 73 подростков, отмечено бессимптомное начало болезни (40,6 %), подострое (21,6 %), острое (37,8 %). У большинства (56,7 %) подростков туберкулез выявлен при профилактическом осмотре. Туберкулезный процесс

характеризовался преимущественно бессимптомным или подострым течением (62,2 %). При появлении клинических признаков заболевания 1/3 заболевших имели острое течение туберкулеза.

Основной клинической формой туберкулеза у подростков с впервые выявленным активным туберкулезом легких был инфильтративный процесс. Количество деструктивных форм туберкулеза у больных первой группы (подростки из контакта), как и бактериовыделителей, было больше, чем во второй группе. Первичные формы встречались в виде туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ТБ ВГЛУ).

Структура клинических форм туберкулеза легких у подростков, находившихся на лечении в стационарном отделении областной клинической туберкулезной больницы г. Донецка представлена в Таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3 – Клинические формы туберкулеза легких у подростков в зависимости от окружения

Название клинической формы туберкулеза	1 группа		2 группа	
	Абс.	%	Абс.	%
Инфильтративный туберкулез легких	124	68,1	165	57,9
Очаговый туберкулез легких	39	21,4	63	22,1
Экссудативный плеврит	8	4,4	34	11,9
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	6	3,3	16	5,6
Диссеминированный туберкулез	5	2,8	4	1,4
Туберкулема	0	0	3	1,1
Всего	182	100	285	100

Примечание: Группа 1 – подростки, больные впервые выявленным активным туберкулезом легких, находившиеся в контакте с больными туберкулезом легких;

Группа 2 – подростки, больные впервые выявленным активным туберкулезом легких, проживающие в здоровом окружении

При сравнении клинических форм туберкулеза выявлено, что в группе подростков, находившихся в контакте с больными туберкулезом, диссеминированная форма ТБ встречалась в 2 раза чаще, чем у подростков из здорового окружения (Рисунок 3.1.1). Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов встречался в 2 раза реже у больных из контакта, чем у больных 2 группы. Туберкулезу как клиническую форму туберкулеза диагностировали лишь у пациентов из здорового окружения. Очаговый туберкулез наблюдался с одинаковой частотой в обеих группах.

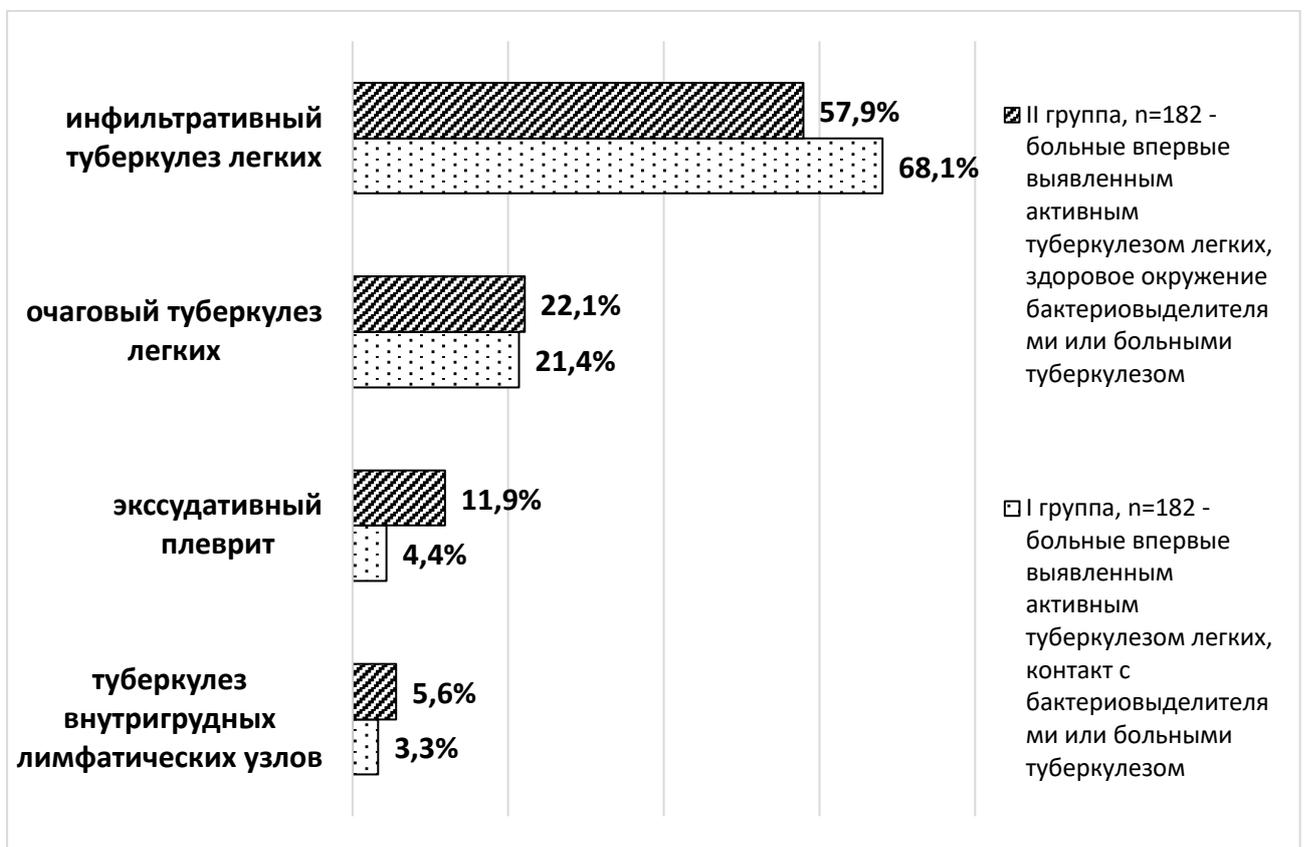


Рисунок 3.1.1 - Структура клинических форм туберкулеза у подростков в зависимости от окружения, % случаев

Полученные данные указывают на то, что у больных туберкулезом легких из окружения больных туберкулезом (1 группа) распространены процессы, как и осложненное течение туберкулеза с деструкцией легочной ткани (15,5 %) и

бактериовыделением, в 8,6 % случаев наблюдали чаще в 3 раза, чем у больных 2-й группы из здорового окружения.

Ограниченный туберкулезный процесс легких определяли у подростков из здорового окружения в 69,2 % случаев, в то время как в группе контактных - лишь у 24,7 % больных. Преимущественно правосторонняя локализация туберкулезного процесса была у 221 (47,4 %) подростков, левосторонняя – у 168 (35,9 %) детей. Двустороннее поражение встречалось у 78 (16,7 %) больных. В обеих группах были более подвержены двустороннему поражению легких девушки. У 85 пациентов диагностирован деструктивный туберкулез легких. В структуре клинических форм туберкулеза преобладала инфильтративная форма, составившая 92,9 % случаев. Диссеминированный туберкулез встречался редко (4,7 %), очаговый туберкулез легких выявлен лишь у 2 (2,4 %) больных. У 41 (48,2 %) подростка наблюдалось бактериовыделение. Среди лиц, заболевших деструктивным туберкулезом легких, девушек было больше - 54 (63,5 %). Постоянный контакт с бактериовыделителем имел место у 47 лиц, из них «двойной» – у 2, периодический – у 22 больных. В «очагах смерти» проживали 12 подростков, наличие туберкулеза легких в анамнезе ближайших родственников в отдаленные сроки выявлено у 4 детей. При постоянном контакте чаще болели туберкулезом лица, у которых продолжительность контакта была более 3 лет. В тесном семейном контакте с отцом находились 25 подростков, с матерью – 7, сестрой – 5, братом – 2, бабушкой – 1, с дальними родственниками – 2. Из приведенных данных следует, что в условиях тесного семейного контакта основным источником заражения был отец.

Таким образом, у подростков, больных впервые диагностированным туберкулезом легких, находившихся в условиях контакта с источником заражения, распространенный туберкулезный процесс выявили в 75,3 % случаев. В структуре клинических форм туберкулеза преобладал инфильтративный туберкулез легких.

При постоянном контакте с источником заражения длительностью более 1 года у заболевших подростков источником заражения чаще был отец.

3.2. Особенности течения плевритов туберкулезной этиологии у подростков

В процессе 10-летнего наблюдения мы отметили достоверное увеличение случаев плеврита. Это побудило нас более детально изучить течение экссудативного плеврита туберкулезной этиологии.

Плеврит туберкулезной этиологии у детей встречается в виде самостоятельной формы или осложнения легочного процесса.

Плеврит в виде самостоятельной формы чаще обнаруживают в молодом возрасте [181]. У детей первого года жизни эта патология встречается крайне редко, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями строения плевры. В случае возникновения плеврита как осложнения эта патология у детей развивается чаще при первичных формах туберкулеза. В последнем десятилетии наблюдается рост заболеваемости экссудативным плевритом, что соответствует неблагоприятному течению туберкулеза в период эпидемии. Все чаще серьезные покровы вовлекаются в специфический процесс. Экссудативный плеврит у подростков из окружения больных туберкулезом имеет ряд малоизвестных признаков. Среди патологических процессов, развивающихся в грудной полости, экссудативный плеврит занимает одно из первых мест. Плеврит в виде самостоятельной формы чаще обнаруживают в молодом возрасте. Только к 5–7 годам жизни ребенка завершается формирование плевральных листков, и появляются различия в их строении. Висцеральная плевра богата кровеносными сосудами, париетальная – широкими лимфатическими. При попадании в плевральную полость возбудителя туберкулеза возникает лимфангит с повышением проницаемости сосудистых стенок, отек и клеточная инфильтрация субплеврального слоя. Туберкулезный плеврит – воспаление плевры, вызванное микобактериями туберкулеза (МБТ), характеризуется диффузным воспалением висцеральной плевры, появлением на ее поверхности туберкулезных бугорков и

накоплением экссудата в плевральной полости. У детей и лиц молодого возраста туберкулезная этиология плевритов встречается в 50–90 % случаев.

В случае возникновения плеврита, как осложнения, эта патология у детей развивается чаще при первичных формах туберкулеза.

Мы изучили особенности течения экссудативного плеврита у детей старшего возраста, находящихся в условиях контакта с больными туберкулезом. Обследованы дети старшего возраста (43 ребенка) от 10 до 18 лет. Всем больным по данным полного клинико-рентгенологического и лабораторного обследования установлен диагноз экссудативного плеврита туберкулезной этиологии. Выделили 2 группы детей: первая (19 подростков) – представлена лицами, находившимися в контакте с больными туберкулезом; вторая (24 человека) – лицами, проживающими в здоровом окружении. Развитие туберкулезного плеврита при различных видах контакта представлено на Рисунке 3.2.1.

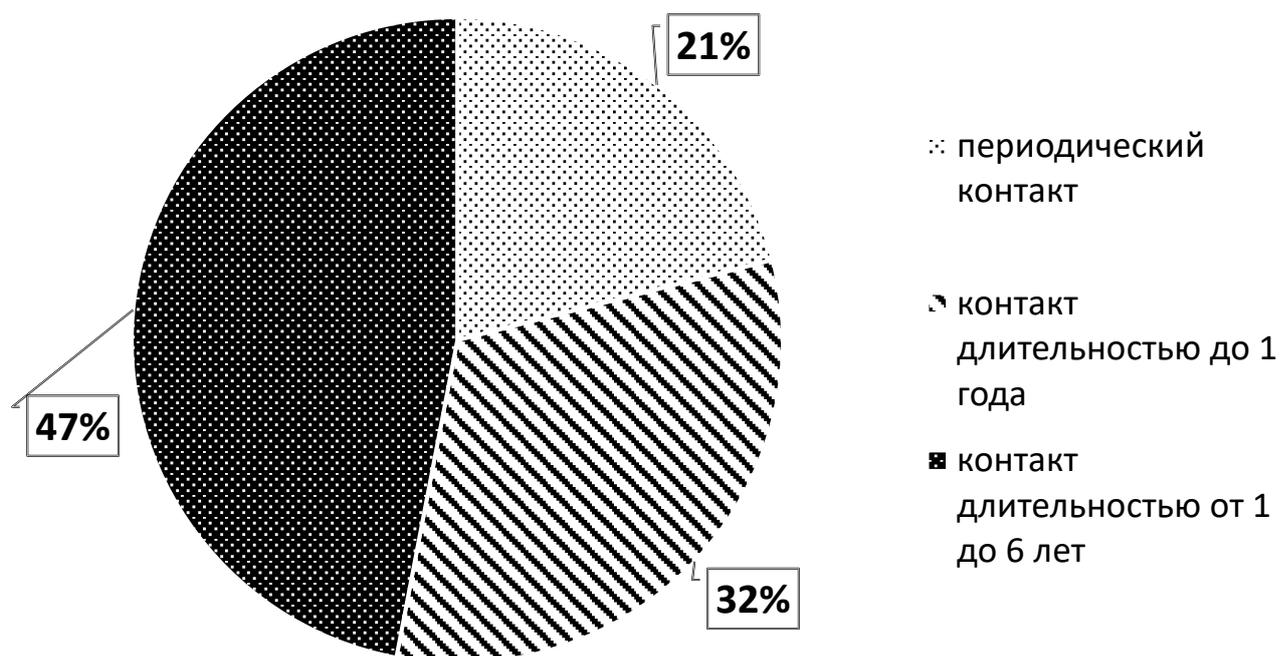


Рисунок 3.2.1 – Частота встречаемости плевритов у подростков при различных видах контакта, % случаев

При туберкулезном плеврите МБТ в посевах экссудата обнаруживают у 10–15 % больных, а с использованием биопсии плевры диагноз туберкулеза устанавливают только в 60–75 % случаев. Как показывает клиническая практика,

диагностика туберкулезного плеврита представляет определенные трудности, и для верификации диагноза необходим комплексный подход с использованием биохимического, цитологического, бактериологического, гистологического и иммунологического методов исследования. До настоящего времени при экссудативном плеврите в большинстве стационаров чаще всего выполняют плевральную пункцию с эвакуацией жидкости, проводят пробу Ривальта и цитологическое исследование экссудата. Туберкулезная этиология плеврита, как правило, устанавливается на основе лимфоцитарного характера экссудата, что может привести к диагностическим ошибкам. Верификация этиологии плеврита на более поздних этапах наблюдения представляет определенные трудности в связи с развитием фибротизации, появлением в экссудате геморрагического компонента, что затрудняет и удлиняет процесс верификации диагноза. Оценка течения плеврита включала изучение жалоб, анамнеза жизни и заболевания, результатов клинико-рентгенологических и лабораторных исследований. Все пациенты получали лечение в областном противотуберкулезном диспансере г. Донецка в 2008–2018 гг. Режим комплексного лечения туберкулеза состоял из этиотропной терапии препаратами первого ряда: изониазида, пиразинамида, этамбутола и рифампицина, а также патогенетической терапии с использованием глюкокортикоидов. В 19 случаях проводили аспирацию жидкости из плевральной полости. По окончании основного курса лечения учитывали характер остаточных изменений по данным контрольного рентгенологического исследования. Изучены результаты обследования детей 1 и 2 групп. В исследовании принимали участие 2 практически равноценные группы детей от 10 до 18 лет. В условиях контакта заболели 2 ребенка десятилетнего возраста. В здоровом окружении плеврит встречался с 11-летнего возраста. Удельный вес 15-летних подростков составил 25,6 % (11 человек), 16 и 17-летних – по 20,9 %. Дети в возрасте 15 лет равномерно распределились в обеих группах. Подростки 16-ти лет чаще встречались в группе детей из здорового окружения (17,1 %), чем в группе контактных (4,9 %). Пациенты в 17 летнем возрасте в группе контактных составили 9,8 %, в группе из здорового окружения – 12,2 % случаев. Среди заболевших подростков

преобладали мальчики – 25 (58,1 %) человек. Это различие было наиболее выражено в группе контактных детей (66,6 %). Основным источником заражения был отец – 10 (52,6 %) детей, в постоянном контакте с которым находились дети старшего возраста. Развитие туберкулезного плеврита в результате периодического контакта с людьми и животными отмечено у 4 (21,1 %) подростков. Заболевание возникло при длительном (от 1 года до 6 лет) контакте с бактериовыделителем у 9 (47,4 %) пациентов. Постоянный контакт продолжительностью до 1 года привел к развитию заболевания у 6 (31,6 %) человек. Если плеврит развивался как самостоятельная форма заболевания, процесс приобретал характер аллергического. В этом случае заболевание имело острое начало и бурное течение. Больным проводили плевральную пункцию и лечение антибиотиками широкого спектра действия в пульмонологических или хирургических отделениях с частичной положительной динамикой. Обратное развитие процесса отмечали в течение 4 недель. Пунктат на догоспитальном этапе исследовали редко. При плевральной пункции получали серозную жидкость; посев экссудата на питательную среду роста вторичной флоры не выявил. В клиническом анализе крови отмечали эозинофилию (до 11 %). Туберкулиновая проба носила гиперергический характер. В первой группе больных такое течение отмечено у 11 (57,9 %), человек, во второй – у 17 (70,8 %) детей, всего 28 (65,1 %) больных.

Плеврит, осложняющий течение легочных форм туберкулеза, встречался у 15 (34,9 %) подростков, распределившись соответственно: в первой группе – 8 (42,1 %) детей, во второй – 7 (29,2 %) подростков. Развитие такого плеврита у больных из здорового окружения объяснялось сопутствующей патологией, которая встречалась исключительно в данной группе. Течение плеврита в этом случае характеризовалось постепенным и малосимптомным началом заболевания. Клинические проявления были невыраженными (отсутствовали кашель и явления интоксикации). В таком случае плеврит протекал по типу перифокального воспаления, осложняющего течение первичных и вторичных форм туберкулеза.

По данным А. О. Аветисяна и соавторов (2010) плеврит у детей чаще развивается как осложнение первичных форм туберкулеза [181]. По нашим данным, плеврит, осложнивший течение первичного туберкулезного комплекса и туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, выявлен в 46,6 % случаев. Вторичные формы туберкулеза (очаговый, инфильтративный) осложнились плевритом у 8 (53,3 %) больных, преимущественно в группе контактных. По данным рентгенологического исследования плеврит левосторонней локализации наблюдался у 7 (63,6 %) пациентов при самостоятельном развитии процесса, у 5 (62,5 %) подростков – как осложнения локальных форм. Практически все случаи левостороннего экссудативного плеврита сопровождались функциональными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. К числу выявленных нарушений отнесены: синусовая тахикардия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, укорочение интервала PQ, отклонение электрической оси сердца влево, снижение вольтажа желудочкового комплекса QRS.

Гистологическое подтверждение диагноза получено у 3 подростков при проведении торакоскопии с биопсией плевры. У 3 подростков с выявленными изменениями в легких в мокроте обнаружены МБТ. Для уточнения диагноза, а также с лечебной целью, 19 пациентам была проведена плевральная пункция. В клеточном составе плеврального экссудата количество лимфоцитов достигало 90 % у 50,0 % больных. Количество белка в исследуемой жидкости было различным: от 9,9 г / л до 36,0 г / л. В клиническом анализе крови выявлены изменения в виде лейкоцитоза ($10,5 \times 10^9 / л$) и эозинофилии (11 %), повышенной СОЭ (20 мм / час) Различий в гематологических показателях больных 1 и 2 группы не выявлено. Отмечены статистически достоверные различия результатов пробы Манту с 2 ТЕ в 1 и 2 группах ($p \leq 0,05$). В группе контактных величина папулы при пробе Манту с 2ТЕ была меньше, чем в группе лиц из здорового окружения ($p < 0,05$), что может указывать на угнетение иммунологической реактивности организма у больных с тяжелыми формами туберкулеза. Несмотря на проведенное консервативное лечение в сочетании с плевральными разгрузочными пункциями, по данным контрольных рентгенологических

исследований выявлены изменения в виде уплотнения плевры, укорочения косто-диафрагмального синуса, плевральные шварты. При осложненном течении локальных форм туберкулеза, после рассасывания экссудата в легких чаще выявляли остаточные изменения с типичной локализацией для вторичных форм туберкулеза.

В последнее время у детей увеличился удельный вес распространенных форм туберкулеза, в частности генерализованных, при которых наряду с легочной патологией выявляются внелегочные локализации процесса (внелегочная локализация обусловлена лимфогематогенным путем распространения инфекции). Среди внелегочных форм поражение периферических лимфатических узлов является редкой патологией. По данным медицинской статистики Донецкой области, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов у детей составлял 78,4 % в 2001 г., 36,7 % – в 2008 г., в то время как туберкулез периферических лимфатических узлов – лишь 3,6 % случаев (2008 г.).

За время наблюдения в 2008–2018 гг. мы обследовали 10 подростков из окружения больных туберкулезом (по 5 в каждой группе) с поражением периферических лимфатических узлов. В группе контактных отмечено генерализованное течение туберкулеза, с поражением органов дыхания и периферических лимфатических узлов. Течение заболевания было атипичным: при котором процесс в легких характеризовался незначительными клиническими проявлениями, а изменения в периферических лимфатических узлах были более выражены, что привело к трудностям своевременной диагностики. В здоровом окружении туберкулез периферических лимфатических узлов был изолированным, только гистологическая картина стала критерием подтверждения диагноза, что демонстрирует клинический случай.

Поражение периферических лимфатических узлов явилось маркером генерализации туберкулезной инфекции, при которой отмечалось длительное прогрессирующее течение туберкулеза с склонностью к казеозному расплавлению лимфатических узлов.

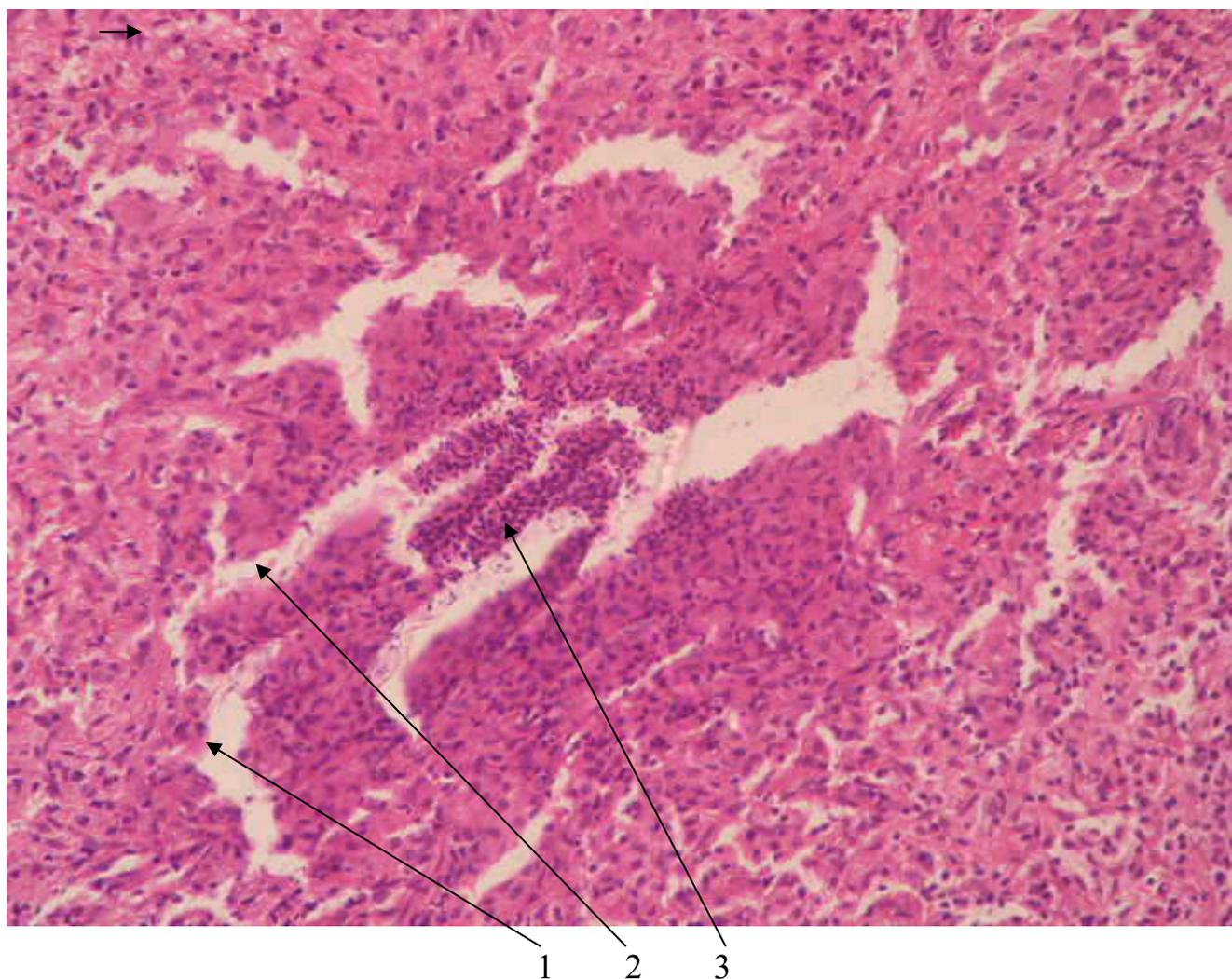
Пример 1. История болезни № 175. Ребенок Л., 16 лет. Диагноз: прогрессирующее течение туберкулеза периферических лимфатических узлов. Проживал в Казахстане до шестилетнего возраста. Родители имели домашнее хозяйство, крупный рогатый скот (употреблял в пищу некипяченое молоко). С раннего возраста у ребенка диагностировано инфицирование возбудителем туберкулеза. По поводу выража туберкулиновой реакции получал профилактическую химиотерапию. Состоял на диспансерном учете у фтизиатра по месту жительства с 2000 года. В 2005 году выявлено нарастание чувствительности к туберкулину. Из-за отказа матери химиопрофилактическое лечение не проведено. Привит вакциной БЦЖ внутрикожным методом в срок, на месте введения вакцины образовался кожный рубец 6 мм.

Острое развитие заболевания началось в сентябре 2000 г., когда на фоне полного благополучия повысилась температура тела до 37–38°C, появился отек подчелюстной области справа. Получал лечение по поводу неспецифического правостороннего подчелюстного лимфаденита. Достигнута незначительная положительная клиничко-рентгенологическая динамика. Больному рекомендовано удаление зуба. Находился в челюстно-лицевом отделении по месту жительства, где была выполнена биопсия лимфатического узла и продолжено лечение. Однако состояние подростка оставалось тяжелым: сохранялась слабость, снижение аппетита, лихорадил на высоких цифрах (39,5–40,0°C). Заключение гистологического исследования: туберкулез периферических лимфатических узлов. С диагнозом туберкулеза подчелюстного лимфатического узла направлен в областную клиническую туберкулезную больницу (ОКТБ) г. Донецка. При поступлении в стационар: пониженного питания (потеря веса 5кг за 2 месяца). Отек подчелюстной области и шеи справа. Надключичные и шейные лимфатические узлы увеличены до 0,8 см безболезненные, не спаянные с окружающей тканью. В анализе крови ускорение СОЭ (45 мм / час). Туберкулиновая проба расценена как гиперергическая – папула 20 мм. Рентгенологически выявлено уплощение правого косто-диафрагмального синуса. По поводу генерализованного туберкулеза с поражением периферических

лимфатических узлов и плевры назначена противотуберкулезная терапия по стандартной методике. Достигнут положительный эффект: состояние больного улучшилось, нормализовалась температура тела, прибавил в весе 2 кг. Однако после переохлаждения у подростка появились признаки фарингита, в связи с чем дополнительно назначена неспецифическая терапия. Спустя неделю у больного выявили увеличение надключичных лимфатических узлов справа, а также явления периаденита: отек, пакеты лимфатических узлов, спаянных между собой и подкожной клетчаткой. Позже кожные покровы над ними стали гиперемизированными, болезненными на ощупь, с зонами размягчения, уплотнение и увеличение до 1,5 см шейных лимфатических узлов. В связи с прогрессированием процесса консультирован хирургом. В надключичной области справа сформировался конгломерат лимфатических узлов в диаметре $3,5 \times 2,8$ см с размягчением и гиперемией в центре. Пальпаторно в области шеи и нижней челюсти выявлены пакеты лимфатических узлов плотно-эластической консистенции, спаянные с кожными покровами. Проведено хирургическое лечение: вскрыты абсцессы, взята биопсия лимфатического узла, гнойное содержимое направлено для исследования на наличие МБТ. Получено гистологическое подтверждение туберкулезного процесса повторно (Рисунок 3.2.2).

В гистологическом препарате очаги казеозного некроза с перифокальной лимфоидно-эпителиоидноклеточной инфильтрацией и наличием гигантских клеток Пирогова-Лангханса. После хирургического лечения больной продолжил противотуберкулезную терапию, на фоне которой достигнуто уменьшение всех групп лимфатических узлов справа, улучшение общего состояния, нормализация показателей крови. В настоящее время подросток выписан из клиники с диагнозом: остаточные изменения после перенесенного туберкулеза периферических лимфатических узлов и правостороннего экссудативного плеврита. Взят под наблюдение противотуберкулезного диспансера по категории 5.1. Б. Рекомендовано наблюдение у фтизиатра по месту жительства, проведение

противорецидивных курсов лечения весной и осенью в условиях противотуберкулезного санатория.



Примечание: Окраска гематоксилин и эозин $\times 400$.

1 – гигантская клетка Пирогова-Лангханса.

2 – очаги казеозного некроза

3 – лимфоидно-эпителиоидноклеточная инфильтрация.

Рисунок 3.2.2 – Гистологический препарат периферического лимфатического узла шейной области

Особенностью данного случая явилось атипичное течение туберкулеза, в связи с чем были объективные трудности в своевременной диагностике и назначении этиотропного лечения противотуберкулезными препаратами. В

соответствии с классическими представлениями о патогенезе заболевания, наличие активной туберкулезной инфекции в лимфатической системе является морфологическим критерием первичного туберкулеза. Ранний период туберкулезной инфекции сопровождается ее лимфогенным распространением из легочной ткани до внутригрудных лимфоузлов. Преодолевая лимфатический барьер, туберкулезная инфекция может попадать в систему малого и большого кругов кровообращения, создавая угрозу развития генерализованных форм первичного туберкулеза, при которых наряду с поражением легких наблюдаются экстраторакальные локализации. Поражение периферических лимфатических узлов явилось маркером генерализации туберкулезной инфекции, в условиях нарушения барьерной функции внутригрудных лимфатических узлов с развитием бактериемии. Таким образом, исходя из патогенеза первичного туберкулеза лимфатической системы, поражение периферических лимфоузлов должно сочетаться с лимфаденитом внутригрудной локализации, чего в данном случае не наблюдалось, поскольку группа медиастинальных лимфоузлов по данным рентгенологического исследования была интактной (Рисунок 3.2.3).

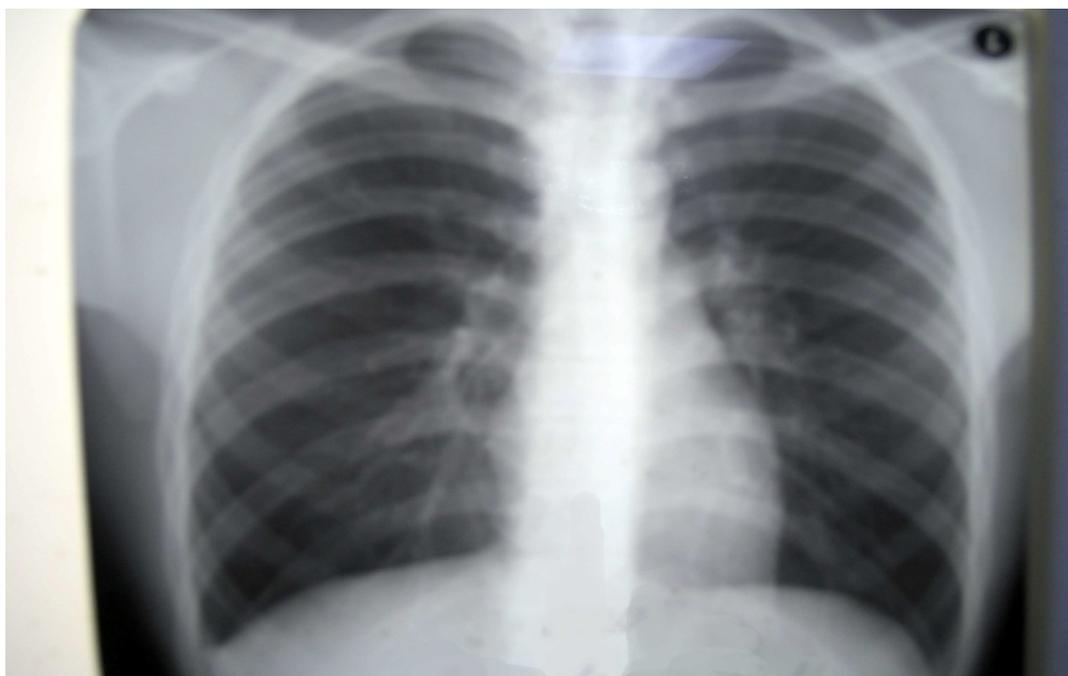


Рисунок 3.2.3 – Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больного Л. в прямой проекции.

Как представлено на Рисунке 3.2.3 на всем протяжении легочных полей определяется незначительное усиление легочного рисунка. Очаговых и инфильтративных теней не выявлено. Корни легких структурны. Правый косто-диафрагмальный синус укорочен.

Редкая подчелюстная локализация туберкулеза с вовлечением в воспалительный процесс челюсти и периодонта давала вначале основания рассматривать этот случай со стоматологических позиций. Однако гистоморфологическое исследование удаленного подчелюстного лимфатического узла позволило верифицировать этиологический диагноз. Точную причину атипичного течения туберкулеза назвать не представляется возможным, поэтому гипотетически можно допустить, что ребенок был первоначально инфицирован бычьим штаммом МБТ. Косвенным подтверждением тому является анамнез заболевания: имела место высокая вероятность заражения МБТ крупного рогатого скота. Несмотря на проведенное противотуберкулезное лечение, в 10-летнем возрасте отмечается нарастание чувствительности к туберкулину, что свидетельствует об активации туберкулезной инфекции. Генерализация туберкулезного процесса наступила в отдаленном периоде, что у детей и подростков наблюдается редко. Проведение адекватной терапии не исключило прогрессирующего течения заболевания, так как, судя по характеру пробы Манту, иммунный ответ характеризовался выраженным экссудативно-некротическим компонентом, что обусловлено особенностью гормонального фона подростка. Данный случай демонстрирует особенности атипично протекающего туберкулеза лимфатической системы редкой локализации.

Таким образом, в условиях суперинфекции у подростков отмечается более тяжелое течение туберкулезного процесса, что проявляется развитием распространенных, в том числе двусторонних форм туберкулеза, с ранним выявлением деструктивных изменений в легочной ткани и бактериовыделением. Основной клинической формой туберкулеза при этом остается инфильтративный туберкулез легких с осложненным течением. Туберкулезу легких были более

подвержены девушки в возрасте 15–17 лет, находившиеся в тесном контакте с бактериовыделителями. Источником заражения чаще являлся отец. Тяжесть течения и исход туберкулезного процесса определяется характером и продолжительностью туберкулезного контакта. Плеврит как осложнение локальных форм туберкулеза у подростков этой группы развивается в более раннем возрасте. В некоторых случаях создаются условия для генерализации туберкулезной инфекции, с развитием внелегочных форм, в том числе туберкулеза периферических лимфатических узлов. В условиях длительного воздействия, суперинфекция, туберкулез легких, осложненный экссудативным плевритом, развивался в более молодом возрасте по сравнению с группой больных из здорового окружения. Осложнение локальных форм туберкулеза легких плевритом чаще наблюдалось в группе детей, проживавших в контакте с больными туберкулезом. У подростков из окружения больных туберкулезом отмечается статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение туберкулиновой чувствительности, что косвенно свидетельствует о развитии иммуносупрессии.

РАЗДЕЛ 4

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ПОДРОСТКОВ ИЗ ОКРУЖЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ДАННЫМ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1. Особенности течения туберкулеза легких у подростков из окружения больных туберкулезом по данным туберкулиновой чувствительности

Для выявления особенностей течения туберкулеза легких у подростков из окружения больных туберкулезом мы использовали данные туберкулиновой диагностики, бактериологического и гематологического исследования, а также результаты исследования функции внешнего дыхания.

Изучение туберкулиновой чувствительности проведено с помощью внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ. Обследованы 127 пациентов с впервые выявленным активным туберкулезным процессом. В структуре клинических форм туберкулеза у лиц 15–17 лет преобладал инфильтративный процесс (74 %). У 29 (47,0 %) подростков, проживающих в окружении больных туберкулезом и у 37 (60,0 %) подростков из здорового окружения, чаще встречалась умеренная чувствительность к туберкулину. Выявлено увеличение в три раза частоты гиперергических проб в группе подростков из контакта, что свидетельствует о подавленной иммунореактивности подростков в условиях массивной и вирулентной инфекции.

Проведено сравнение размеров туберкулиновой пробы в группе из 42 подростков. Туберкулезный процесс у них не сопровождался бактериовыделением. При помощи критерия Стьюдента выявлены достоверные различия размеров папул. Диаметр папул у девочек ($16,62 \pm 5,012$) в сравнении с мальчиками ($13,07 \pm 2,401$), в зоне инъекции туберкулина был большим ($p < 0,05$).

Выделена группа подростков ($n = 85$), в анамнезе которых имел место контакт с больным туберкулезом легких. У всех подростков этой группы диагностирован деструктивный туберкулезный процесс в легких. В структуре клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез, составивший 92,9 % случаев. Диссеминированный туберкулез наблюдался реже – в 4,7 % случаев, очаговый – в 2,4 %. Бактериовыделение отмечено у 48,2 % от общего количества заболевших подростков. По данным наших исследований, отрицательная проба Манту выявлена в 9,5% случаев. Гипоергическая чувствительность к туберкулину констатирована при величине папулы размером от 5 до 12 мм в 23,8 % случаев, умеренная (размером от 12 до 17 мм) – в 46,5 %, гиперергическая (папула размером 17 мм и более) – 20,2 % случаев. Следовательно, умеренная туберкулиновая чувствительность чаще встречалась среди подростков, больных деструктивным туберкулезом легких, в условиях семейного контакта с бактериовыделителем.

Нами проведена оценка исходов туберкулезного процесса в зависимости от характера туберкулиновой чувствительности. Благоприятным результатом лечения считали прекращение бактериовыделения после 2–3 месяцев лечения и заживление каверны не позднее 3–4 месяцев. Неблагоприятный исход констатировали при удлинении сроков бактериовыделения и заживления каверны, формировании фиброзно-кавернозного туберкулеза. Средняя чувствительность к туберкулину при благоприятном исходе равнялась 14,3 мм, при неблагоприятном – 9,7 мм. Гиперчувствительность к туберкулину наблюдалась в 13 раз чаще в группе больных с благоприятным течением заболевания. В «очагах смерти» только у 8,3 % пациентов имела место гиперчувствительность к туберкулину. При этом деструкцию не определяли на 3 месяце лечения. В «очагах смерти» умеренная чувствительность отмечена в 41,6 % случаев, гипоергическая и отрицательная – в 25,0 % случаев. При отрицательной туберкулиновой пробе у лиц из «очагов смерти» наблюдали развитие фиброзно-кавернозного туберкулеза.

4.2. Особенности течения туберкулеза легких у подростков из окружения больных туберкулезом по данным бактериологической диагностики

При установлении этиологического диагноза основой верификации служит бактериологическое исследование мокроты. По нашим данным бактериовыделение у подростков, больных впервые диагностированным туберкулезом легких, встречается редко. Для изучения данных бактериологического обследования была взята 1 группа больных ($n = 23$), проживающих в «очаге смерти». Контрольная 2 группа состояла из равноценного количества ($n = 23$) подростков, находившихся в здоровом окружении. Критериями включения были: возраст (12–17 лет) и рентгенологические признаки активности туберкулезного процесса. Средний возраст обследуемых подростков составлял $15,30 \pm 1,4$ лет. Сравнимые контингенты больных по антропометрическим данным и полу существенно не отличались ($p > 0,05$). В обеих группах преобладали девушки: в «очагах смерти» 16 (69,6 %) человек, в группе из здорового окружения – 12 (56,1 %) подростков. Верификацию диагноза проводили на основании полного клинико-рентгенологического и бактериологического обследования. Изучен анамнез жизни и заболевания всех подростков. Источником заражения подростков в 60,9 % случаев был отец, в 30,5 % – мать, в 4,3 % – другие родственники. Двойной «очаг смерти» выявлен у одного подростка. «Очагом смерти» считали место проживания больного, в течение длительного времени (от 7 месяцев до 6 лет) страдавшего туберкулезом, и умершего в течение прошедшего года. В разработку вошли подростки, у которых родители умерли в течение двух лет наблюдения. У пациентов 1 группы сопоставлены данные бактериологического обследования, полученные у подростка и источника заражения. С целью выявления различий в группах сравнили структуру клинических форм туберкулеза, а также изучили особенности их течения.

Диагноз туберкулеза легких был установлен взрослым родственникам на основании бактериологического исследования 8 пациентам, послужившим источником заражения подростков, при отсутствии бактериовыделения – 14 больным, среди которых в 4 случаях наблюдалась ассоциация туберкулеза с ВИЧ-инфекцией.

Установлено, что у одного больного, умершего от СПИДа, диагностирован туберкулез мезентериальных лимфатических узлов. У 7 больных, умерших в результате прогрессирования заболевания от деструктивного туберкулеза (87,5 %), бактериовыделение характеризовалось резистентностью возбудителя к противотуберкулезным препаратам как первого, так и второго ряда. Устойчивость возбудителя к одному препарату у взрослых не выявлена ни в одном случае. Выделение мультирезистентных штаммов (МРТБ) МБТ было у 3 родителей. Наиболее часто встречалась устойчивость к изониазиду (71,4 %). Результаты тестирования лекарственной чувствительности МБТ к антибактериальным препаратам, выделенных из мокроты источника заражения, представлены в Таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1 – Результаты тестирования лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, выделенных из мокроты источника заражения

Вид резистентности МБТ	Характер родства	Срок выявления заболевания у подростка после смерти бактериовыделителя
SE	Отец	10 месяцев
HRSEtOfx	Мать	10 месяцев
HE	Отец	12 месяцев
HR	Отец	3 месяца
HR	Отец	11 месяцев
HS	Отец	16 месяцев
SE	Отец	9 месяцев

Среди подростков, заболевших туберкулезом легких в «очагах смерти», чаще встречались пациенты с впервые диагностированным процессом. В 3 случаях возник рецидив и в 1 случае хроническое течение заболевания. У 16 (69,6 %) подростков из контакта активный процесс характеризовался инфильтративными изменениями в легких. Деструкция отмечена у 11 (47,8 %) детей, бактериовыделение обнаружено у 10 (43,5 %) подростков. При проведении теста лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам у 2 (20,0 %) подростков отмечалась чувствительность ко всем препаратам 1 ряда, у 8 (80,0 %) обследованных выявлена резистентность к препаратам 1 и 2 ряда. Данные чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам, выделенных из мокроты подростков, заболевших в «очагах смерти», представлены в Таблице 4.2.2.

Таблица 4.2.2 – Резистентность микобактерий туберкулеза, выделенных из мокроты подростков, заболевших в «очагах смерти»

№п/п	Вид резистентности МБТ	Клиническая форма туберкулеза	Тип ТБ
1. Б-ной А.	HRSKmEt	Инфильтративный туберкулез S6 правого легкого в фазе распада с бактериовыделением	ВДТБ
2. Б-ной Б.	HRSEt	Инфильтративный туберкулез S1,2 левого легкого и S2 правого легкого в фазе распада с бактериовыделением. Тубэндобронхит.	РТБ
3. Б-ной С.	HRS	Инфильтративный туберкулез S1,2 левого легкого в фазе распада с бактериовыделением	ВДТБ
4. Б-ной Г.	HR	Фиброзно-кавернозный туберкулез с бактериовыделением	ХТБ
5. Б-ной Д.	HSE	Инфильтративный туберкулез S1,2 левого легкого в фазе распада с очагами отсева в S 6,8 правого легкого	ВДТБ
6. Б-ной Е.	HRS	Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов слева. Тубэндобронхит	ВДТБ
7. Б-ной К.	Z	Инфильтративный туберкулез S1,2 правого легкого в фазе распада с бактериовыделением	ВДТБ
8. Б-ной О.	S	Инфильтративный туберкулез нижней доли правого легкого в фазе распада с бактериовыделением	ВДТБ

По данным, представленным в Таблице 4.2.2 видно, что в «очагах смерти» подростки выделяли в 5 (50,0 %) случаях МБТ, устойчивые к HR (мультирезистентность). Монорезистентность (устойчивость к Z или S) выявлена у 2 (20,0 %) пациентов, у 1 (10,0 %) подростка - полирезистентность (устойчивость к HSE). Чувствительность сохранена у 2 (20 %) подростков. В тех случаях, когда у подростков процесс не сопровождался бактериовыделением, течение заболевания характеризовалось развитием клинических признаков устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам I ряда. В ходе лечения 5 подростков были переведены в другие категории диспансерного учета, такие как риск мультирезистентного туберкулеза, неудача лечения. По результатам теста лекарственной чувствительности МБТ, выделенных от источника заражения, риск мультирезистентного туберкулеза был установлен у 3 подростков, неудача лечения – у 2 больных. В 2 случаях заболевания при выделении возбудителя, чувствительного к препаратам I ряда, эффект от лечения был достигнут в течение 6 месяцев. Неблагоприятное течение заболевания отмечено у 11 (47,8 %) больных. Развитие осложнений с формированием деструкции и бактериовыделения, плеврита, эндобронхита, бронхогенной и гематогенной диссеминации или признаков прогрессирования процесса отмечено у 21 (91,3 %) пациента.

В группе детей старшего возраста из здорового окружения осложненное течение заболевания отмечали у 7 (30,5 %) больных, с деструкцией - у 4 (17,4 %) пациентов, бактериовыделением – у 3 (13,1 %) подростков при сохраненной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам I ряда.

Таким образом, у большинства подростков (91,3 %), заболевших в «очагах смерти», туберкулезный процесс протекал неблагоприятно с развитием осложнений и признаков прогрессирования. Лишь у 2 (8,6 %) подростков заболевание закончилось выздоровлением. Установлено, что у подростков из «очагов смерти» отмечено тяжелое течение, с наличием деструкции и бактериовыделения, обусловленное, очевидно, более частым развитием

химиорезистентного туберкулеза, выявляемого не только данными бактериологического исследования (34,8 %), но и клиническими признаками устойчивости у 5 (21,7 %) больных. При сопоставлении данных бактериологического исследования источника заражения и подростка, подвергшегося суперинфекции в очаге, полного совпадения спектра чувствительности возбудителя туберкулеза не выявлено ни в одном случае.

4.3. Особенности течения туберкулеза легких у подростков, находившихся в контакте с больными туберкулезом по данным функции внешнего дыхания

Спирографическое исследование проведено 92 подросткам, которые составили 1-ю группу, включающую лиц из контакта с больными туберкулезом, и 2-ю группу, подростков из здорового окружения. Показатели функции внешнего дыхания в значительной мере зависят от антропометрических особенностей исследуемого. Для определения показателей функции внешнего дыхания оценка данных проводилась путем сравнения их с должными величинами. Полученные данные положены в основу диагноза с указанием легочной недостаточности или недостаточности внешнего дыхания. Для подростков характерный бронхообструктивный синдром различной степени выраженности. Мы сравнили результаты исследования пациентов обеих групп. Полученные данные обработаны статистическим методом.

Согласно данным, представленными в Таблице 4.3.1 видно, что у подростков, больных впервые выявленными формами туберкулеза, наблюдаются значительные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД). Туберкулезный процесс у больных сопровождался легочной недостаточностью различной степени выраженности с преобладанием бронхообструктивных нарушений. В соответствии с принятыми критериями (Приказ № 499 от 29.10.2003), у больных первой группы выявлены более значительные, в сравнении со второй группой, нарушения функции внешнего дыхания. Они соответствовали легочной

недостаточности II–III степени с очевидным преобладанием бронхообструктивных нарушений.

Таблица 4.3.1 – Показатели функции внешнего дыхания у подростков 1 и 2 группы

Показатели	I группа M±m в % к должным	II группа M±m в % к должным	t	p
ЖЕЛ	64,35±2,1	79,5±1,9	5,44	0,0001
ФЖЕЛ	59,8±2,2	76,5±1,7	6,05	0,0001
ОФВ ₁	51,1±2,1	66,3±2,0	5,22	0,0001
П О С	39,2±2,0	50,1±2,3	3,33	0,001
МОС ₂₅	36,3±2,0	46,8±2,3	3,46	0,0001
МОС ₅₀	49,6±3,2	62,9±3,0	3,07	0,003
МОС ₇₅	65,3±4,1	84,4±4,4	3,16	0,002

Примечание:

I группа – подростки, больные впервые выявленным туберкулезом легких из окружения больных туберкулезом.

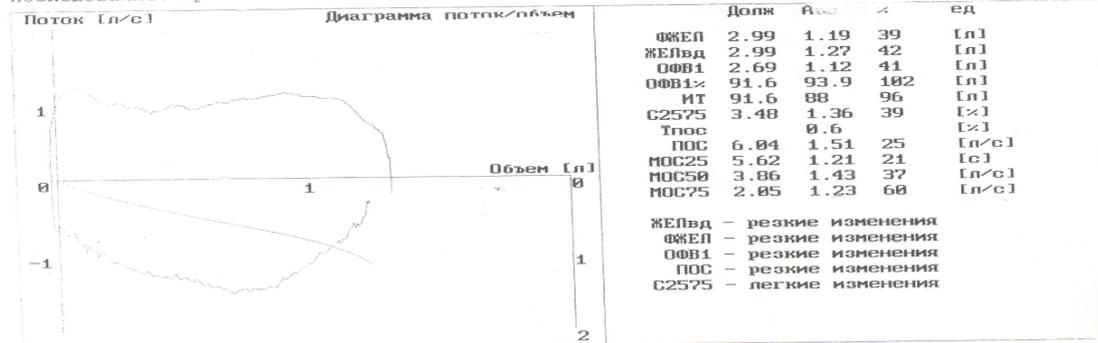
II группа – подростки, больные впервые выявленным туберкулезом легких из здорового окружения

Величина пиковой объемной скорости на выдохе (ПОС ВВД - $39,2 \pm 2,3$ %) соответствовала третьей степени бронхиальной обструкции. Бронхообструктивные нарушения в группе контактных лиц носили генерализованный характер и были выражены в большей степени в бронхах крупного и среднего калибра. Снижение жизненной емкости легких у больных до $64,3 \pm 2,1$ % свидетельствует о наличии значительных нарушений рестриктивного типа, соответствующих легочной недостаточности II степени. Важной особенностью состояния ФВД у больных I группы было преобладание выраженных обструктивных изменений, которые выявлялись на всех уровнях дыхательных путей и были квалифицированы как генерализованная обструкция крупных, средних и мелких бронхов. Эта особенность является прямым

следствием условий, в которых происходило инфицирование подростков первой группы.

На Рисунке 4.3.1 представлена кривая поток / объем, полученная спирографическим методом при обследовании подростка К. больного туберкулезом легких из контакта с больным туберкулезом родственником. На представленной спирограмме выявлены нарушения вентиляционной способности легких II степени по смешанному типу. Объясняется это снижением как показателей жизненной емкости легких (до 42 %), так и показателей, характеризующих проходимость бронхов на различных уровнях. В частности, объем форсированного выдоха за 1 секунду равнялся 41 %, пиковая объемная скорость, которая характеризует проходимость воздуха по крупным бронхам – составляла 25 %. В данном случае, незначительное снижение показателя проходимости воздуха по бронхам (до 60 %) выявлено по значению мгновенной объемной скорости, при прохождении 75 % воздуха. Это может быть обусловлено влиянием суперинфекции на дыхательную систему подростка.

3399 (с) п 'МЕТЕКОЛ' тел. (04631) 5-29-38, 5-19-14
 облтуббольница г.Донецк
 Пациент: 1987 43 кг. Рост: 152
 Исследование: Протокол обследования



Рестриктивные нарушения средней степени тяжести

ЖИЗНЕННАЯ ЕМКОСТЬ ЛЕГКИХ

	Долж	Абс	%	ед
ЖЕЛвд	2.99	1.48	49	[л]
ЖЕЛвыд	2.99	1.3	43	[л]
РФвд	1.42	0.421	29	[л]
РФвыд	0.897	0.512	57	[л]
Евд		0.972		[л]
РФвд/ЖЕЛ		28.4		[%]
РФвыд/ЖЕЛ		39.4		[%]
ДО/ЖЕЛ		0.334		[%]

ЖЕЛвд - значительные изменения

МАКСИМАЛЬНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ

	Долж	Абс	%	ед
МВП	111	47.9	42	[л/с]
ДОмвд		0.511		[л]
ЧДмвд		93.8		[л]
МОД/МВП		0.166		[л/мин]
МВП/ЖЕЛ		33.5		[%]

СПОКОЙНОЕ ДЫХАНИЕ

	Долж	Абс	%	ед
ДО		0.464		[л]
ЧД		17.1		[л/мин]
МОД		7.96		[л]
Тт		3.71		[с]
Твд		0.885		[с]
Твмд		2.82		[с]
Твд/Твмд		31.3		[%]
Сквд/Тк		0.299		[л/с]
Сквд/Тк		0.486		[л/с]
Сквд/Ср		0.202		[л/с]
Сквд/Ср		0.161		[л/с]

Врач _____ ()
 печать произведена:

Рисунок 4.3.1 Кривая поток/объем спирографического обследования подростка К., 16 лет из окружения больных туберкулезом

У пациента Т., заболевшего туберкулезом легких в здоровом окружении, спирограмма значительно отличается от представленной ранее спирограммы (Рисунок 4.3.2).

Жизненная емкость легких подростка равнялась 86 % (вариант условной нормы 90–85 %), объем форсированного выдоха за 1 секунду составил 81 % (вариант условной нормы 85–75 %), мгновенная объемная скорость при прохождении 50–75 % воздуха составляла более 100 %.

Вывод, полученный при спирографическом исследовании: у пациента нет отклонений функции внешнего дыхания, что может быть результатом отсутствия влияния массивной инфекции на организм подростка.

2000 (с) НПП 'МЕТЕКОЛ' тел. (04631) 5-29-38, 5-19-14
 ОКТВ
 Пациент: 1989 56 кг. Рост: 165
 Исследование: Протокол обследования



ЖИЗНЕННАЯ ЕМКОСТЬ ЛЕГКИХ

	Долж	Абс	%	ед
ЖЕЛвд	4.83	3.46	85	[л]
ЖЕЛпвд	4.83	3.48	86	[л]
РВд	1.91	1.43	74	[л]
РВвд	1.21	0.394	32	[л]
Евд		3.86		[л]
РВвд/ЖЕЛ		41.4		[%]
Рввд/ЖЕЛ		11.3		[%]
ДО/ЖЕЛ		0.281		[%]

ЖЕЛвд в условной норме

СПОКОЙНОЕ ДЫХАНИЕ

	Долж	Абс	%	ед
ДО		0.974		[л]
ЧД		18.5		[л/мин]
МОД		18		[л]
Тт		3.38		[с]
Твд		1.68		[с]
Тввд		1.7		[с]
Твд/Тввд		99		
Сквд/Лк		0.747		[л/с]
Сквд/Лк		0.89		[л/с]
Сквд/Ср		0.641		[л/с]
Сквд/Ср		0.51		[л/с]

МАКСИМАЛЬНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ

	Долж	Абс	%	ед
МВЛ	140	93.9	66	[л/с]
Домвл		1.63		[л]
ЧДмвл		57.7		[л]
МОД/МВЛ		0.191		[л/мин]
МВЛ/ЖЕЛ		27.2		[%]

Врач _____ ()
 печать произведена:

Рисунок 4.3.2 – Кривая поток/объем спирографического обследования подростка Т., 16 лет из здорового окружения

У больных второй группы нарушение функции внешнего дыхания можно квалифицировать, как легочную недостаточность I–II степени смешанного типа с преобладанием обструктивных нарушений. Наиболее выраженные нарушения бронхиальной проходимости были выявлены в крупных бронхах (МОС25 составил $46,8 \pm 2,3$ % к должным значениям). В бронхах среднего калибра наблюдалось умеренное снижение бронхиальной проходимости. Минимальные бронхообструктивные изменения отмечены в мелких бронхах (МОС75 – $84,4 \pm 4,4$ % к должным значениям этого показателя). У больных первой группы

выявлены более значительные, в сравнении со второй группой, нарушения функции внешнего дыхания (ФВД). Они соответствовали легочной недостаточности II–III степени с очевидным преобладанием бронхообструктивных нарушений. Величина пиковой объемной скорости на выдохе (ПОСвыд – $39,2 \pm 2,3$ %) соответствовала третьей степени бронхиальной обструкции.

При сравнительной оценке состояния ФВД у больных I и II группы выявлены достоверные различия по всем показателям, это свидетельствует о том, что туберкулезный процесс у подростков из окружения больных туберкулезом ведет к более тяжелым нарушениям функционального состояния легких. Массивная суперинфекция в результате длительного семейного контакта с источником заражения способствовала развитию морфологических изменений в бронхах, которые в большинстве случаев проявлялись развитием генерализованных форм эндобронхита, подтвержденного данными фибробронхоскопии.

По данным функции внешнего дыхания, у 92 подростков, больных впервые диагностированным туберкулезом легких, установлено, что туберкулезный процесс сопровождался легочной недостаточностью различной степени выраженности с преобладанием бронхообструктивных нарушений. У подростков, находившихся в контакте с больными туберкулезом, наблюдались более тяжелые изменения функции внешнего дыхания, которые сопровождалась генерализованной формой бронхообструктивных нарушений.

Таким образом, у подростков, больных впервые диагностированным туберкулезом легких, находившихся в контакте с больными туберкулезом, наблюдаются значительные нарушения функции внешнего дыхания, соответствующие легочной недостаточности II–III степени. Особенностью функции внешнего дыхания у подростков с впервые выявленным туберкулезом легких, подвергшихся суперинфекции, являются генерализованные нарушения бронхиальной проходимости III степени, преобладающие в верхних и средних отделах дыхательных путей.

4.4. Особенности течения туберкулеза легких у подростков, находившихся в контакте с больными по данным гематологического исследования

Обследовано 73 подростка с впервые выявленными формами туберкулеза легких. Проведен сравнительный анализ гемограммы больных первой группы, находившихся в условиях контакта с бактериовыделителями, и второй группы подростков из здорового окружения до и после курса антимикобактериальной терапии. Для туберкулезного процесса свойственны изменения в крови в виде реакции лимфоцитарного роста крови и моноцитов. Мы изучили практически весь состав периферической крови и оценили реакцию клеток крови. Отдельно был изучен состав периферической крови после завершеного курса противотуберкулезной терапии. После статистической обработки показателей в обеих группах получены достоверные критерии различия по отдельным показателям.

Результаты гематологических исследований больных туберкулезом легких подростков до и после завершения полного курса антимикобактериальной терапии представлены в Таблице 4.4.1.

В результате проведенного лечения количество лимфоцитов в крови больных 1 группы увеличилось с $26,41 \pm 1,27$ % до $32,24 \pm 1,16$ % ($p < 0,005$), что само по себе является благоприятным признаком. Разнонаправленные изменения в количестве лимфоцитов и моноцитов свидетельствуют о неадекватности иммунного ответа на туберкулезную инфекцию [137]. По итогам завершённых курсов антимикобактериального лечения у всех больных 1 и 2 групп были достигнуты положительные результаты, которые проявились прекращением явлений интоксикации, рассасыванием воспалительных изменений в легочной ткани, заживлением полостей распада и прекращением бактериовыделения. В силу указанных обстоятельств изменения гемограммы у больных первой группы после лечения можно было связать с цитотоксическим действием интенсивной

антимикобактериальной терапии в большей степени, чем с туберкулезным процессом непосредственно.

Таблица 4.4.1 – Гематологические показатели больных 1 и 2 групп до и после лечения

№ п/п	Гематологические показатели	Группа 1			Группа 2		
		До	После	Досто-	До	После	Досто-
		лечения	лечения	верность	лечения	лечения	верность
		M±m	M±m	(p)	M±m	M± m	(p)
1	Эритроциты x 10 ¹² /л	4,16±0,07	4,16±0,08	p>0,05	4,07±0,07	4,20±0,06	p>0,05
2	Гемоглобин, г/л	131,3±2,51	130,7±2,68	p>0,05	128,9±2,64	133,9±2,58	p>0,05
3	Лейкоциты x 10 ⁹ /л	7,71±0,53	5,86±0,24	p<0,005	7,68±0,43	5,81 ±0,28	p<0,001
4	Эозинофилы, %	2,29±0,27	3,35±0,56	p>0,05	2,06±0,26	3,05±0,53	p>.0,05
5	Нейтрофилы палочкоядерные, %	3,35±0,43	1,95±0,17	p<0,005	2,47±0,33	2±0,18	p>0,05
6	Нейтрофилы сегментоядерные, %	62,43±1,41	58,78±1,13	p<0,05	60,81±1,60	59,75±1,34	p>0,05
7	Лимфоциты, %	26,41±1,27	32,24±1,16	p=0,001	29,75±1,47	30,75±1,20	p>0,05
8	Моноциты, %	5,46±0,56	3,91±0,41	p<0,05	4,42±0,40	3,44±0,29	p=0,05
9	СОЭ, мм/ч	17,68±2,52	5,76±0,57	p0,001	13,06±2,11	5,0±0,43	p<0,001

Примечание:

I группа – подростки, больные впервые выявленным туберкулезом легких из окружения больных туберкулезом.

II группа – подростки, больные впервые выявленным туберкулезом легких из здорового окружения

С целью объективной оценки состояния клеточного иммунитета проведено изучение моно-лимфоцитарного индекса (МЛИ), который определяют путем деления относительного количества моноцитов на процентное содержание лимфоцитов (Мо/Ли). По данным исходного исследования МЛИ у больных 1 и 2 групп был в пределах нормы (от 0,08 до 0,28). После завершения лечения у больных 1 группы произошло значительное уменьшение МЛИ с 0,207 до 0,121. У

больных 2 группы снижение МЛИ в процессе лечения с 0,148 до 0,111 было менее выраженным. Такое резкое уменьшение МЛИ у больных 1 группы явилось результатом развития лимфоцитоза в сочетании с моноцитопенией, что свидетельствует о неблагоприятных изменениях в системе клеточного иммунитета.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у некоторых подростков, больных ТБ легких, выявленных в очагах туберкулезной инфекции, несмотря на успешное завершение полных курсов антимикобактериальной терапии, сохраняются выраженные изменения в клеточном составе периферической крови, которые проявляются увеличением количества лимфоцитов и стойкой моноцитопенией. Такие изменения гемограммы в соответствии с иммунологическими критериями [182] свидетельствуют о нарушениях в системе клеточного иммунитета, которые продолжают сохраняться у больных ТБ легких подростков из окружения больных туберкулезом, несмотря на успешное завершение лечения.

Существенной особенностью изменений гемограммы у больных 1 группы после проведенного лечения явилось достоверное увеличение количества лимфоцитов с $26,41 \pm 1,27$ % до $32,24 \pm 1,16$ % и снижение числа моноцитов с $5,46 \pm 0,56$ % до $3,91 \pm 0,41$ % в периферическом кровотоке. Изменения формулы крови у больных 2 группы были менее выраженными и проявились в общем снижении количества лейкоцитов с $7,68 \pm 0,43$ до $5,81 \pm 0,28 \times 10^9$ / л.

Таким образом, у впервые выявленных больных туберкулезом легких подростков из очагов туберкулезной инфекции после завершения полных курсов антимикобактериальной терапии определяются изменения гемограммы, которые проявляются достоверным увеличением количества лимфоцитов в сочетании с моноцитопенией. У больных туберкулезом легких подростков из очагов туберкулезной инфекции выявлены стойкие изменения в системе клеточного звена иммунитета, которые выражаются значительным снижением монолимфоцитарного индекса с 0,207 до 0,121, что указывает на необходимость проведения реабилитации в условиях специализированного санатория.

РАЗДЕЛ 5

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПОДРОСТКОВ, НАХОДИВШИХСЯ В КОНТАКТЕ С БОЛЬНЫМИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

5.1. Влияние вакцинации на течение туберкулезного процесса у подростков из окружения больных туберкулезом

Вакцина БЦЖ является самой широко используемой в мире. С 60-х годов XX века ее продолжают применять для рутинной иммунизации почти во всех странах мира, за исключением нескольких индустриально развитых стран. США и Нидерланды – единственные страны, которые никогда не использовали массовую вакцинацию BGG. Вакцинация BGG является одной из важных мер по предупреждению и развитию туберкулеза, особенно его осложненных форм у детей раннего возраста. При введении культуры маловирулентного штамма микобактерий *M. bovis* BGG в организме происходит выработка противотуберкулезного иммунитета. Однако не все дети нормально воспринимают естественную диссеминацию *M. bovis* BGG. В ряде случаев на введение вакцины BGG развиваются патологические изменения в разных органах и системах, так называемые поствакцинальные осложнения.

С целью изучения влияния факторов риска на течение туберкулеза легких у подростков проанализированы 74 истории болезни пациентов, находившихся на лечении в стационаре туберкулезной больницы г. Донецка в 2007 году. Возрастная характеристика заболевших туберкулезом органов дыхания представлена в таблице 5.1.1.

Из числа заболевших 44 (59,4 %) человека составили девочки и 30 (40,6 %) – мальчики.

Таблица 5.1.1 - Распределение подростков, заболевших туберкулезом органов дыхания в 2007 году по возрасту

Возраст	12 лет	13 лет	14 лет	15 лет	16 лет	17 лет
Количество больных	3	7	8	13	23	20
Удельный вес (%)	4,0	9,5	10,7	17,6	31,1	27,1

Впервые выявленный туберкулезный процесс диагностирован у 67 (90,5 %) больных. В процессе обследования, лечения и наблюдения, некоторые пациенты были переведены из категории 1 (ВДТБ) в категорию 2 с рецидивом туберкулеза (РТБ) легких, который был отмечен у 5 (6,8 %) пациентов. Лечение после перерыва (ЛПП) было возобновлено 2 (2,7 %) подросткам.

Изучена структура клинических форм туберкулеза у подростков. Инфильтративный туберкулез легких диагностирован у 40 (54,1 %) больных, очаговый – у 18 (24,3 %), туберкулезный плеврит – у 11 (14,8 %), диссеминированный туберкулез легких – у 2 (2,7 %), первичный туберкулезный комплекс – у 2 (2,7 %), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у 1 (1,4 %) больного. Распространенный туберкулезный процесс наблюдали у 60 (81,1 %) пациентов. Ограниченный туберкулезный процесс выявили у 14 (18,9 %) подростков. Осложненное течение с формированием деструкции отмечено у 18 (24,3 %) подростков, бактериовыделение – у 6 (8,1 %) пациентов.

Проанализированы данные о вакцинации и размеры поствакцинальных знаков. Проведена проба Манту с 2 ТЕ по общепринятой методике с учетом реакции через 72 часа после введения туберкулина. У 59 подростков изучен вакцинальный анамнез с учетом поствакцинальных знаков. Сопоставлен размер кожных знаков после вакцинации БЦЖ и характер туберкулиновой чувствительности

По результатам пробы Манту с 2 ТЕ преобладающей была умеренная туберкулиновая чувствительность (размер папулы от 12 до 17 мм).

При установленном факте вакцинации и ревакцинации качественный поствакцинальный знак (4 мм и более) отмечен у 50 (84,7 %) подростков. Среди всех вакцинированных детей 2 кожных знака (после вакцинации и ревакцинации) выявили у 9 (15,3 %) больных. У 6 (10,2 %) подростков знак после вакцинации отсутствовал или был некачественным (менее 4 мм). Поствакцинальные осложнения у обследуемых не наблюдались.

Проведено сопоставление результатов вакцинации по величине знака с выраженностью туберкулезных изменений в легких и размерами туберкулиновых проб. Тяжелое течение туберкулеза было отмечено у 10 (16,9 %) пациентов. При таком течении туберкулеза два выраженных кожных знака отметили у 4 (40 %) подростков, у 5 (50 %) подростков был один поствакцинальный знак – рубчик более 4 мм (50 %), и лишь у 1 (10 %) подростка, при установленном факте вакцинации поствакцинального, знака не было. Судя по вакцинальным знакам, прививка БЦЖ у 9 (90 %) подростков была качественной.

При ограниченном туберкулезном процессе отмечали качественный знак после вакцинации БЦЖ.

Наличие 2 кожных знаков у 40 % больных с осложненными процессами подтверждает концепцию Б. В. Норейко о том, что вакцинированные люди отвечают на заражение по вторичному варианту иммунного ответа. У ревакцинированных детей и подростков в случае заболевания возникают вторичные формы туберкулеза, которые часто сопровождаются распадом легочной ткани и прогрессированием заболевания [3]. В Таблице 5.1.2 представлена величина кожных знаков после вакцинации БЦЖ при различных клинических формах туберкулеза легких у подростков.

По представленным данным в Таблице 5.1.2 видно, что у основного контингента подростков (86,2 %), страдающих инфильтративным туберкулезом, были качественные знаки после вакцинации БЦЖ. При очаговом туберкулезе отмечали качественные поствакцинальные знаки в 100 % случаях. Плеврит туберкулезной этиологии характеризовался наличием кожных знаков размером более 4 мм у 75 % больных.

Таблица 5.1.2 – Размер кожных знаков после вакцинации БЦЖ при различных формах туберкулеза легких у подростков

Клинические формы туберкулеза легких	Количество больных	Кожные знаки после вакцинации					
		Отсутствуют		2–3 мм		4 мм и более	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Инфильтративный туберкулез легких	29	2	6,9	2	6,9	25	86,2
Очаговый туберкулез легких	9	-	-	-	-	9	100
Плеврит туберкулезной этиологии	8	1	12,5	1	12,5	6	75
Диссеминированный туберкулез легких	1	-	-	-	-	1	100
Первичный туберкулезный комплекс	2	-	-	-	-	2	100
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	1	-	-	-	-	1	100
ВСЕГО	50	3	6	3	6	44	88

Таким образом, у подростков больных туберкулезом органов дыхания, характер поствакцинальных изменений с учетом размера и количества кожных рубцов не оказывает существенного влияния на клинические проявления и тяжесть течения туберкулезного процесса в легких.

Определение качества вакцинации детей БЦЖ проводят по величине кожного знака, остающегося в коже плеча в зоне внутрикожной инъекции вакцинального штамма БЦЖ. Существенный недостаток способа заключается в том, что изменения в коже после инъекции вакцины не отражают иммунный ответ ни в качественном, ни в количественном плане, поскольку иммунизация достигается преимущественно в результате активного участия лимфатической системы в целом и в первую очередь, группы подмышечных лимфатических узлов на стороне вакцинации. Характер поствакцинальных изменений в коже

может во многом зависеть от действия многих физико-химических, тепловых, механических и других факторов внешней среды на кожные покровы.

5.2. Методика диагностики поствакцинальных осложнений

Мы предложили усовершенствование способа определения качества вакцинации БЦЖ. В способе определения качества вакцинации детей с использованием штамма БЦЖ дополнительно проводили ультразвуковую визуализацию лимфатических узлов подмышечной зоны на стороне вакцинации и при увеличении лимфатических узлов от 6 мм до 15 мм в диаметре определяли хорошее качество вакцинации БЦЖ.

Это исследование проводили следующим образом:

1. Определяли показания для ультразвукового исследования периферических групп лимфатических узлов.

2. Готовили к работе цифровую ультразвуковую систему визуализации ДР-6600.

3. Проводили в соответствии с инструкцией к прибору ультразвуковую визуализацию лимфатических узлов левой подмышечной зоны (на стороне вакцинации).

4. Определяли размеры подмышечных лимфатических узлов и при увеличении в интервале от 6 мм до 15 мм в диаметре отмечали хорошее качество вакцинации.

Способ апробирован у 38 детей в возрасте от 15 до 17 лет. Первичная вакцинация БЦЖ всем детям была проведена на 3–5 день после рождения. Ревакцинацию не проводили. Исследуемые дети разделены на три группы. Первая группа численностью в 15 человек представлена здоровыми детьми при отсутствии факторов риска развития туберкулеза. Вторая группа включала 13 детей, больных впервые диагностированным туберкулезом легочной локализации, проживающих в условия семейного контакта с больным туберкулезом. Третью

группу составили 10 пациентов больных впервые диагностированным туберкулезом легких из «здорового» окружения.

По данным ультразвуковой визуализации диагностировали изменения в подмышечных лимфатических узлах по типу вакцинального лимфаденита и его последствий в 94,7 % случаях, при увеличении их от 6 мм до 15 мм. При оценке данных по определению качества вакцинации общепринятой методикой, положительный результат достигнут только в 65,2 % случаев. Разработанный нами способ определения качества вакцинации детей с использованием штамма БЦЖ заключается в следующем. После осмотра и пальпации кожи левого плеча в зоне инъекции вакцинального штамма БЦЖ и измерения размера кожного рубца, дополнительно проводят ультразвуковую визуализацию лимфатических узлов подмышечной зоны на стороне вакцинации, и при увеличении лимфатических узлов от 6 мм до 15 мм в диаметре определяют хорошее качество вакцинации БЦЖ.

Преимущества разработанного нами способа заключается в том, что его использование обеспечивает достоверно более высокую точность определения качества вакцинации детей с использованием штамма БЦЖ. Кроме того, по авторскому способу определяли характер иммунного ответа на вакцинацию по изменениям в иммунокомпетентной лимфатической системе.

Недостатком вакцинации было развитие местных и общих поствакцинальных осложнений, с возможной генерализацией процесса, в том числе со смертельным исходом. Способ диагностики поствакцинальных осложнений имеет недостатки. Существенный недостаток заключается в том, что он не отражает характер поствакцинальных изменений, поскольку внешний осмотр и мануальное обследование подмышечных лимфатических узлов не обеспечивает своевременного и точного выявления осложненного течения вакцинальных воспалительных изменений с возможным развитием вакцинального лимфаденита.

В основу нашего изобретения поставлена задача усовершенствования способа диагностики осложнений вакцинации с использованием штамма БЦЖ, в

котором достигается повышение точности диагностики за счет ультразвукового исследования.

Методика определения следующая: после проведения осмотра и пальпации кожи левого плеча в зоне инъекции вакцинального штамма БЦЖ и измерения размеров кожного рубца, мы определяли показания для ультразвукового исследования периферических групп лимфатических узлов. Цифровой ультразвуковой системой ДР-6600 проводили ультразвуковую визуализацию лимфатических узлов левой подмышечной зоны на стороне вакцинации, и при выявлении признаков нарушения архитектоники эхографического изображения с появлением участков повышенной эхогенности диагностировали осложненное течение поствакцинальных изменений.

Приводим пример способа определения осложнений при вакцинации детей с использованием штамма БЦЖ.

Пример истории болезни № 235, ребенку 4,5 мес. Родился доношенным с весом 3,2 кг. Находится на грудном вскармливании. Привит вакциной БЦЖ (Датский штамм) внутрикожным методом в родильном доме. На месте вакцинации сформирован кожный знак - рубец 6 мм. Со слов матери в возрасте 2,5 месяцев обнаружено уплотнение в левой подмышечной области. При обследовании фтизиатром выявлено 2 увеличенных лимфатических узла размерами $1,2 \times 0,8$ см и $0,8 \times 0,5$ см мягкоэластической консистенции. Диагностировано осложненное течение вакцинации.

Выделены 3 типа изменений стромы лимфатических узлов. I тип морфологических изменений лимфатических узлов (Рисунок 5.2.1) характеризовали гомогенным увеличением стромы в результате равномерной гиперплазии лимфатических узлов.



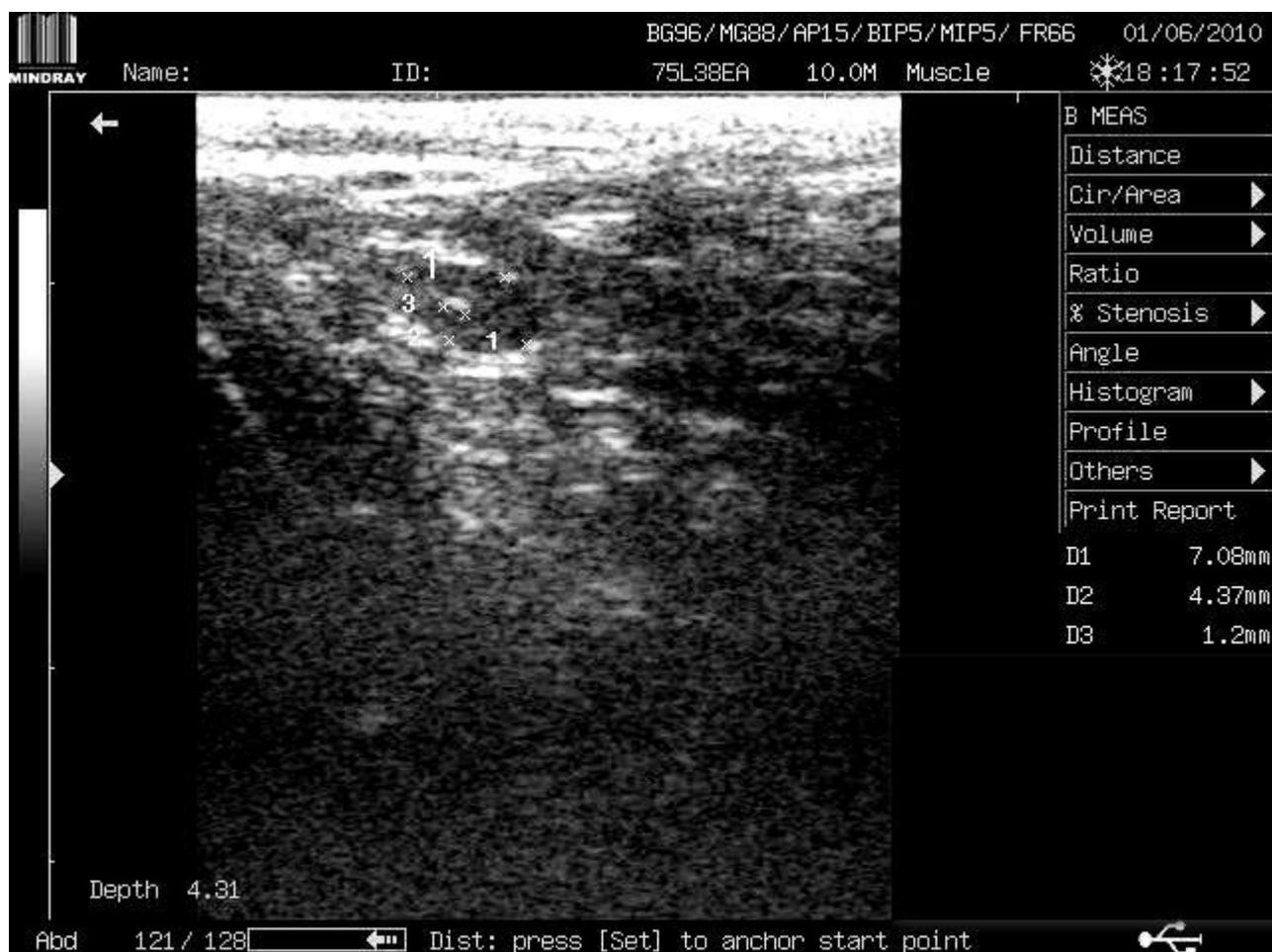
Примечание: 1 и 2 – лимфатические узлы

Рисунок 5.2.1 – Эхограмма группы увеличенных подмышечных лимфатических узлов I типа ребенка Р., 15 лет

Ультразвуковая картина гипертрофированной стромы лимфатических узлов обладает нормальной эхогенностью. Этот тип изменений лимфатических узлов наблюдался преимущественно в 1 (контрольной) группе. Он являлся лимфатическим выражением адекватной реакции иммунной системы на вакцинацию.

II тип морфологических изменений лимфатических узлов характеризовался неоднородной структурой и различной эхогенностью стромы. Этот тип изменений наблюдался преимущественно во 2-й и, отчасти, в 3-й группах детей, у которых лимфатическая система была нарушена не только вакцинальным штаммом БЦЖ, но и реальным воздействием МБТ в результате суперинфекции, поскольку

пациенты 2-й и 3-й групп были впервые диагностированы туберкулезом (Рисунок 5.2.2).



Примечание: 1, 3 – участки повышенной эхогенности

Рисунок 5.2.2 – Эхограмма подмышечного лимфатического узла II типа, ребенка С., 15 лет, характеризующаяся мозаичностью структуры

Мозаичный характер эхограммы свидетельствует о наличии деструктивных процессов в лимфатических узлах, что можно рассматривать в качестве маркера неблагоприятного состояния иммунной системы.

III тип морфологических изменений в лимфатических узлах ребенка В., 15 лет характеризовали возникновением неоднородности стромы, что проявляется высокой эхогенностью с появлением участков гиперэхогенности вследствие

петрификации лимфатических узлов. Третий тип изменений наблюдался в 16 (42,2 %) случаях с равной частотой в 1-й и 2-й группах (Рисунок 5.2.3).



Примечание: 1 – ткань лимфатического узла, 2 – участок петрификации

Рисунок 5.2.3 – Эхограмма увеличенного лимфатического узла III типа с выраженной петрификацией

Петрификация лимфатических узлов, выявляемая ультразвуковым методом, может быть одним из признаков благоприятного завершения вакцинального процесса.

Таким образом, морфологические изменения подмышечных лимфатических узлов вследствие прививочной вакцинации БЦЖ сохраняются до подросткового возраста. По данным исследования подмышечных лимфоузлов при помощи цифровой ультразвуковой системы визуализации ДР-6600, было впервые

выявлено и описано 3 типа качественных структурных изменений стромы лимфатических узлов, которые можно рассматривать в качестве маркеров состояния иммунной системы вакцинированных детей. С целью верификации выявленных изменений в соответствии с заявляемым способом дополнительно проведено ультразвуковое исследование лимфатических узлов левой подмышечной области. Преимущество способа заключается в том, что его использование обеспечивает достоверно более точную и своевременную диагностику осложненного течения поствакцинальных изменений в лимфатических узлах левой подмышечной зоны. Мы предлагаем использовать данные методики для оценки качества вакцинации и поствакцинальных осложнений.

5.3. Рейтинг факторов риска у подростков из очагов туберкулезной инфекции

Нами изучены факторы риска развития туберкулеза у 74 подростков. Ведущим фактором риска стал эпидемиологический (контакт с больным туберкулезом), который присутствовал у 29 (39,2 %) подростков заболевших туберкулезом легких. Риск заболеть туберкулезом чаще подвержены дети из контакта, при этом наиболее опасными являются тесные и длительные контакты, что, прежде всего, встречается в семейных очагах. Контакт подростков с больными туберкулезом легких был распределен следующим образом: постоянный контакт выявили у 14 больных (48,3 %), периодический – у 5 (17,3 %) больных. В «очаге смерти» проживало 3 (10,3 %) подростка. Туберкулезный процесс в анамнезе подростков выявлен у 7 (24,1 %) пациентов. При наличии нескольких факторов риска источником заражения в более чем половине случаев была мать, реже - отец и другие родственники. Постоянный контакт выявили при проживании подростков в семьях с больными туберкулезом родителями. Периодический определили в случае кратковременного общения подростка с дальними родственниками, или при выявлении контакта по месту работы, учебы.

Туберкулезный процесс в анамнезе больных подростков, родственники которых в прошлом болели туберкулезом, и впоследствии были сняты с учета по выздоровлению или смерти близких в отдаленном периоде, более 2 лет назад.

Кроме эпидемиологического фактора у подростков выявляли еще как минимум один фактор риска.

Во все годы развития фтизиатрии социальному фактору риска уделялось огромное значение. Мы изучили значение этого фактора в общей популяции обследованных подростков. Этот фактор риска был преобладающим в общей популяции и выявлен у 68 (63,6 %) больных. В группе из здорового окружения у 37 (63,8 %) подростков, в группе контактных – у 31 (63,3 %).

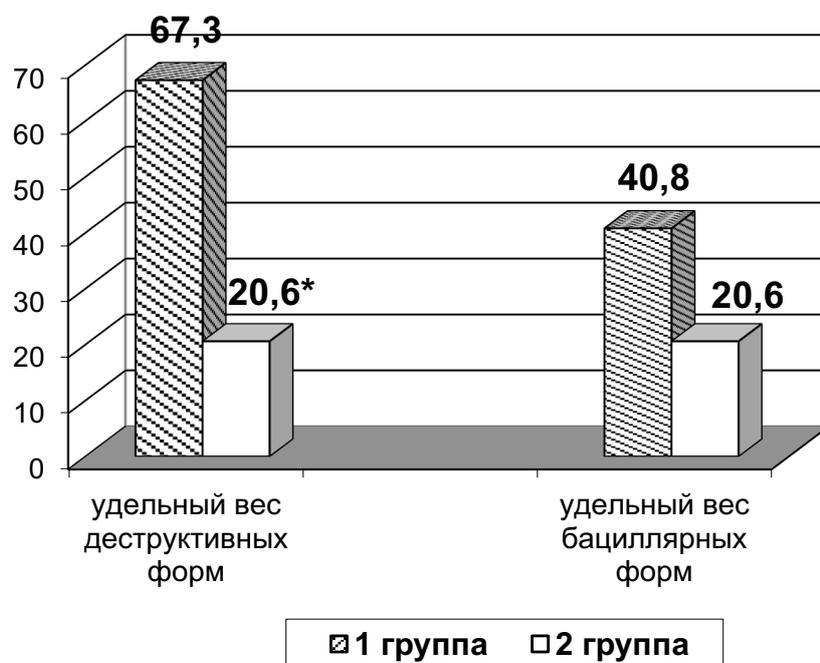
Социально-экономические факторы развития туберкулеза выявлены у 22 пациентов, что составило 29,7 % случаев. К социальному фактору риска отнесли отсутствие одного или обоих родителей в семье, материальную необеспеченность из-за отсутствия работы у родственников, а также проживание в многодетных семьях. Следует отметить, что такие факторы риска как злоупотребление алкоголем родителей, отсутствие работы у обоих родителей, страдающих туберкулезом, даже без бактериовыделения, являются показателями высокой эпидемиологической напряженности в очагах. Отягощенность очага туберкулеза отрицательными социальными факторами увеличивает опасность заболевания контактных лиц.

Выделены медицинские факторы риска, включающие наличие сопутствующей патологии и вредные привычки. В первой группе больных, находящихся в контакте с бактериовыделителями, чаще встречалось осложненное течение туберкулеза в виде деструкции легочной ткани и бактериовыделения. Во второй группе подростков, проживающих в здоровом окружении, осложненное течение наблюдалось чаще при наличии множественной сопутствующей патологии. Наличие сопутствующей патологии отметили в виде сахарного диабета, бронхолегочной патологии, болезней органов пищеварения и нервной системы. Среди всех подростков сопутствующая патология выявлена у 9 (8,4 %)

человек. Вредные привычки, в основном курение, прослеживали в анамнезе 12 (11,2 %) подростков.

У всех подростков активный туберкулезный процесс был диагностирован впервые. В структуре клинических форм туберкулеза легких преобладал инфильтративный процесс. Осложненное течение заболевания с наличием деструкции легочной ткани выявлено у 43,0 %, с бактериовыделением – у 30,8 % случаев. Сопоставлены данные осложненного течения туберкулеза легких у подростков обеих групп.

Представлена диаграмма осложненного течения туберкулеза легких у подростков в группах наблюдения (Рисунок 5.3.1).



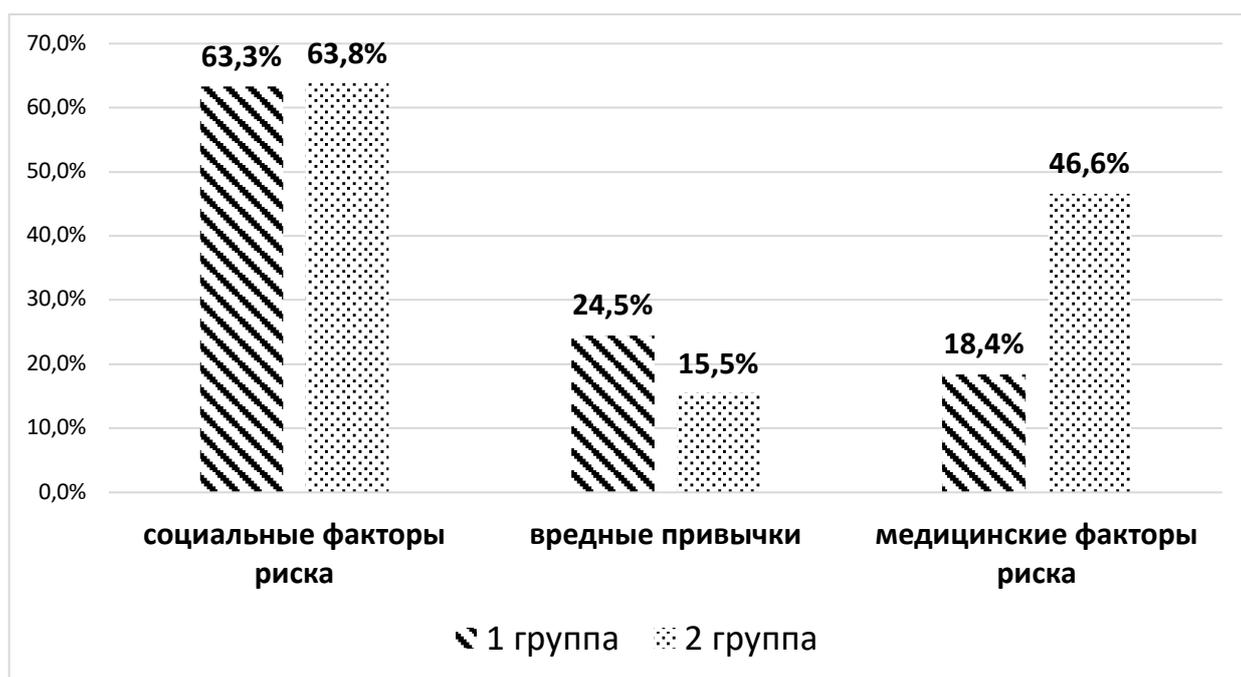
Примечание: * – $p < 0,05$

1 группа – подростки, больные впервые диагностированным туберкулезом легких из окружения больных туберкулезом.

2 группа – подростки больные впервые диагностированным туберкулезом легких из здорового окружения

Рисунок 5.3.1 – Удельный вес осложненного течения туберкулеза легких в группах наблюдения

У 37 подростков 2 группы в 63,8 % случаев встречались социальные факторы риска, у 27 (46,6 %) – медицинские. Медицинские факторы риска во второй группе больных чаще встречались в виде множественной сопутствующей патологии. Вредные привычки выявлены у 12 (24,5 %) подростков из контакта и у 9 (15,5 %) подростков из здорового окружения. У большей части больных этой группы отмечено сочетание двух и более факторов риска (Рисунок 5.3.2).



Примечание:

1 группа – подростки, больные впервые диагностированным туберкулезом легких из окружения больных туберкулезом.

2 группа – подростки больные впервые диагностированным туберкулезом легких из здорового окружения.

Рисунок 5.3.2 – Частота встречаемости социальных, медицинских факторов и вредных привычек в группах наблюдения

При определении значимости факторов риска установлено, что наиболее многочисленным (распространенным) был социальный фактор риска, который выявлен у 68 больных, что составило 63,6 % случаев: у 31 (63,3 %) пациента 1 группы, и у 37 (63,8 %) второй. Медицинский фактор риска выявили у 36 (33,6 %)

обследованных подростков общей группы. Во второй группе медицинский фактор был более значимым в группе подростков из здорового окружения (27 (46,6 %) пациентов); в группе подростков из контакта число случаев было в три раза меньшим – 9 (18,4 %) подростков. Вредные привычки (курение) выявили у 21 (19,6 %) среди всех подростков: у 12 (24,5 %) пациентов из контакта и у 9 (15,5 %) подростков из здорового окружения. Достоверных различий в группах не выявлено. У большей части больных отмечено сочетание двух и более факторов риска.

Таким образом, существенное влияние на течение заболевания у подростка оказывал контакт с больными туберкулезом, который встречался у всех пациентов первой группы. У подростков, больных впервые выявленным активным туберкулезом легких, в условиях контакта с бактериовыделителями чаще отмечалось осложненное течение заболевания. При отсутствии контакта с больными туберкулезом, существенное влияние на течение заболевания оказывала сопутствующая патология. Социальные факторы наблюдались более чем в 60 % случаев, с одинаковой частотой в первой (63,3 %) и второй (63,8 %) группах, $p > 0,05$. Установлено, что существенное влияние на течение заболевания оказывал контакт с больными туберкулезом в группе подростков из контакта, где выявили несколько факторов риска: эпидемиологический и социальный, которые иногда сочетались с медицинским фактором на фоне вредных привычек. Сочетание нескольких факторов риска, чаще прослеживаемое в группе контактных подростков, обусловило тяжелое течения заболевания с формированием деструкции в легочной ткани и наличием бактериовыделения.

Во второй группе подростков, проживающих в здоровом окружении, осложненное течение наблюдалось чаще при наличии множественной сопутствующей патологии.

Для разработки методики прогнозирования риска развития туберкулеза у подростков из окружения больных туберкулезом был выбран метод построения искусственных нейронных сетей, поскольку он позволяет создавать и анализировать как линейные, так и возможные нелинейные модели. Основное

преимущество нейронных сетей перед другими методами моделирования – их способность «учиться на примерах» (вместо целенаправленного построения модели для конкретной задачи) (Э. Я. Фисталь, 2016) [181].

Общее количество проанализированных показателей насчитывало 123 различных вида. К ним относились общие сведения (антропометрические данные, наличие вредных привычек у подростка и его родителей, неудовлетворительные материально-бытовые условия, отсутствие одного или обоих родителей в семье, проживание в многодетных семьях и т. д.), анамнестические данные (длительность контакта с больным туберкулезом, отсутствие иммунизации или недостаточная ее эффективность, наличие сопутствующей патологии в виде сахарного диабета, бронхолегочной патологии, заболеваний органов пищеварения и нервной системы).

Для выбора показателей, влияющих на риск развития туберкулеза у подростков из окружения больных туберкулезом, был использован генетический алгоритм отбора, в результате которого было выявлено пять наиболее значимых факторов, влияющих на риск развития туберкулеза: длительность контакта с больным туберкулезом, отсутствие иммунизации или недостаточная ее эффективность, наличие сопутствующей патологии, неудовлетворительные материально-бытовые условия, курение подростка. Разработка методики прогнозирования риска развития туберкулеза проведена в три этапа.

В ходе первого этапа была сформирована обучающая выборка, которую составили сведения о подростках из очагов туберкулезной инфекции, наблюдавшихся в РКТБ в период с 2008 г. по 2018 г. Из состава обучающей выборки сеть автоматически исключала некоторое количество значений для создания контрольной и тестовой выборок, необходимых для контроля над процессом «обучения».

На втором этапе осуществляли «обучение» искусственных нейронных сетей по подаваемому на сеть набору обучающих данных. Для выбора оптимального типа нейронной сети провели его обучение на моделях: линейной сети, многослойном персептроне и сети с радиальной базисной функцией. Программа

автоматически выбирала из одной тысячи созданных моделей 5 наилучших (В. П. Боровиков, 2008 г.). Оптимальную архитектуру сети определяли в процессе эксперимента опытным путем. Выбор оптимальной модели осуществляли на основе показателя отношения стандартных отклонений, которое представляет собой отношение стандартного отклонения ошибки прогноза к стандартному отношению исходных данных. Модель оценивали как удачную, если отношение стандартного отклонения приближалось к нулю (В. П. Боровиков, 2008) [180].

Критерием успешного обучения являлось последовательное уменьшение ошибки на обучающем множестве. Критерием остановки процесса обучения служил рост ошибки на контрольном множестве при продолжающемся ее уменьшении или остановке на обучающем множестве. Это свидетельствовало о «переобучении» сети – сеть слишком близко аппроксимировала выборку, в результате чего снижалось качество прогноза при подаче на сеть новых данных (В. И. Юнкеров, 2002) [179].

На третьем этапе выполняли тестирование модели путем сравнения прогнозируемых значений с набором известных данных, которые ранее на сеть не подавались. Верификация прогноза проводилась путем анализа качества прогноза с использованием абсолютных и сравнительных показателей его точности. В качестве обучающих данных нами были приняты показатели заболеваемости ВДТБ детей Донецкой области и ДНР за период с 2008 г. по 2018 г. На вход нейронной сети подавали 467 наблюдений, из них при постоянном перемешивании выделяли по 15 % наблюдений для контроля и тестирования. С помощью мастера решений был запущен процесс «обучения». Наилучший результат из всех типов нейронной сети показал многослойный персептрон. Обучение его проводили методом сопряженных градиентов и обратного распространения ошибки. При этом оптимальный результат был получен при совместном их применении.

В ходе математического эксперимента определили наилучшую модель обученной нейросети для прогнозирования риска развития туберкулеза у

подростков из окружения больных туберкулезом, архитектура которой представлена на Рисунке 5.3.3.

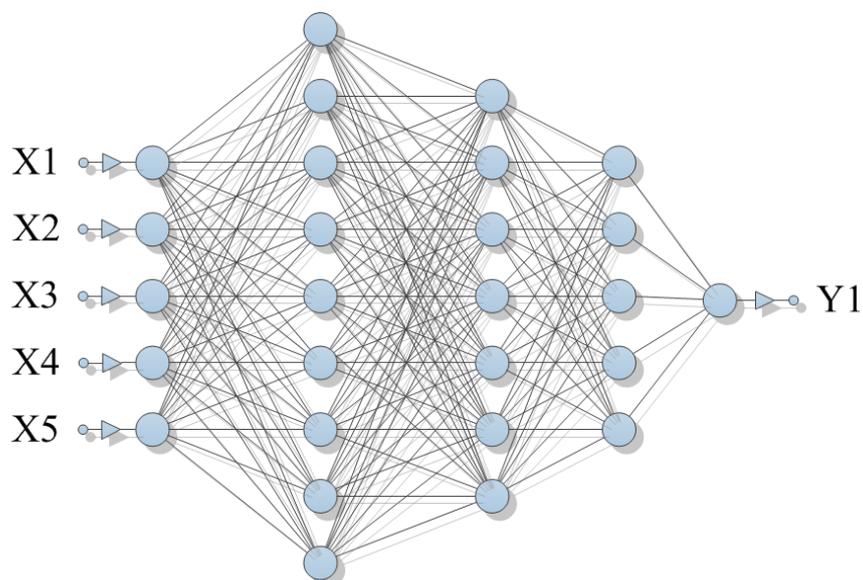


Рисунок 5.3.3 – Архитектура нейронной сети для прогнозирования риска развития туберкулеза у подростков из окружения больных туберкулезом

Как представлено на Рисунке 5.3.3, структура модели – это персептрон, который содержал во входном слое 5 нейронов: X1 – контакт с больным туберкулезом, X2 – наличие иммунизации (1 – да, 2 – нет), X3 – наличие сопутствующей патологии (1 – да, 2 – нет), X4 – неудовлетворительные материально-бытовые условия (1 – да, 2 – нет), X5 – курение подростка (1 – да, 2 – нет). Выходной слой представлен одним нейроном Y1 – туберкулез у подростка из окружения больных туберкулезом. Контрольная и тестовая ошибки равны 0,08 и 0,05, отношение стандартных отклонений – 0,25.

Для верификации модели использован метод ROC-анализа. Нами получена ROC-кривая модели, представленная на Рисунке 5.3.4. Чувствительность модели составила 78,2 %, специфичность – 84,3 %.

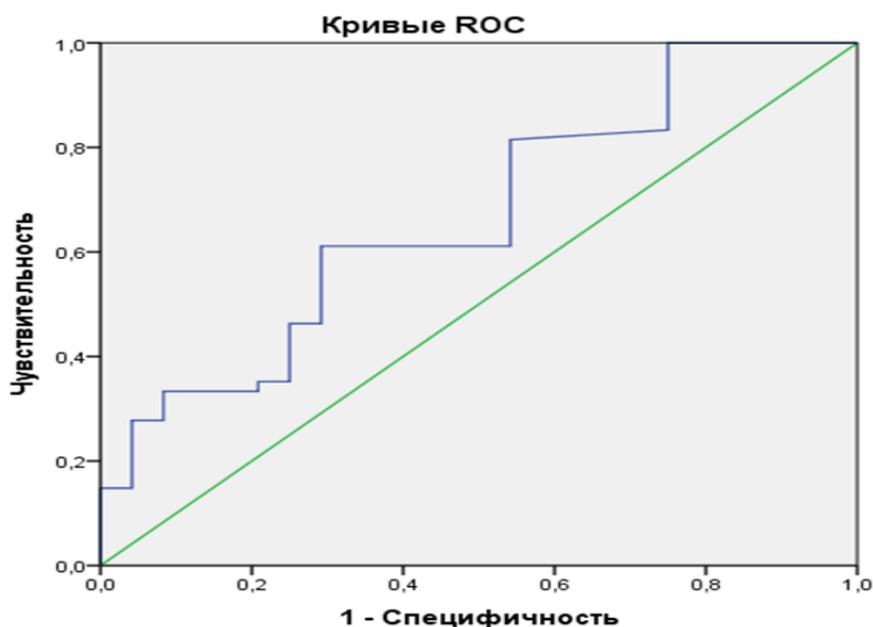


Рисунок 5.3.4 – ROC-кривая для модели прогнозирования риска развития туберкулеза у подростков из окружения больных туберкулезом (кривая построена на всех данных)

Как представлено на Рисунке 5.3.4, площадь под кривой $AUC = 0,81 \pm 0,03$ статистически значимо отличается от 0,5 ($p < 0,001$), что подтверждает адекватность модели. Чувствительность модели составила 78,2 %, специфичность – 84,3 %.

Для удобства работы с математической моделью в практической деятельности врача создана оболочка на платформе программы Microsoft Excel. Интерфейс компьютерной программы для прогнозирования риска развития туберкулеза у подростков из окружения больных туберкулезом представлен на Рисунке 5.3.4.

Были сформированы диапазоны качественной оценки риска развития туберкулеза у подростков из окружения больных туберкулезом. Значение прогностической вероятности риска инфицирования находится в диапазоне от 0 до 100 %. Если показатель больше 80%, то вероятность развития туберкулеза легких будет высокой; если прогностическая вероятность находится в пределах от

20 до 80 % – вероятность развития туберкулеза легких оценивается как средняя и менее 20 % – как низкая.

Таким образом, сформированная нейросетевая модель определения вероятности риска развития туберкулеза у подростков из окружения больных туберкулезом обладает высокой прогностической способностью – 0,81 %, чувствительность модели составила 78,2 %, специфичность – 84,3 %. При построении модели с помощью генетического алгоритма отбора были выделены пять наиболее значимых факторов, влияющих на риск развития туберкулеза у подростков, находившихся в условиях контакта: длительность контакта с больным туберкулезом, отсутствие иммунизации или недостаточная ее эффективность, наличие сопутствующей патологии, неудовлетворительные материально-бытовые условия, курение подростка. Значение прогностической вероятности выживаемости находится в диапазоне от 0 до 100 %. При значении показателя более 80 % вероятность развития туберкулеза легких оценивается как высокая, в пределах от 20 до 80% – как средняя и менее 20 % – как низкая.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туберкулез – медико-биологическая и социальная проблема всемирного масштаба. Во многих странах болезнь вышла из-под контроля, поэтому ВОЗ провозгласила туберкулез глобальной опасностью. В 1995г. в Украине зарегистрирована эпидемия туберкулеза, которая продолжает развиваться [1; 2; 3; 4; 5]. По нашим данным [17], достоверное увеличение заболеваемости и смертности от туберкулеза в Донецкой области началось в 1993 году. В сравнении с 1990–1992 годами наблюдается значительное увеличение заболеваемости всеми формами туберкулеза. В Донецком регионе показатель заболеваемости взрослого населения составляет 80,2 на 100 тыс. населения, подростков – 42,0. Самая высокая заболеваемость отмечена в очагах туберкулезной инфекции [19].

Работы отечественных и зарубежных авторов подтверждают исключительную важность семейных контактов в передаче туберкулезной инфекции. Заболеваемость контактных лиц, даже на фоне благополучных сдвигов в эпидемии туберкулеза в 70–80-е годы XX века, в 4–10 раз превышала этот показатель у лиц из здорового окружения [115]. Сотрудниками кафедры фтизиатрии и пульмонологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (Б. В. Норейко, С. Б. Норейко, С. М. Лепшина) определены фактические коэффициенты риска развития туберкулеза в очагах туберкулезной инфекции. Для взрослых этот коэффициент равняется 15,5, для детей – 85,0, а для подростков 102,0. Это значит, что в условиях семейного контакта наиболее восприимчивыми к заболеванию являются подростки. Высокая заболеваемость туберкулезом в этом возрасте обусловлена анатомо-физиологическими особенностями организма подростка: глубокой нейроэндокринной перестройкой в период становления половой функции, несовершенством защитных и адаптационных возможностей организма [21].

Проблема заболеваемости туберкулезом подростков в условиях Донецкого региона является, несомненно, актуальной. В литературе выделены наиболее частые причины заболеваемости детей в условиях контакта с больными

туберкулезом. Достоверно чаще инфицируются микобактериями туберкулеза дети и подростки в семейных очагах с неудовлетворительными жилищно-бытовыми условиями [37]. Одной из причин заболеваемости туберкулезом, особенно из социально дезадаптированных групп, является высокая инфицированность туберкулезной инфекцией, а также высокая чувствительность к туберкулину (гиперергическая реакция на туберкулин) [35]. Диагностическая ценность туберкулинодиагностики в выявлении туберкулеза у детей старшего возраста и подростков в современных условиях невысока и уступает лучевым технологиям.

В период эпидемии туберкулеза среди подростков возрастает число больных с распространенным и прогрессирующим течением заболевания [111].

Изучение факторов риска развития туберкулеза и его осложненного течения у подростков особенно актуально в период эпидемии. В нынешних условиях решающее влияние на риск развития и характер течения туберкулезного процесса оказывает эпидемиологический фактор - контакт с больным туберкулезом. Лица из семейного окружения больных туберкулезом остаются наиболее уязвимой группой риска [21; 39; 40]. Наиболее высокий процент заболеваемости туберкулезом среди подростков отмечен при установленном внутрисемейном контакте.

В очаге туберкулезной инфекции на организм подростка воздействуют несколько факторов риска: социальные, медико-биологические и вредные привычки [41; 42; 44]. К социальным факторам риска, влияющим на вероятность развития туберкулеза, следует относить неудовлетворительные материально-бытовые условия, проживание детей в семьях с одним из родителей (неполные семьи) или в сиротских приютах, школах-интернатах [168]. Среди медико-биологических факторов фтизиатры указывают на наличие сопутствующей патологии, низкую эффективность иммунизации или ее отсутствие [155; 158].

Цель нашего исследования было повышение качества диагностики туберкулеза у подростков на основании выявленных особенностей течения заболевания и прогнозирования риска развития туберкулеза. В процессе достижения поставленной цели были решены такие задачи:

1. Изучить особенности течения туберкулеза легких у подростков из здорового окружения и из окружения больных туберкулезом.
2. Оценить состояние функции внешнего дыхания у подростков обеих групп.
3. Установить критерии повышения точности диагностики туберкулеза у подростков.
4. Выявить факторы, определяющие риск развития туберкулеза легких у подростков из бациллярного окружения, оценить степень их прогностической значимости.
5. Разработать модель прогнозирования риска развития туберкулеза легких у подростков из бациллярного окружения.

Для достижения поставленной цели мы проанализировали результаты комплексного обследования 467 подростков, больных впервые диагностированным активным туберкулезом легких. Критериями исключения был возраст до 10 лет и старше 18. Наиболее часто встречались лица, заболевшие туберкулезом легких в возрасте 16 лет – 80 человек (38,6 %) и 17 лет - 150 (32,1 %). Средний возраст обследуемых детей – 15,6 + 0,1 лет. Диагнозы пациентам выставлены в соответствии с приказом № 385 от 09.06.2006 г. Все подростки получали лечение по 1 и 3 категориям, в соответствии с приказом № 384 от 09.06.2006 г. Подростков с рецидивом туберкулезного процесса и хроническим туберкулезом в исследование не включали. В зависимости от окружения (установленный контакт с больными туберкулезом легких или его отсутствие) пациенты были разделены на 2 группы.

В первую группу вошли подростки, проживающие в условиях контакта с бактериовыделителями или больными активным туберкулезом легких. Первая группа состояла из 182 подростков (111 девочек и 71 мальчик). Девочек было на 27,6 % больше, чем во второй группе. Средний возраст обследуемых детей составил 15,6 + 0,1лет. В группу контактных лиц вошли подростки с различным характером контакта: кратковременный периодический, тесный семейный. К этой же группе были отнесены подростки, имевшие контакт с туберкулезными

больными более чем 2 года назад. Первая группа была дополнена пациентами, проживающими в «очагах смерти». Наряду с полными клинико-рентгенологическими, лабораторными и инструментальными методами обследования больных, принятыми на базе Клинического лечебного профилактического учреждения Донецкой областной клинической туберкулезной больницы, была проведена ультразвуковая визуализация папулы, полученной при выполнении пробы Манту.

Всем больным проводили комплексное клинико-рентгенологическое, бактериологическое, функциональное и лабораторное исследования. После тщательного опроса больных, с уточнением данных об источнике инфекции, подростки были обследованы общеклиническими методами.

Рентгенологическое исследование проводили на аппарате РДК «Меркурий-332». Всем больным выполняли обзорную рентгенограмму органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях. Для уточнения структуры патологических изменений и подтверждения наличия деструкции легочной ткани проводили томографическое исследование. В сложных случаях для уточнения диагноза подросткам выполняли компьютерную томограмму легких.

Программа бактериологического исследования состояла из трехкратного исследования мокроты путем микроскопии мазков, окрашенных по Цилю-Нильсену (в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Украины № 45 от 06.02.2002 «Про затвердження інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції»). С целью микроскопического исследования использовали бинокулярный микроскоп «Олимпус» СН-20, С-31, и С-21. Культуральное исследование мокроты проводили на плотных питательных средах Левенштейна-Йенсена и Финн-2 с дальнейшей постановкой теста лекарственной чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам. Бактериологическое подтверждение диагноза было получено у 36 % больных.

Лабораторное исследование проводили по общепринятой схеме, включающей клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи. Интерпретировали полученные данные, сопоставляя их с нормальными

показателями крови по количеству лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов в периферической крови.

Всем детям проводили пробу Манту с 2 туберкулиновыми единицами согласно приказу Министерства здравоохранения Украины № 233.

Принимая во внимание недостаточную точность определения туберкулиновой аллергии по классической методике, мы разработали новый способ более точной диагностики, в котором оценку туберкулиновой чувствительности провели методом ультразвуковой визуализации папулы в коже и подкожной клетчатке предплечья. Морфологическую характеристику изменений в коже и подкожной клетчатке проводили с помощью ультразвуковой диагностической системы ДР-6600.

Разработанный нами способ определения туберкулиновой чувствительности [Декларационный патент на полезную модель № 59581 МПК (2011. 01) А61В8/00 С. u201012219 от 15.10.2010 Оп.25.05.2011. Бюл. №10] обеспечил большую точность туберкулиновой чувствительности за счет ультразвукового исследования.

Основной клинической формой туберкулеза у подростков больных впервые выявленным активным туберкулезом легких был инфильтративный процесс. Количество деструктивных форм туберкулеза у больных 1 группы (подростки из контакта), как и бактериовыделителей, было больше, чем у 2 группы. Первичные формы встречались в виде туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов.

В условиях контакта с больными туберкулезом у подростков отмечается более тяжелое течение туберкулезного процесса, что проявляется развитием распространенных, в том числе, двусторонних форм туберкулеза с ранним выявлением деструктивных изменений в легочной ткани и бактериовыделением. Туберкулезу легких более подвержены девушки в возрасте 15–17 лет, находящиеся в тесном контакте с бактериовыделителями. Источником заражения чаще являлся отец. Тяжесть течения и исход туберкулезного процесса определяется характером и продолжительностью туберкулезного контакта. По данным 10-летнего наблюдения у детей чаще стали встречаться плевриты

туберкулезной этиологии. Плеврит, как осложнение локальных форм туберкулеза у подростков, находящихся в окружении больных туберкулезом, развивается в более раннем возрасте. Отмечены случаи генерализации туберкулезной инфекции с развитием внелегочных форм, в том числе туберкулеза периферических лимфатических узлов. У подростков из окружения больных туберкулезом (бактериовыделителей) с плевритами отмечается достоверное уменьшение туберкулиновой чувствительности, что косвенно свидетельствует о развитии иммуносупрессии

Важным разделом работы было изучение функции внешнего дыхания у 92 подростков, находившихся на лечении по поводу впервые диагностированного активного туберкулеза легких. При сравнительной оценке состояния ФВД у больных I и II группы выявлены достоверные различия по всем показателям ФВД. В соответствии с принятыми критериями (приказ № 499 от 29.10.2003), у больных первой группы выявлены более значительные, в сравнении со второй группой, нарушения функции внешнего дыхания. Они соответствовали легочной недостаточности II-III степени с очевидным преобладанием бронхообструктивных нарушений. Величина пиковой объемной скорости на выдохе ($ПОС_{\text{выд}} - 39,2 \pm 2,3 \%$) соответствовала третьей степени бронхиальной обструкции. Бронхообструктивные нарушения в группе контактных носили генерализованный характер и были выражены в большей степени в бронхах крупного и среднего калибра. Снижение жизненной емкости легких у больных до $64,3 \pm 2,1 \%$ свидетельствуют о наличии значительных нарушений рестриктивного типа, соответствующих легочной недостаточности II степени. Важной особенностью состояния ФВД у больных I группы было преобладание выраженных обструктивных изменений, которые выявлялись на всех уровнях дыхательных путей и были квалифицированы как генерализованная обструкция крупных, средних и мелких бронхов.

У больных второй группы нарушение функции внешнего дыхания можно квалифицировать как легочную недостаточность I-II степени смешанного типа с преобладанием обструктивных нарушений. У больных первой группы выявлены

более значительные, в сравнении со второй группой, нарушения функции внешнего дыхания. Они соответствовали легочной недостаточности II-III степени с очевидным преобладанием бронхообструктивных нарушений. Величина пиковой объемной скорости на выдохе ($\text{ПОС}_{\text{выд}} - 39,2 \pm 2,3 \%$) соответствовала третьей степени бронхиальной обструкции.

По данным функции внешнего дыхания у 92 подростков больных впервые диагностированным туберкулезом легких установлено, что туберкулезный процесс сопровождался легочной недостаточностью различной степени выраженности с преобладанием бронхообструктивных нарушений. У подростков из кружения больных туберкулезом наблюдались более тяжелые изменения функции внешнего дыхания, которые сопровождались генерализованной формой бронхообструктивных нарушений. Установлено, что у подростков, больных впервые выявленными формами туберкулеза, наблюдаются значительные нарушения функции внешнего дыхания.

По данным литературы известно, что у подростков, больных активными формами туберкулеза из «очагов туберкулезной инфекции», чаще выявляется первичная лекарственная устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам [94].

С целью изучения бактериологических данных была взята 1 группа больных (23 подростка), проживающих в «очаге смерти». Контрольная 2 группа состояла из равноценного количества подростков, находившихся в здоровом окружении. Критериями включения были возраст (от 12 до 18 лет) и рентгенологические признаки активности туберкулезного процесса. Средний возраст обследуемых подростков составлял $15,30 \pm 1,4$ лет. Сравнимые контингенты больных по антропометрическим данным и полу существенно не отличались $p > 0,05$. В обеих группах преобладали девушки: в «очагах смерти» 16 (69,6 %) пациенток, в группе из здорового окружения – 12 (56,1 %) больных. Верификацию диагноза проводили на основании полного клинико-рентгенологического и бактериологического обследования.

В группе детей старшего возраста из здорового окружения осложненное течение заболевания отмечали у 7 (30,5 %) больных, с деструкцией - у 4 (17,4 %), бактериовыделением – у 3 (13,1 %) пациентов при сохраненной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам 1 ряда.

У большинства подростков, заболевших в «очагах смерти» (91,3 %), туберкулезный процесс протекал неблагоприятно с развитием осложнений и признаков прогрессирования. Лишь у 2 (8,6 %) подростков заболевание закончилось выздоровлением. Установлено, что туберкулезный процесс у подростков из «очагов смерти» характеризовался тяжелым течением, с наличием деструкции и бактериовыделения, обусловленное, очевидно, более частым развитием химиорезистентного туберкулеза, выявляемого не только данными бактериологического исследования (34,8 %), но и клиническими признаками устойчивости у 5 (21,7 %) больных.

У больных из здорового окружения (2 группа) осложнения наблюдались у 9 (39,1 %) пациентов. Только у 3 больных на фоне терапии препаратами I ряда сроки лечения были продлены.

Для выявления особенностей течения туберкулеза легких у подростков из контакта с бактериовыделителями или больными активным туберкулезным процессом мы использовали данные туберкулиновой диагностики. Изучение туберкулиновой чувствительности проведено с помощью внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ у тематических контингентов больных. Обследованы 127 пациентов с впервые выявленным активным туберкулезным процессом.

Проведено сравнение размеров туберкулиновой пробы в группе из 42 подростков (обоих полов). Туберкулезный процесс у них не сопровождался бактериовыделением. При помощи критерия Стьюдента выявлены достоверные различия размеров папул. Диаметр папул в зоне инъекции туберкулина был достоверно большим у девочек ($16,62 \pm 5,012$) в сравнении с мальчиками ($13,07 \pm 2,401$), где $p < 0,05$. Выделена группа из 85 подростков, в анамнезе которых имел место контакт с больным туберкулезом легких. У всех подростков этой группы диагностирован деструктивный туберкулезный процесс в легких. По данным

наших исследований отрицательная проба Манту выявлена в 9,5 % случаев. Гипоергическая чувствительность к туберкулину констатирована при величине папулы размером от 5 до 12 мм в 23,8 % случаев, умеренная (папула размером от 12 до 17 мм) – в 46,5 %, гиперергическая (папула размером от 17 мм и более) – в 20,2 % случаев. Следовательно, умеренная туберкулиновая чувствительность чаще встречалась среди подростков, больных деструктивным туберкулезом легких, в условиях семейного контакта с бактериовыделителем.

Обследовано 73 подростка в возрасте от 16 до 18 лет, находившихся на стационарном лечении Республиканской клинической туберкулезной больницы г. Донецка. Больные разделены на две группы, равноценные по возрасту и полу. Контингент подростков, заболевших в очагах туберкулезной инфекции, составил первую группу (37 человек). В состав второй группы, численностью 36 человек, вошли подростки, больные ТБ легких, в анамнезе которых контакт с бактериовыделителями не выявлен.

Установление диагноза и классификация больных проведены по данным комплексного клинико-рентгенологического, лабораторного и бактериологического обследования в соответствии с Приказом МЗ Украины № 318 от 24.05.2006г. Исследование цитологического состава периферической крови проводили по общепринятой методике в соответствии с Приказом МЗ СССР № 1175 от 21.11.79 г.

Для выявления изменений гематологических показателей в процессе лечения больных проведено сопоставление данных исходных и заключительных гематологических показателей после окончания завершённых 6–8-месячных курсов антимикобактериального лечения.

По исходным данным, до назначения лечения достоверных различий в составе форменных элементов крови у больных 1-й и 2-й группы не выявлено. В сравнении с возрастными нормами [5], у пациентов 1-й и 2-й групп наблюдалась тенденция к снижению количества эритроцитов и гемоглобина в сочетании с умеренным лейкоцитозом.

В результате проведенного лечения количество лимфоцитов в крови больных 1-й группы увеличилось с $26,41 \pm 1,27 \%$ до $32,24 \pm 1,16 \%$ ($p = 0,001$), что само по себе является благоприятным признаком. Разнонаправленные изменения в количестве лимфоцитов и моноцитов свидетельствуют о неадекватности иммунного ответа на туберкулезную инфекцию. По итогам завершенных курсов антимикобактериального лечения у всех больных 1-й и 2-й групп были достигнуты положительные результаты, которые проявились прекращением явлений интоксикации, рассасыванием воспалительных изменений в легочной ткани, заживлением полостей распада и прекращением бактериовыделения. В силу указанных обстоятельств изменения гемограммы у больных первой группы после лечения можно было связать в большей степени с цитотоксическим действием интенсивной антимикобактериальной терапии, чем с туберкулезным процессом непосредственно.

С целью объективной оценки состояния клеточного иммунитета проведено изучение моно-лимфоцитарного индекса, который определяют путем деления относительного количества моноцитов на процентное содержание лимфоцитов (Мо / Ли). По данным исходного исследования МЛИ у больных 1-й и 2-й групп был в пределах нормы (от 0,08 до 0,28). После завершения лечения у больных 1-й группы произошло значительное уменьшение МЛИ с 0,207 до 0,121. У больных 2-й группы снижение МЛИ в процессе лечения с 0,148 до 0,111 было менее выраженным. Такое резкое уменьшение МЛИ у больных 1-й группы явилось результатом развития лимфоцитоза в сочетании с моноцитопенией, что свидетельствует о неблагоприятных изменениях в системе клеточного иммунитета [182].

Полученные данные свидетельствуют о том, что у некоторых подростков, больных туберкулезом легких, выявленных в очагах туберкулезной инфекции, несмотря на успешное завершение полных курсов антимикобактериальной терапии, сохраняются выраженные изменения в клеточном составе периферической крови, которые проявляются увеличением количества лимфоцитов и стойкой моноцитопенией. Такие изменения гемограммы в

соответствии с иммунологическими критериями [182] свидетельствуют о нарушениях в системе клеточного иммунитета, которые продолжают сохраняться у больных ТБ легких подростков из окружения больных туберкулезом, несмотря на успешное завершение лечения.

Результаты обследования 73 подростков с впервые выявленными формами туберкулеза легких следующие. При проведении сравнительного анализа гемограммы больных 1-й группы, находившихся в условиях контакта с бактериовыделителями, и 2-й группы подростков из здорового окружения до и после курса антимикобактериальной терапии выявлены различия. Существенной особенностью изменений гемограммы у больных 1-ой группы после проведенного лечения явилось достоверное увеличение количества лимфоцитов с $26,41 \pm 1,2 \%$ до $32,24 \pm 1,16 \%$ и снижение числа моноцитов с $5,46 \pm 0,56 \%$ до $3,91 \pm 0,41 \%$ в периферическом кровотоке. Изменения формулы крови у больных 2-й группы были менее выраженными и проявились в общем снижении количества лейкоцитов с $7,68 \pm 0,43$ до $5,81 \pm 0,28 \times 10^9 / л$.

У впервые выявленных больных туберкулезом легких подростков из очагов туберкулезной инфекции после завершения полных курсов антимикобактериальной терапии определяются изменения гемограммы, которые проявляются достоверным увеличением количества лимфоцитов в сочетании с моноцитопенией. У больных туберкулезом легких подростков, из очагов туберкулезной инфекции выявлены стойкие изменения в системе клеточного звена иммунитета, которые выражаются значительным снижением монолимфоцитарного индекса с 0,207 до 0,121.

Для изучения факторов риска развития туберкулеза проведена проба Манту с 2 ТЕ по общепринятой методике с учетом реакции через 72 часа после введения туберкулина. Проанализированы данные о вакцинации и размеры их поствакцинальных знаков. У 59 подростков изучен вакцинальный анамнез с учетом поствакцинальных знаков. При установленном факте вакцинации и ревакцинации качественный поствакцинальный знак (4 мм и более) отмечен у 50 (84,7 %) подростков. Среди всех вакцинированных детей 2 кожных знака (после

вакцинации и ревакцинации) выявили у 9 (15,3 %) больных. У 6 подростков (10,2 %) знак после вакцинации отсутствовал или был некачественным (менее 4 мм). Поствакцинальные осложнения у обследуемых не наблюдались.

В результате проведенных исследований установлено, что у подростков, больных туберкулезом органов дыхания, характер поствакцинальных изменений с учетом размера и количества кожных рубцов не оказывает существенного влияния на клинические проявления и тяжесть течения туберкулезного процесса в легких. Результаты проведенного целевого исследования послужили основанием для разработки способа определения качества вакцинации БЦЖ, защищенного патентом (МПК А61В8/00). В способе определения качества вакцинации детей с использованием штамма БЦЖ дополнительно проводили ультразвуковую визуализацию лимфатических узлов подмышечной зоны на стороне вакцинации и при увеличении лимфатических узлов от 6 мм до 15 мм в диаметре определяли хорошее качество вакцинации БЦЖ. Способ апробирован у 38 детей в возрасте от 15 до 17 лет. По данным ультразвуковой визуализации в 94,7 % случаях диагностировали изменения в подмышечных лимфатических узлах с их увеличением от 6 мм до 15 мм по типу вакцинального лимфаденита и его последствий. В современных условиях увеличилось количество поствакцинальных осложнений, поэтому вопросам диагностики осложненного течения вакцинации уделяют много внимания. Нами предложен способ диагностики осложнения, в основу которого поставлена задача повышения точности диагностики за счет ультразвукового исследования.

При проведении ультразвуковой визуализации лимфатических узлов левой подмышечной зоны на стороне вакцинации и при выявлении признаков нарушения архитектоники эхографического изображения с появлением участков повышенной эхогенности диагностировали осложненное течение поствакцинальных изменений. Определили рейтинг факторов риска осложненного течения туберкулеза легких у 107 подростков Донецкого региона.

Установили, что существенное влияние на течение заболевания оказывал контакт с больными туберкулезом. У подростков, больных впервые выявленным

активным туберкулезом легких, в условиях контакта с бактериовыделителями, чаще отмечалось осложненное течение заболевания. При отсутствии контакта с больными туберкулезом, существенное влияние на течение заболевания оказывала сопутствующая патология. Социальные факторы наблюдались более чем в 60 % случаев, с одинаковой частотой в первой (63,3 %) и второй (63,8 %) группах ($p > 0,05$).

Сформированная нейросетевая модель определения вероятности риска развития туберкулеза у подростков из бациллярного окружения обладает высокой прогностической способностью – 0,81 %, чувствительность модели составила 78,2 %, специфичность – 84,3 %. При построении модели с помощью генетического алгоритма отбора были выделены пять наиболее значимых факторов, влияющих на риск развития туберкулеза у подростков из бациллярного окружения: длительность контакта с больным туберкулезом, отсутствие иммунизации или недостаточная ее эффективность, наличие сопутствующей патологии, неудовлетворительные материально-бытовые условия, курение подростка. Значение прогностической вероятности выживаемости находится в диапазоне от 0 до 100 %. При значении показателя более 80 % вероятность развития туберкулеза легких оценивается как высокая, в пределах от 20 до 80 % – как средняя и менее 20 % – как низкая.

Проведенные многочисленные клинические исследования свидетельствуют о том, что в условиях эпидемии туберкулеза подростки являются группой риска и имеют высокую восприимчивость к возбудителю туберкулеза. В условиях контакта с больными туберкулезом чаще выявляется более тяжелый туберкулезный процесс с выраженными клиническими проявлениями и осложнениями. У подростков, в этих условиях, развиваются генерализованные нарушения бронхиальной проходимости, более выраженные в крупных и средних бронхах. Установлены причины риска развития туберкулеза: наличие и длительность туберкулезного контакта, наличие вакцинации вакциной БЦЖ и ее эффективность, сопутствующая патология, неудовлетворительные материально-бытовые условия и вредные привычки. При условии сочетания множественных

факторов риска у подростков туберкулезный процесс характеризуется осложненным течением с формированием деструкции в ткани легких и сопровождается бактериовыделением. Знание особенностей течения туберкулеза у подростков способствует раннему и своевременному выявлению заболевания.

Выводы. В диссертационной работе дано теоретическое обоснование и впервые предложено решение актуальной научно-практической задачи современной педиатрии и фтизиатрии: повышение качества диагностики впервые диагностированного туберкулеза легких у подростков на основании изучения особенностей течения заболевания в различных условиях, а также прогнозирования риска его развития.

1. Особенности течения впервые диагностированного туберкулеза легких у подростков из очагов туберкулезной инфекции явилось более тяжелое течение, с развитием осложнений в 91,3 % случаев, достоверно отличающееся от течения туберкулеза у подростков из здорового окружения, при котором осложнения формируются лишь в 30,5 % случаев ($p < 0,01$). Наибольшее количество осложнений при туберкулезе легких у подростков отмечено при тесном контакте с больным продолжительностью от 1 года до 6 лет.

2. У подростков, больных впервые диагностированным активным туберкулезом легких, выявлены значительные нарушения функции внешнего дыхания, соответствующие легочной недостаточности II–III степени. Генерализованные нарушения бронхиальной проходимости были более выраженными в крупных бронхах (МОС25 составил $46,8 \pm 2,3$ % к должным значениям) и наименее выраженными в мелких бронхах (МОС75 $84,4 \pm 4,4$ % к должным значениям). Получены статистически значимые различия по всем показателям выраженности бронхообструктивного синдрома у подростков из окружения больных туберкулезом, в сравнении с подростками из здорового окружения ($p < 0,05$).

3. У пациентов из окружения больных туберкулезом в периферической крови констатировано значительное снижение монолимфоцитарного индекса с 0,207 до 0,121. У пациентов этой же группы после завершения полных курсов

антимикобактериальной терапии статистически значимо чаще в сравнении с подростками из здорового окружения ($53,8 \pm 3,7$ % и $35,8 \pm 2,8$ %, $p < 0,05$) документировано увеличение количества лимфоцитов с $26,41 \pm 1,27$ % до $32,24 \pm 1,16$ % и снижение числа моноцитов с $5,46 \pm 0,56$ % до $3,91 \pm 0,41$ % в периферическом кровотоке. У больных 2-й группы статистически значимо чаще в сравнении с пациентами 1-й группы отмечено снижение количества лейкоцитов с $7,68 \pm 0,43$ до $5,81 \pm 0,28 \times 10^9$ / л.

4. Для повышения точности диагностики туберкулеза у подростков при проведении пробы Манту с 2 ТЕ использована ультразвуковая визуализация папулы и структуры лимфатических узлов в месте вакцинации.

5. Факторами, определяющими риск развития туберкулеза легких у подростков из очагов туберкулезной инфекции, являются: длительность контакта с больным туберкулезом, отсутствие иммунизации или недостаточная ее эффективность, наличие сопутствующей патологии, неудовлетворительные материально-бытовые условия, курение подростка. Степень риска определяется сочетанием данных факторов. Сформированы диапазоны качественной оценки риска развития туберкулеза легких у подростков из очагов туберкулезной инфекции, если показатель больше 80 %, то вероятность развития туберкулеза легких будет высокой, если прогностическая вероятность находится в пределах от 20 до 80 % – средней и менее 20 % – низкой.

6. Разработанная модель прогнозирования риска развития туберкулеза легких у подростков из бациллярного окружения обладает высокой прогностической способностью – 0,81 %, чувствительностью – 78,2 % и специфичностью – 84,3 %.

Практические рекомендации

1. У подростков, больных туберкулезом, из очагов туберкулезной инфекции следует уточнять данные анамнеза и определять продолжительность контакта, выделяя контакт продолжительностью до 1 года как более благоприятный в прогностическом плане.

2. В случае длительного контакта (от 1 года до 6 лет) целесообразно рассчитывать монолимфоцитарный индекс.

3. С целью более точной диагностики инфицированности и напряженности иммунного ответа после вакцинации у подростков рекомендовано использовать ультразвуковую визуализацию папулы и регионарного лимфатического узла.

4. Для стратификации степени риска развития туберкулеза легких у подростков из окружения больных туберкулезом целесообразно использовать разработанную компьютерную программу: если показатель больше 80 %, то вероятность развития туберкулеза легких оценивается как высокая, если прогностическая вероятность находится в пределах от 20 до 80 % – вероятность развития туберкулеза легких оценивается как средняя и менее 20 % – как низкая.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Внедрение разработанной методики в практику учреждений здравоохранения позволит выявлять туберкулез легких на ранних стадиях, что позволит улучшить прогноз заболевания, сокращение сроков лечения подростков больных туберкулезом. А также позволит корректировать схемы лечения подростков, заболевших в условиях контакта.

Оптимизация лечебной тактики ведения подростков с впервые диагностированным туберкулезом легких из очагов туберкулезной инфекции является предметом дальнейших исследований.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный
- ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы
- ВДТБ – впервые диагностированный туберкулез
- ДО – дыхательный объем
- ДСТ – диаскинтест
- Е вд – емкость вдоха
- ЖЕЛ вд – жизненная емкость легких на вдохе
- ЖЕЛ выд – жизненная емкость легких на выдохе
- КЛПУ – клиническое лечебно-профилактическое учреждение
- ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция
- ЛУ – лекарственная устойчивость
- МБТ – микобактерии туберкулеза
- МЛИ – монолимфоцитарный индекс
- МЛУ ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
- МОД – минутный объем дыхания
- МОС₂₅ – мгновенная объемная скорость при вдохе 25 % ФЖЕЛ
- МОС₅₀ – мгновенная объемная скорость при вдохе 50% ФЖЕЛ
- МОС₇₅ – мгновенная объемная скорость при вдохе 75% ФЖЕЛ
- НЛ – неудача лечения
- ОКТБ – областная клиническая туберкулезная больница
- ОЕЛ – общая емкость легких
- ООЛ – остаточный объем легких
- ОФВ₁, ОФВ₂, ОФВ₃ – объем форсированного выдоха за первую, вторую и третью секунду
- ПОС – пиковая объемная скорость
- ПТП – противотуберкулезные препараты
- Ровд – резервный объем вдоха
- Ровыд – резервный объем выдоха
- РТБ – рецидив туберкулеза

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость в интервале от 25 до 75 % ФЖЕЛ

ТБ – туберкулез

ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез

ЧД – частота дыхания

ХТБ – хронический туберкулез

ШЛУ ТБ – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

E – этамбутол

Et – этионамид

H – изониазид

Km – канамицин

R – рифампицин

S – стрептомицин

Ofx – офлоксацин

Z – пипразинамид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания [Текст] / В. А. Аксенова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 3. – С. 40–46.
2. Опыт новой технологии скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию в Самарской области [Текст] / Л. А. Барышникова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 11. – С. 27–31.
3. Амараева, Л. В. Течение деструктивного туберкулеза легких у подростков на территории Бурятия [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 ; защищена 16 мая 2013 г. / Амараева Лариса Владимировна; Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. – Москва, 2013. – 25 с.
4. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009 [Text]. – Geneva: World Health Organization, 2009. – 87 p.
5. Global tuberculosis report, 2016 [Text]. – Geneva: World Health Organization, 2016. – 214 p.
6. Quidance for National Tuberculosis Proqrammes on the manaqement of tuberculosis in children [Text]. – Geneva: WHO, 2006. – 371p.
7. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / В. А. Аксенова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 11–17.
8. Белогорцева, О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей в Україні та шляхи удосконалення надання протитуберкульозної допомоги дітям [Текст] / О. І. Белогорцева // Современная педиатрия. – 2014. – № 5. – С. 22–26.
9. Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции [Текст] / Е. С. Овсянкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 17–20.

10. Комбинированные противотуберкулезные препараты как мировая тенденция химиотерапии больных туберкулезом детей [Текст] / В. И. Клевно [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2017. – № 4. – С. 40–46.
11. Ершова, Н. Г. Эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у детей старшего возраста и подростков [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 ; защищено 2009 г. / Ершова Наталья Германовна; Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза Российской Академии медицинских наук. – Москва, 2009. – 25 с.
12. Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и мире [Текст]. – Москва, 2015. – С. 43–50.
13. Tuberculosis [Text] / M. Pai [et al.] // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2016. – Vol. 2. – doi: 10.1038 /nrp2016.76.
14. Распространение туберкулеза среди детей и подростков в Российской Федерации (анализ данных официальной статистики) [Текст] / Ю. В. Михайлова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 1. – С. 5–10.
15. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детского и подросткового населения (обзор литературы) [Текст] / В. В. Долгих [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 2 (90). – С. 159–164.
16. Овсянкина, Е. С. Актуальные проблемы противотуберкулезной помощи детям и подросткам [Текст] / Е. С. Овсянкина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 1. – С. 3–4.
17. Мельник, В. М. Туберкулез на Украине. Состояние, проблемы и прогноз (медико-статистические исследования) [Текст] / В. М. Мельник // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 5. – С. 28–32.
18. Аксенова, В. А. Очаг туберкулезной инфекции и его значение в развитии туберкулеза у детей [Текст] / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, С. М. Кавтарашвили // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 19–26.

19. Норейко, Б. В. Туберкулез легких у подростков из «очагов смерти» [Текст] / Б. В. Норейко, Т. М. Шумляева // Здоровье ребенка. – 2011. – № 2 (29). – С. 44–46.
20. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis infection in children [Text] / T. Cruz Andrea [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2018. – Vol. 37, № 8. – P. 831.
21. Норейко, Б. В. Туберкулез на рубеже тысячелетий [Текст] / Б. В. Норейко, С. М. Лепшина, С. Б. Норейко. – Донецк: Китис, 1999. – 116 с.
22. Tuberculosis, HIV seroprevalence and intravenous drugs abuse in prisoners [Text] / F. Drobniowski [et al.] // *The European Respiratory Journal.* – 2005. – Vol. 26. – P. 298–304.
23. Причины смерти детей от туберкулеза в современных условиях [Текст] / Е. М. Гусева [и др.] // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* – 2005. – № 9. – С. 31–33.
24. Барышникова, Л. А. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у детей и подростков [Текст] / Л. А. Барышникова, В. А. Аксенова, Н. И. Клевно // *Туберкулез и болезни легких.* – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 34–38.
25. Клинико-рентгенологическая характеристика малых очаговых изменений в легких, выявляемых методом компьютерной томографии у детей из диспансерных групп риска по заболеванию туберкулезом [Текст] / М. Ф. Губкина [и др.] // *Туберкулез и болезни легких.* – 2014. – № 8. – С. 31–32.
26. Возможности комплексных методов лучевой диагностики у детей из групп риска при первичной туберкулезной инфекции [Текст] / А. А. Чеботарева [и др.] // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* – 2009. – № 1. – С. 24–27.
27. Фирсова, В. А. Туберкулез у подростков: диагностика, клиника, лечение [Текст] / В. А. Фирсова // *Проблемы туберкулеза.* – 2003. – № 3. – С. 23–26.
28. Особенности иммунитета у больных с различными формами туберкулеза легких [Текст] / Н. А. Хонина [и др.] // *Проблемы туберкулеза.* – 1999. – №3. – С. 30–32.

29. Сочетание туберкулеза и цитомегаловирусной инфекции у детей и подростков [Текст] / И. А. Сиренко [и др.] // Украинский пульмонологический журнал. – 2002. – № 4. – С. 33–35.

30. Суханова Л.А. Особливості інфільтративного туберкульозу легенів у підлітків за сучасних умов [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.26 ; захищена 26 квітня 2009 р. / Суханова Лідія Анатоліївна ; Інститут фтизіатрії і пульмонології ім.Ф.Г.Яновського АМН України. – Київ, 1999. – 25 с.

31. Нарушение углеводного обмена и особенности течения туберкулеза у подростков, больных сахарным диабетом [Текст] / В. А. Фирсова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 4. – С. 17–19.

32. Инфицированность туберкулезом детей и характер туберкулиновой чувствительности у инфицированных [Текст] / И. А.Сиренко [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 3. – С. 13–14.

33. Особенности туберкулиновой чувствительности у больных туберкулезом детей и подростков [Текст] / М. Ф. Губкина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 6. – С. 53–56.

34. Туберкулиновая чувствительность у детей старшего возраста с впервые выявленным активным туберкулезом [Текст] / Т. Е. Тюлькова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 8. – С. 19–22.

35. Кузьмина, И. К. Клинико-рентгенологическая характеристика и методы выявления туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с гиперергической чувствительностью к туберкулину [Текст] / И. К. Кузьмина, М. Ф. Губкина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 1. – С. 20–23.

36. Tuberculosis in household contacts of multidrug – resistant tuberculosis patients [Text] / L. Grandjean [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2011. – Vol. 15, N 9. – P. 1164–1169.

37. Характеристика туберкулезных процессов у источников инфекции и у заболевших детей при различной продолжительности контакта [Текст] / М. Ф. Губкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 9. – С. 17–22.

38. Фещенко, Ю. И. Особенности туберкулеза у детей при разных видах контакта с больными активными формами туберкулеза [Текст] / Ю. И. Фещенко, В. М. Мельник, Л. И. Мыколышкин // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 1. – С. 24–26.

39. Касимцева, О. В. Оценка эпидемической опасности очага туберкулезной инфекции, где проживают дети и подростки [Текст] / О. В. Касимцева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 10. – С. 32–35.

40. Баласанянц, Г. С. Характеристика современных очагов туберкулезной инфекции [Текст] / Г. С. Баласанянц, С. В. Федоров // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 11. – С. 15–19.

41. Старшинова, А. А. Факторы высокого риска в развитии туберкулеза у детей из семейного очага инфекции [Текст] / А. А. Старшинова, И. Ф. Довгалоук, М. Ф. Панова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 96–97.

42. Богданова, Е. В. Влияние семейного контакта на развитие туберкулеза у детей раннего и дошкольного возраста [Текст] / Е. В. Богданова // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 4. – С. 9–11.

43. Dilberovska, M. Tuberculosis in children - risk factors [Text] / M. Dilberovska, D. Dasevski // Eur. Resp. J. – 2005. – Vol. 26, suppl. 40 – P. 2705.

44. Мордык, А. В. Основные факторы, определяющие заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах инфекции [Текст] / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 92, № 1. – С. 24–29.

45. Фирсова, В. А. Особенности течения туберкулеза у подростков [Текст] / В. А. Фирсова // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 1. – С. 19–25.

46. О клинике и профилактике туберкулеза у детей и подростков [Текст] / А. З. Тутик [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2003. – Т. 84, № 1. – С. 38–40.

47. Белобородова, Н. Г. Клинико-эпидемическая характеристика туберкулеза у детей старшего школьного возраста и подростков [Текст] / Н. Г.

Белобородова, Ю. П. Чугаев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 6. – С. 6–9.

48. Факторы риска инфицирования и заболевания туберкулезом подростков в зависимости от степени эпидемической опасности туберкулезного очага [Текст] / И. А. Сиренко [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 1. – С. 8–11.

49. Фирсова, В. А. Туберкулез у подростков [Текст] / В. А. Фирсова. – Москва: ПТП «Типография «Наука»», 2010. – 209 с.

50. Мотанова, Л.Н. Особенности клинического течения туберкулеза у детей и подростков из социально-дезадаптированных семей [Текст] / Л.Н.Мотанова, Н.Ю.Русских // Туберкулез и болезни легких. - 2011. №1. С.16-21.

51. Мельник, В. П. Динаміка функції зовнішнього дихання при хіміотерапії хворих на інфільтративний туберкульоз легень [Текст] / В. П. Мельник, С. І. Корнага // Український пульмонологічний журнал. – 1998. – № 3. – С.33–36.

52. Czajkowska-Malinowska, M. Quality of spirometry in the elderly [Text] M. Czajkowska-Malinowska, W. Tomalak, J. Radliński // Pneumonol. Alergol. Pol. – 2013. – Vol. 81, N 6. – P. 511–517.

53. Comparison between results of spirometry performed with the ATS/ERS quantitative criteria and simple visual inspection criteria [Text] / M. Chushkin [et al.] // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50, Suppl. 61. – OA3440.

54. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Spirometry [Text] / F. García-Río [et al.] // Arch.Bronconeumol. – 2013. – Vol. 49, N 9. – P. 388–401.

55. Spirometric standards and patient characteristics: an exploratory study of factors affecting fulfillment in routine clinical practice [Text] / J. Giner [et al.] // Respir. Care. – 2014. – Vol. 59, N 12. – P. 1832–1837.

56. Spirometry in primary care: an analysis of spirometry test quality in a regional primary care asthma program [Текст]/ С. J. Licskai [et al.] // Can. Respir. J. – 2012. – Vol. 19, N 4. – P. 249–254.

57. Lung function predicts lung cancer risk in smokers: a tool for targeting screening programmes [Text] / E. Calabro [et al.] // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol. 35, № 1. – P. 146–151.
58. Туберкульоз, ВІЛ-інфекція/СНІД [Текст] / за ред. чл.-кор. проф. В. Ф. Москаленка, проф. Р. Г. Процюка. – Київ, 2008. – 423 с.
59. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация [Текст] / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С.7–15.
60. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments [Text] / M. Raviglione [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P 1902–1913.
61. Harmonisation of TB control in the WHO European region: the history of the Wolfheze Workshops [Text] / M. Raviglione [et al.] // Eur. Respir. J.–2011. – Vol. 3. – P 950–959.
62. World Health Organization. BCG (Tuberculosis) [Electronic resource]. – Geneva, 2012. – URL: www.who.int/biologicals/areas/vaccines/bcg/Tuberculosis/en/ Date last accessed.
63. Нечаева, О. Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России [Текст] / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15–24.
64. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза [Текст] / И.А.Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. - Том 95, №6 – С.9-21.
65. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 2. Смертность от туберкулеза [Текст] / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 8–16.

66. Morrison, J. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low - income and middleincome countries: a sustematie review and meta – analysis [Text] / J. Morrison , M. Pai, P. C. Hopewell // *Lancet Inf. Dic.* – 2008. – Vol. 8. N 6. – P. 359–368.

67. De Colombani, P. Overview of the tuberculosis situation in the European Region with a focus on prisons [Text] / De Colombani P. // 11th Annual Meeting and Conference of the WHO European Network for Prison and Health: the Next 10 Years, 17—18 October 2005. – London, 2005. – P. 117.

68. Нечаева О.Б. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России [Текст] / О. Б. Нечаева, А. С. Подымова // *Медицинский альянс.* – 2018. – № 1. – С. 6–16.

69. World Health Organization strategies for the programmatic management of drug resistant tuberculosis [Text] / A. Matteeli [et al.] // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2016. – Vol. 10, N 9. – P. 1–12.

70. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией в странах мира и в Российской Федерации [Текст] / И. А.Васильева [и др.] // *Туберкулез и болезни легких.* – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 8–18.

71. Основные показатели по туберкулезу в Российской Федерации за 2017 г. [Электронный ресурс] / Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. – Москва, 2018. – Режим доступа: <https://mednet.ru/images/stories/tb2017.pdf>, свободный.

72. Does rapid economic growth reduce TB prevalence in the absence of effective TB control? [Text] / S. Tang [et al.] // *Int. J. Tubercul. Lung Dis.* – 2002. – Vol 6, № 10 (Suppl. 1). – P. S149.

73. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013 [Text] / European Centre for Disease Prevention and Control / W H O Regional Office for Europe. – Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2013. – 228 p.

74. TB/HIV research priorities in resource-limited settings: report of an expert consultation [Text]. – Geneva: WHO, 2005 – 24 p.

75. Lienhardt, C. Estimation of the impact of the human immunodeficiency virus infection on tuberculosis: tuberculosis risks revised? [Text] / C. Lienhardt, L. C. Rodriques // International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases. – 1997. – Vol. 1, N 3. – P. 196–204.

76. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health and the HIV Medicine Association/Infectious Disease Society of America [Text] / C. A. Benson [et al.] // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2004. – Vol. 53, RR-15. – S131–S235.

77. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией: клинический протокол для Европейского региона ВОЗ [Текст]. – Москва, 2006. – 29 с.

78. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area [Text] / M. Badri [et al.] // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2001. – N 5. – P. 225—232.

79. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the area of highly active antiretroviral therapy [Text] / G. L. Dean [et al.] // AIDS. – 2002. – Vol. 16, № 1. – P.75–83.

80. Deaths from tuberculosis in Sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1 [Text] / A. D. Harries [et al.] // The Lancet. – 2001. – Vol. 357, N 9267. – P. 1519–1529.

81. The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia [Text] / A. M. Elliott [et al.] // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. – 1995. – Vol. 89. – P. 78–82.

82. Active tuberculosis in individuals infected with human immunodeficiency virus after isoniazid prophylaxis [Text] / D. W. Fitzgerald [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2000. – Vol. 31. – P. 1495–1497.

83. Петренко, В. І. Проблема туберкульозу в Україні [Текст] / В. І. Петренко, Р. Г. Процюк // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ- інфекція*. – 2015.

84. Increasing trends in HIV and TB rates in Odessa and the Ukraine [Text] / F. Drobniowski [et al.] // *International Journal of STD & AIDS*. – 2005. – Vol. 16. – P. 374–378.

85. Норејко, Б.В. Первичный туберкулезный комплекс [Текст] / Б.В.Норејко, Т.М.Шумляева // *Здоровье ребенка* - 2009. - №3. – С.83-85.

86. Норејко, Б.В. Ранний период туберкулезной инфекции у детей. Первичные формы туберкулеза [Текст]: клинические лекции для врачей последипломного образования / Б.В.Норејко – Донецк: издатель Заславский А.Ю., 2012. – 61с.

87. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / В. Б. Галкин [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 5–21.

88. Стерликов, С. А. Результаты лечения пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2012 г в Российской Федерации и в мире [Текст] / С. А. Стерликов, В. В. Тестов // *Туберкулез и болезни легких*. – 2016. – Т. 94, № 1. – С. 22–27.

89. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: report no. 3. [Text] / WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. – Geneva: WHO, 2004. – 584 p.

90. Золотарева, Н. А. Лекарственно-устойчивый туберкулез у детей и подростков [Текст] / Н. А. Золотарева // *Туберкулез у детей и подростков*:

сборник материалов научно-практической конференции, 17-18 декабря 2009 г. – Москва, 2009. – С. 173–176.

91. Особенности клинического течения и химиотерапии туберкулеза у детей из очагов с различным спектром лекарственной чувствительности микобактерий [Текст] / М.Э.Лозовская [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2019. – Т. 97, №9. - С.22-27.

92. Лекарственно-устойчивый туберкулез у подростков (особенности клинического течения, эффективность лечения, отдаленные результаты) [Текст] / В. А.Фирсова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 1. – С. 61–64.

93. Levofloxacin versus placebo for the prevention of tuberculosis disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: study protocol for a phase III cluster randomised controlled trial (TB-CHAMP) [Text] / E. Seddon [et al.] // Trials. – 2018. – Vol. 19. – P. 693.

94. Персонафицированные подходы к выбору режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / М. Ф. Губкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 24–29.

95. Превентивная химиотерапия у детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / В.А.Аксенова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2019. – Т. 97, №9. - С.36-43.

96. Половозрастная структура заболеваемости детей туберкулезом различных локализаций в Российской Федерации: динамика в XXI веке [Текст] /

В. Б. Галкин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 17–26.

97. Костюрина, Г. Н. Особенности течения заболеваний у подростков [Текст] / Г. Н. Костюрина // Актуальные проблемы медицинского обеспечения подростков: тезисы докладов научно-практической конференции. – Москва, 1983. – С. 14–16.

98. Мухина, М. С. Возрастная психология [Текст] / М. С. Мухина. – Москва: Академия, 2007. – 640 с.

99. Выготский, Л. С. Психология развития человека [Текст] / Л. С. Выготский. – Москва: Эксмо, 2005. – 1136 с.

100. Обухова, Л. Ф. Возрастная психология [Текст]: учебник / Л. Ф. Обухова. – Москва: Педагогическое общество России, 2001. – 442.

101. Интенсивность процессов пероксидации и кислородзависимых механизмов фагоцитарной активности нейтрофилов у здоровых подростков [Текст] / М. П. Тепленький [и др.] // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 259–263.

102. Норейко, Б. В. Клиническая физиология дыхания [Текст] / Б. В. Норейко, С. Б. Норейко. – Донецк: КИТИС, 2000. – 116 с.

103. Конституциональные особенности у детей с туберкулезной инфекцией [Текст] / Ю. А. Яровая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 20–25.

104. Грицова, Н. А. Влияние экологических факторов на состояние иммунологической реактивности детей, инфицированных микобактериями туберкулеза [Текст] / Н. А. Грицова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 9. – С. 27–31.

105. Изменения иммунной системы детей старшей возрастной группы при первичных и вторичных формах туберкулезной инфекции [Текст] / Т. Е. Тюлькова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 1. – С. 51–54.

106. Особенности проявления туберкулезной инфекции у ревакцинированных детей и подростков [Текст] / Ю.П.Чугаев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 1. – С. 14-18.

107. Русакова, Л. И. Остропрогрессирующие формы легочного туберкулеза у подростков. [Текст] / Л. И. Русакова // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 1. – С. 31–34.

108. Лукашева, Е. Н. Психологические особенности больных туберкулезом подростков [Текст] / Е. Н. Лукашева, Л. Н. Игишева, И. Ф. Копылова. // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 1. – С. 39–41.

109. Личностные характеристики детей и подростков больных туберкулезом органов дыхания при наличии и отсутствии контакта с источником инфекции [Текст] / Н. В. Золотова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 41–47.

110. Психологические особенности больных туберкулезом органов дыхания подростков с различными характеристиками заболевания [Текст] / А. А. Ахтямова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 1. – С. 10–14.

111. Характеристика эпидемических очагов туберкулеза и совершенствование диспансерного наблюдения за детьми и подростками из окружения больных туберкулезом [Текст] / Л. И. Котова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1998. – № 4. – С. 5–7.

112. Oliver, C. Pulmonary tuberculosis and primary infection in children [Text] / C. Oliver, F. de Pallerets // Retrospective study of 53 children Press Med. – 1987. – N 16 (18). – P. 889–894.

113. Risk of reactivation of tuberculosis in the course of human immunodeficiency virus infection [Text] / Q. Di Per [et al.] // Eur. J. Med. – 1993. – N 2 (5). – P.264–268.

114. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом [Текст] / Е. С. Овсянкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 20–23.

115. Поддубная, Л. В. Туберкулезная инфекция у детей и подростков из семейных очагов [Текст] / Л. В. Поддубная, Е. П. Шилова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 1. – С. 11–15.

116. Келасова, Н.В. Факторы риска и их влияние на развитие распространенных форм туберкулеза у подростков [Текст] / Н.В. Келасова, В.А. Аксенова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. - №12. –С.18 -21.

117. Овсянкина, Е. С. Туберкулез у подростков в Москве: эпидемическая ситуация и проблемы [Текст] / Е. С. Овсянкина, Л. Б. Стахеева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 10. – С. 29–31.

118. Репнина, О. В. К вопросу заболеваемости туберкулезом контактных в семейно-квартирных очагах туберкулезной инфекции [Текст] / О. В. Репина, С. Н. Скорняков, А. А. Голубкова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2015. – № 1 (52). – С. 13–17.

119. Кривожиж, В. Н. Показатель инфицированности у детей из квартирных очагов туберкулезной инфекции [Текст] / В. Н. Кривожиж, С. В. Михайлова, Т. А. Леви // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 8. – С. 60–61.

120. Тхабисимова, И. К. Первичное инфицирование и инфицированность микобактериями туберкулеза детей и подростков из семейных очагов туберкулезной инфекции [Текст] / И. К.Тхабисимова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 1. – С. 11–13.

121. Горбунов, А. В. Результаты и перспективы работы в очагах туберкулеза в городе Москве [Текст] / А. В. Горбунов, Е. Я. Кочеткова, Г. Я. Андрюхина // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 1. – С. 20–31.

122. Туберкулез у детей и подростков – мигрантов в Москве [Текст] / Е. С. Овсянкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 9. – С. 38–42.

123. Current trends in international migration in Europe [Text] / edit. J. Salt. – Strasbourg: Council of Europe, 2002. – 177 p.

124. Обнаружение очагов неблагополучия по туберкулезу с высоким риском заболевания детей на территории с использованием компьютерной программы [Текст] / М. Н. Голованова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 55–56.

125. Профилактика и активное выявление туберкулеза у детей и подростков в условиях общей лечебной и противотуберкулезной службы [Текст] / Л. А. Барышникова [и др.] // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 4. – С. 53–58.

126. Михайлева, С. В. Влияние социальных факторов на инфицирование МБТ у детей из семейного контакта [Текст] / С. В. Михайлева, В. Н. Кривожиж // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 89–90.

127. Pai, M. Diagnostics for latent TB infection incremental not transformative progress [Text] / M. Pai, G. Sotgiu // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 47. – P. 704–706.

128. Волчкова, И. Л. Причины формирования туберкулеза у детей и подростков в современных условиях. [Текст] / И. Л. Волчкова, Л. О. Олейник, Е. А. Смирнова // Туберкулез сегодня: материалы 7 Российского съезда фтизиатров. – Москва, 2003. – С. 141.

129. Лепшина, С. М. Мультирезистентный туберкулез у детей и подростков [Текст] / С. М. Лепшина, Т. В. Иваницкая, Т. В. Кириллова // Туберкулез и сочетанные инфекции: вызовы и перспективы: тезисы Всероссийской научно-практической конференции, 1-2июня 2017 г. – Москва, 2017. – С. 27.

130. Меве, Е. Б. Туберкулинодиагностика [Текст] / Е. Б. Меве. – Минск: Беларусь, 1970. – 151 с.

131. Норейко, Б. В. Иммунологические аспекты фтизиатрии [Текст] / Б. В. Норейко. – Севастополь; Донецк, 2003. – 231 с.

132. Власенко, С.Н. Роль индивидуальной туберкулинодиагностики в формировании VI группы диспансерного учета [Текст] / С.Н.Власенко, Л.Н.Мотанова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 1. – С. 33–35.

133. Туберкулиновые пробы и их сравнительная оценка [Текст] / Е. А. Бородулина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 13–17.

134. Роль специфических иммуноглобулинов классов G, E и подклассов G1, G4 в диагностике туберкулеза у детей с гиперергической чувствительностью к туберкулину [Текст] / М. Ф. Губкина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 7. – С. 3–5.

135. Особенности туберкулиновой чувствительности у детей с аллергодерматозами [Текст] / О. Ф. Козлова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 1. – С. 17.

136. The role of immunological test in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) [Text] / L. A. Shovkun [et al.] // Eur. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, № S62. – P. 2733.

137. Оценка эпидемиологической опасности очагов туберкулезной инфекции для проживающих в них детей по результатам внутрикожных проб [Текст] / Н. М. Корецкая [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 1 (85). – С. 52–57.

138. Анализ факторов риска, формирующих туберкулез у контактных детей и подростков [Текст] / И. Л. Волчкова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 66.

139. Лебедева, Л.В. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза детей [Текст] / Л.В.Лебедева, С.Г. Грачева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 1. – С. 5–9.

140. Potencial biomarcers associated with discrimination between latent and active pulmonary tuberculosis [Text] / R. Kamakia [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 278–285.

141. Lee, T. Evolution and current use of the tuberculin test [Text] / T. Lee, Robert S. Holzman // *Clin. Infekt. Dis.* 2002. – Vol. 34. – P. 365–370.

142. Proqnostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB) a prospective cohort studi [Text] / L. Abubakur [et al.] // *Lancet. Infekt. Dis.* – 2018. – Vol. 18, № 10. – P.1077–1087.

143. Туберкулинодиагностика по пробе Манту и с использованием методики «прик-тест» и особенности вегетативного баланса у детей при их проведении [Текст] / Е.А.Бородулина [и др.] // *Туберкулез и болезни легких.* - 2012. – № 1 – С. 39–43.

144. Эффективность различных скрининговых методов раннего выявления туберкулеза у детей и подростков [Текст] / В. А. Аксенова [и др.] // *Вопросы практической педиатрии.* – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 9–17.

145. Старшинова, А. А. Иммунодиагностика туберкулеза: десятилетний опыт применения иммунологических тестов в России [Текст] / А. А. Старшинова, И. Ф. Довгалюк, П. К. Яблонский // *Туберкулез и болезни легких.* – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 58–65.

146. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза [Текст] / А. А.

Старшинова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 46–52.

147. Эффективность различных скрининговых методов раннего выявления туберкулеза у детей 8-17 лет на примере Санкт-Петербурга [Текст] / О. П. Захарова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 78–79.

148. ESAT-6 subunit vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* [Text] / L. K. Brandt [et al.] // Infect. and Immun. – 2000. – Vol. 68. – P. 791–795.

149. Слогоцкая, Л.В. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза [Текст] / Л. В. Слогоцкая, М.В.Синицын, Д.А.Кудлай // Туберкулез и болезни легких – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 46–58.

150. Парфенова, Т. А. Опыт использования в противотуберкулезных учреждениях аллерегена туберкулезного рекомбинантного для диагностики туберкулезной инфекции [Текст] / Т. А.Парфенова // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 49–52.

151. Позднякова, А.С. Туберкулез у детей и подростков: особенности заболевания, новые технологии диагностики, специфической профилактики [Текст]: автореф. дис. ... доктора мед наук: 14.01.16; защищена 3 февраля 2011/ Позднякова Анастасия Семеновна, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза. – Москва, 2011. – 48 с.

152. Структура клинических форм и особенности течения туберкулеза с деструкцией легочной ткани у детей старшего возраста и подростков [Текст] / Е.С. Овсянкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2012. - №.1 - С.10-13.

153. Овсянкина, Е. С. Обоснование концепции химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков [Текст] / Е. С. Овсянкина, М. Ф. Губкина, Л. В. Панова // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 41–45.

154. Сметанин, А. Г. Диагностическая ценность кожных иммунологических тестов у детей больных туберкулезом [Текст] / А. Г.

Сметанин, Я. А. Даулетова, С. Л. Леонов // Туберкулез и болезни легких – 2015. – № 1. – С. 25–28.

155. Хадеева, П. В. Иммунопрофилактика туберкулеза вакциной БЦЖ у детей из контакта и из неустановленного контакта [Текст] / П. В. Хадеева, Л. В. Михалева, Ю. А. Морозов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 1. – С. 27–32.

156. Kaufmann, S. Vaccination against tuberculosis [Text] / S. Kaufmann, H.-W. Mittrucker // Seminars in respiratory and critical med. – 2004. – Vol. 24, № 3. – P. 345–352.

157. Heifets, L. B. Mycobacterial Infections Caused by Nontuberculous Mycobacteria [Text] / L. B. Heifets // Seminars in respiratory and critical med. – 2004. – Vol. 24, № 3. – P. 283–297.

158. Севостьянова, Т.А. Состояние иммунного статуса у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М / Т. А. Севостьянова, В.А.Аксенова, Д.А.Кудлай // Туберкулез и болезни легких. - 2020. – Т.98, №1. - С. 27-34.

159. Куфакова, Г.В. Факторы риска развития заболевания туберкулезом у детей и подростков из социально-дезадаптированных групп населения [Текст] / Г.В.Куфакова, Е.С.Овсянкина // Большой целевой журнал о туберкулезе. – 1998. - №1. - С.29-30.

160. Reqan, A. O. Latent tuberculosis may persist for over 40years [Text] / A. O. Reqan, M. Joyce – Brady // BМI. – 2001. – Vol. 323, N 7313. – P. 635.

161. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей [Текст]: клинические рекомендации / утверждены общероссийской общественной организацией «Российское общество фтизиатров». – Москва, 2016. – 44 с.

162. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Text] / World Health Organization. – Geneva, 2018. – 74 p.

163. Monitoring latent tuberculosis infection diagnosis and management in the Netherlands [Text] / G. Erkens [et al.] // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 47, № 5. – P. 1492–1501.

164. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation [Text] / P. Auguste [et al.] // Health Technology Assessment. – 2016. – Vol. 20, № 38. – P. 1–678.

165. Митинская, Л.А. 80 лет применения вакцины БЦЖ [Текст] / Л.А. Митинская // Проблемы туберкулеза. - 2001. - № 3. – С.51-53.

166. Дорожкова, И.Р. Персистирование возбудителя туберкулеза в организме в виде L-форм и их повреждающее действие [Текст] / И.Р.Дорожкова, З.С.Земскова, Н.А.Шмелева // Вестник АМН СССР. - 1976. –Т.ХХ. – С.161-163.

167. Дорожкова, И. Р. Латентная (скрытая) туберкулезная инфекция – закономерная фаза персистирования возбудителя в инфицированном организме [Текст] / И.Р.Дорожкова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2014, №4. – С.66-78.

168. Социальный портрет семей детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания [Текст] / Н. В. Золотова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 23–29.

169. Levofloxacin population pharmacokinetics in South African children treated for multidrug-resistant tuberculosis [Text] / P. Denti [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2018. – Vol. 62, № 2. – e01521

170. Epidemiology and control of tuberculosis in western European cities [Text] / A. C. Hayward [et al.] // International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases. – 2003. – N 7. – P. 751–757.

171. Tuberculosis among foreign – born persons in the United States [Text] / K. P. Cain [et al.] // JAMA. – 2008. – Vol. 300, № 4. – P. 405–412.

172. Медведева, Н. В. Течение туберкулеза у детей и подростков, страдающих неспецифической патологией органов дыхания [Текст] / Н. В. Медведева, Н. Н. Шамшиева, Т. И. Галиулин // Туберкулез и сочетанные инфекции: вызовы и перспективы: тезисы Всероссийской научно-практической конференции; 1-2июня 2017 г. – Москва: НЬЮ-ТЕРРА, 2017. – С. 31.

173. Hopewell, P. C. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection [Text] / P. C. Hopewell, R. E. Chaisson // Tuberculosis: a comprehensive international approach / eds.: L. B. Reichman, E. S. Hershfield. – New York : Marcel Dekker, 2000. – P. 525–547.
174. Дембо, А. Г. Недостаточность функции внешнего дыхания [Текст] / А. Г. Дембо. – Ленинград: Медгиз. Ленингр. отд-ние, 1957. - 302 с.
175. Нореико, Б. В. Заболевания бронхолегочной системы (диагностика и лечение) [Текст] / Б. В. Нореико, С. Б. Нореико. – Донецк, 2000. – 101 с.
176. Anthony, A. Funktionsprufunq der Atmunq [Text] / A. Anthony, H. Venrath. – Leipzig: Barth, 1962. – 631 s.
177. Бокша, В. Г. Нарушение дыхательной функции при бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваниях [Текст] / В. Г. Бокша; Науч. ред. Р. З. Амиров. – Киев: Здоровье, 1991. – 195 с.
178. Использование электронной системы «Врач и пациент» в системе преподавания пластической хирургии [Текст] / Э. Я. Фисталь [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2007. – Т. 7, вып. 1-2. – С. 312–315.
179. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований [Текст] / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – Санкт-Петербург: ВмедА, 2002. – 266 с.
180. Боровиков, В. П. Нейронные сети. Statistika Neural Networks. Методология и технология современного анализа данных [Текст] / В. П. Боровиков. – 2-е издание переработанное и дополненное. – Москва: Горячая линия – Телеком, 2008. – 392 с.
181. Дифференциальная диагностика туберкулезного плеврита [Текст] / А. О. Аветисян [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2010. - №5. – С.37-41.

182. Особенности динамики интегральных иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза [Текст] / Е.Р.Кулюцина [и др.] // Клини. лаб. диагностика. - 2008, № 9. - С. 81.