

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Омская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Подкопаева Татьяна Генриевна

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ РАННЕГО ПЕРИОДА ПЕРВИЧНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ
ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ**

14.01.16 – фтизиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
доцент А.В. Мордык

Новосибирск – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу.....	12
1.2 Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей на современном этапе.....	14
1.3 Состояние здоровья детского населения в Российской Федерации, особенности иммунологического статуса.....	16
1.4 Факторы риска и особенности течения раннего периода первичной туберкулезной инфекции.....	22
1.5 Иммунологические особенности латентной туберкулезной инфекции	29
1.6 Ранняя и своевременная диагностика туберкулеза у детей на современном этапе.....	32
1.7 Резюме к литературному обзору	37
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1 Выявление эпидемиологических аспектов, социальных, санитарно-гигиенических факторов риска развития раннего периода первичной туберкулезной инфекции.....	38
2.1.1 Сравнительный анализ эпидемической ситуации по туберкулезу с выделением показателей, определяющих уровень инфицированности и заболеваемости детей.....	38
2.1.2 Выявление факторов риска развития раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей.....	42
2.1.3 Изучение клинических, иммунологических особенностей раннего периода первичной туберкулезной инфекции.....	44
2.1.4 Выявление факторов риска развития раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции.....	47

2.2	Оценка существующих методов диагностики раннего периода первичной туберкулезной инфекции и их совершенствование.....	49
2.2.1	Оценка эффективности использования препарата Диаскинтест для определения активности туберкулезной инфекции.....	49
2.2.2	Разработка способа подготовки к массовой туберкулинодиагностике с использованием препарата полисорб для повышения качества выявления раннего периода первичной туберкулезной инфекции.....	51
2.3	Статистические методы исследования.....	53
ГЛАВА 3 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАННЕГО ПЕРИОДА ПЕРВИЧНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ.....		
3.1	Сравнительный анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Омской области, городе Омске и Любинском районе Омской области за период 1989–2012 гг. с выявлением показателей, определяющих уровень инфицированности и заболеваемости детей.....	56
3.2	Факторы риска развития туберкулезной инфекции у детей.....	79
3.2.1	Факторы риска раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей в селе.....	79
3.2.2	Характеристика семейных очагов туберкулезной инфекции для выявления дополнительных факторов риска развития раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей.....	85
3.3	Клинико-иммунологические аспекты раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей, проживающих в селе.....	95
3.4	Диагностическая значимость препарата Диаскинтест у детей из групп риска по туберкулезу.....	105
3.5	Разработка способа подготовки к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л для повышения качества выявления РППТИ у детей.....	111
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119

ВЫВОДЫ.....	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	132
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Туберкулез у детей и подростков является серьезной проблемой фтизиатрии [68]. Значимыми факторами, предопределяющими заболевание туберкулезом детей, являются наличие тесного контакта с больным туберкулезом (87,2 %), неблагоприятный соматический фон (58,2 %), низкая эффективность вакцинации живой вакциной противотуберкулезной штамма *Mycobacterium tuberculosis bovis* BCG (БЦЖ) (36,7 %) [114]. Однако выявление факторов риска и особенностей течения туберкулеза большинством врачей и исследователей проводится у детей и подростков, проживающих в городах [14, 16, 19, 57, 90, 113, 125, 128]. Подобные исследования, касающиеся детей, живущих в селе, отсутствуют.

В нашей стране основным методом выявления туберкулезной инфекции у детей является туберкулинодиагностика [127, 146], благодаря которой выявляются основные группы риска по заболеванию туберкулезом. В последние годы отмечается снижение диагностической ценности этого метода. Так, выявляемость активного туберкулезного процесса у детей по результатам туберкулинодиагностики составляет 0,22 случая на 1000 обследованных, у подростков – 0,12 случая, а выявляемость туберкулеза методом флюорографии 0,44 случая на 1000 обследованных [79]. Интерпретация результатов туберкулинодиагностики затруднена при наличии у ребенка неспецифических очагов хронической инфекции или аллергопатологии [146, 181].

Одним из направлений оптимизации диагностики туберкулезной инфекции является использование антигенов специфических для *Mycobacterium tuberculosis* [166, 175, 193]. Расшифровка геномов разных видов микобактерий, позволила выделить у *Mycobacterium tuberculosis* область RD1(region of difference), которая отсутствует у *Mycobacterium bovis* BCG. Впервые в Российской Федерации и в мировой практике разработан Диаскинтест – препарат на базе двух рекомбинантных белков ESAT-6/CFP-10, предназначенный для постановки

внутрикожной пробы в интересах оптимизации диагностики туберкулеза [6, 52, 115, 149]. В современных условиях важным является накопление и обобщение опыта по его применению в детской практике.

До настоящего времени, несмотря на внедрение таких современных технологий, как компьютерная томография, и целый ряд инструментальных и инвазивных методов, по-прежнему высок (34 %–40 %) удельный вес ошибочной диагностики туберкулеза [89, 165] в рамках как гипердиагностики, так и гиподиагностики [50].

Актуальной проблемой во фтизиопедиатрии является потребность в надежных специальных тестах, позволяющих оценить напряженность противотуберкулезного иммунитета, провести дифференциальную диагностику, определить вероятность наличия локальных форм туберкулеза у инфицированных детей [30, 65, 86, 103, 104, 107]. Наиболее перспективными для раннего выявления туберкулезной инфекции являются специфические иммунологические методы [54, 86, 184]. Возможности изучения объективных параметров функционирования иммунной системы, которые появились во второй половине XX века, позволили шире понимать сущность адаптивных механизмов, поддерживающих гомеостаз, глубже понять патогенез туберкулеза [13, 17, 156]. Однако имеющиеся работы выявляют противоречия в толковании иммунологических изменений, характерных для раннего периода первичной туберкулезной инфекции (РПТИ). По мнению ряда авторов, основные иммунологические показатели детей в РПТИ не отличаются от показателей здоровых детей [40, 103, 143], по мнению других, — для РПТИ характерны иммунологические нарушения [26, 46, 80, 153]. В связи с этим сохраняется необходимость серьезного изучения функционирования иммунной системы как при клинически выраженном, так и при латентном туберкулезе.

Цель исследования

Выявление эпидемиологических и клинико-иммунологических аспектов и

факторов риска развития раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей, проживающих в сельской местности, для повышения эффективности диагностических мероприятий.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Омской области, городе Омске и типичном сельском районе Омской области за период 1988–2012 гг. с выделением сроков первичного инфицирования несовершеннолетних жителей района и показателей, определяющих уровень инфицированности и заболеваемости детей.

2. Выделить наиболее значимые факторы риска первичного инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) у детей, проживающих в селе.

3. Выявить клинико-иммунологические аспекты раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей, проживающих в сельской местности.

4. Оценить значимость Диаскинтеста для выбора тактики профилактического наблюдения и лечения в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции.

5. Разработать способ подготовки к ежегодной туберкулинодиагностике для повышения качества выявления раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей.

Научная новизна исследования

В работе впервые дана оценка эпидемиологических аспектов раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей, проживающих в селе, за 24-летний период, с 1988 по 2012 год. Отмечен рост детей в РППТИ за анализируемый период в 2 раза. Выявлено, что в селе наступает более позднее инфицирование МБТ. Доля впервые инфицированных детей 7–14 лет составляла от 35,2 % в 1995 году до 85,7 % в 2006; в среднем, за исследуемый период она

составила $57,6 \% \pm 21,9 \%$. Наиболее высокий прирост первичного инфицирования (показатель виража) регистрировался в младшем школьном возрасте в 7 лет и составлял $7,7 \%$ при среднерайонном показателе $1,8 \%$.

Для оценки силы, достоверности и степени влияния факторов на наступление первичного инфицирования у детей, проживающих в селе, был использован дисперсионный анализ, результаты которого были проранжированы. Основными факторами риска первичного инфицирования являются: неизвестный тубдиспансеру контакт с больным туберкулезом ($F = 708,7; p < 0,001$); неблагополучный социальный статус семьи ($F = 302,5; p < 0,001$), в которой проживал ребенок; известный контакт с больным туберкулезом ($F = 76,16; p < 0,001$); низкий материальный достаток ($F = 47,28; p < 0,001$) и отсутствие благоустройства жилья ($F = 33,66; p < 0,001$). Развитию первичного инфицирования МБТ детей в очагах туберкулезной инфекции способствовали в большей степени такие факторы, как низкий социальный статус семьи, отсутствие образования у родителей, отсутствие благоустройства жилья, низкий индекс здоровья ребенка.

Установлены у детей в РППТИ, проживающих в условиях села, проявления параспецифических реакций в $73,6 \%$ случаев и наличие высокого уровня сопутствующей патологии.

Впервые для совершенствования подготовки к пробе Манту с 2 туберкулиновыми единицами очищенного белкового деривата туберкулина, модификации Линниковой (purified protein derivative-PPD) (ТЕ ППД-Л) разработан способ подготовки к ежегодной туберкулинодиагностике и получен патент на изобретение № 2466730 № от 20 ноября 2012 года «Способ подготовки к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом».

Практическая значимость

На основании выявленных факторов риска развития РППТИ у детей, проживающих в селе, разработаны рекомендации по расширению группы риска и

проведению профилактических мероприятий при наличии контакта с больным туберкулезом. Внедрение разработанной методики подготовки к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л позволило снизить туберкулиновую чувствительность у 25 % детей и снизить гипердиагностику РППТИ. Внедрена модифицированная реакция бластной трансформации лимфоцитов (мРБТЛ) с ППДЛ как дополнительный метод диагностики туберкулезной инфекции у детей.

Положения, выносимые на защиту

1. Эпидемиологическая ситуация в сельском районе не имеет тенденции к улучшению и характеризуется высокой распространенностью и выявлением запущенных случаев туберкулеза. Основными факторами риска развития РППТИ у детей, проживающих в селе, являются социальные и эпидемиологические, которые усугубляют друг друга.

2. Ранний период первичной туберкулезной инфекции у детей, проживающих в сельской местности, сопровождается рядом клинических и иммунологических нарушений: наличием вегето-сосудистых нарушений у каждого седьмого ребенка, дефицита массы тела у каждого шестого ребенка, развитием параспецифических реакций у 73,6 % детей; повышением уровня ряда провоспалительных цитокинов и циркулирующих иммунных комплексов. Использование специфических иммунологических тестов, Диаскинтеста позволяет выявлять скрытые проявления активности туберкулезной инфекции, что способствует дифференцированному проведению профилактических мероприятий и предотвращению перехода инфицирования в заболевание.

3. Применение препарата Полисорб в подготовке к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л способствует снижению выраженности местной реакции на туберкулин и частоты функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Применение препарата приводит к снижению туберкулиновой чувствительности в 35,3 % случаев, что позволяет рекомендовать Полисорб к применению в

комплексной подготовке к пробе Манту при проведении дифференциальной диагностики инфекционной и парааллергии.

Апробация результатов работы

Основные результаты работы обсуждались и были одобрены на 19-ом Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2010), на 15-й Международной научной конференции (Торремолинос, Испания, 2011), на 9-ом съезде фтизиатров России (Москва, 2011), на Всероссийской научно-практической конференции «Социальные аспекты проблемы детского туберкулеза» (Омск, 2011), на 1-ом Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы Российской Федерации» (Санкт-Петербург, 2012). Научные исследования поддержаны Российским гуманитарным научным фондом (РГНФ) в 2010 году (проект «Социальная и психологическая поддержка детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции», 10-06-67601а/т).

Внедрение результатов исследования

По результатам исследования изданы методические рекомендации «Ранний период первичной туберкулезной инфекции», предназначенные для педиатров, фтизиопедиатров, фтизиатров и семейных врачей.

Результаты работы внедрены в практику Казенного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4»; бюджетных учреждений здравоохранения Омской области: «ГДКБ № 2 им. В. П. Бисяриной», «Любинская ЦРБ» (акты внедрения 2009, 2011 гг.).

Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии и кафедры госпитальной педиатрии Омской государственной медицинской академии (акты внедрения 2012 г.).

Публикации

По теме диссертации имеется 23 работы, в том числе издана 1 монография под редакцией и в соавторстве с научным руководителем, получен 1 патент и 9 статей опубликованы в научных изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых журналов для публикаций материалов диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 47 таблицами, 19 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 163 источника на русском языке и 35 на иностранном языке.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формировании цели и задач, определении объема и методов исследований, создании электронных баз данных, проведении статистической обработки, в анализе, подготовке публикаций и методических рекомендаций по теме диссертации.

Глава 1 СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу

В начале третьего тысячелетия проблема туберкулеза в мире остается актуальной. Микобактериями туберкулеза инфицировано 1/3 населения планеты, туберкулезом ежегодно заболевают 8–10 миллионов человек [41]. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1999), в период с 2000 по 2020 годы около 2 миллиардов людей будет инфицировано микобактериями туберкулеза (МБТ); при этом 200 миллионов человек заболеет и 35 миллионов погибнет [183]. Однако, на сегодняшний день ситуация по туберкулезу в России является достаточно стабильной, хотя продолжает оставаться серьезной проблемой для страны, Сибирского Федерального округа (СФО) и города Омска [109]. Глобальный нозоареал свидетельствует о наличии колоссального резервуара микобактериальной инфекции, что обуславливает широкую диссеминацию возбудителя в популяции и создает дополнительный риск инфицирования взрослых и детей [13, 69].

В 1993 году ВОЗ объявила туберкулез глобальной опасностью для человечества. Как высказался в 60-е годы XIX века президент Общества Киевских врачей Хьюббент: «Эпидемия – это логическое и неумолимое последствие уродливостей в человеческом обществе» [107]. Афоризм Хьюббента не утратил своего значения и в сегодняшней действительности. Неблагоприятная социально-экономическая ситуация, сложившаяся на территории бывшего Советского Союза в конце XX столетия, привела к ухудшению эпидемической ситуации. Отражением этого стал начавшийся с 1992 года в Российской Федерации рост заболеваемости туберкулезом, вплотную приблизивший страну к границе эпидемиологической опасности [96].

Окончание второго тысячелетия характеризовалось значительным ухудшением эпидемиологической обстановки по туберкулезу во всем мире,

зарегистрированным, по данным ВОЗ, в середине 80-х годов [178] и затронувшим не только слаборазвитые страны, но и большинство высокоразвитых стран [165, 180, 183, 197, 198].

По мнению ряда авторов [13, 159, 161], существенные изменения и различия распространенности туберкулеза и смертности от него в субъектах Российской Федерации (РФ) не только определялись снижением жизненного уровня населения, но и являлись следствием многофакторного воздействия на человека ухудшения социально-экономических условий жизни и уровня организации противотуберкулезной помощи [157].

Активная позиция общественности и властных структур выразилась в принятии соответствующих государственных программ по борьбе с туберкулезом. Это Федеральная целевая программа «Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России на 1998–2004 гг.», подпрограммы «Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России», Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2006–2011 гг.)». Наметившееся к началу нового века замедление роста показателей заболеваемости туберкулезом условно может расцениваться как стабилизация обстановки в стране, эпидемическая ситуация в которой в целом остается напряженной [6, 141].

Воздействие факторов среды является естественным для любого живого организма, включая и организм человека. Адаптационные механизмы, выработанные в процессе эволюции, позволяют ему поддерживать гомеостаз, но при определенном сочетании неблагоприятных факторов могут происходить перенапряжения и сбои в работе жизненно важных систем и органов, что приводит к нарушениям в состоянии здоровья [147]. Изменение экологии вносит существенные коррективы в оценки наших взаимоотношений с окружающей средой. Кроме токсических веществ, находящихся в воздухе, в воде, в продуктах питания, которые мы употребляем, изменяются генетические программы окружающих нас микроорганизмов [114, 136].

В исследовании В. Л. Сазыкина (2006), традиционный ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализ ситуации по туберкулезу в России был дополнен интегральной оценкой эпидемической ситуации, что в свою очередь обеспечило более высокий уровень информации, позволяющей получить обобщенное представление об эндемии туберкулеза в стране и в разных ее регионах. Эпидемически неблагополучные по туберкулезу регионы расположены в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах, а относительно благополучные – в Центральном, Северо-Западном и Приволжском округах [117, 118, 119].

1.2 Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей на современном этапе

Заболеваемость туберкулезом детей в Российской Федерации остается сравнительно высокой, составляя 16,4 случая на 100 000 детского населения [2]. По данным В. А. Аксеновой заболеваемость детского населения в 2009 году в РФ составила 15 случаев на 100 000 соответствующего контингента, в СФО – 30 случаев на 100 000. Эпидемиологические показатели по детскому туберкулезу последних лет отражают увеличение числа заболевших детей из групп повышенного риска, преимущественно дошкольного и младшего школьного возраста [6].

Сохраняющаяся смертность детей от туберкулеза в большинстве случаев приходится на первый год жизни и причина – туберкулезный менингит. Это обусловлено трудностями диагностики, так как первоначальные симптомы в 70 % случаев трактовались как острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), пневмония, другие инфекции. Туберкулинодиагностика в большинстве случаев давала отрицательные или сомнительные результаты, что также осложняло процесс постановки диагноза [4].

У детей младшего возраста столь важна вакцинация БЦЖ как метод профилактики тяжелых форм туберкулеза. Относительный риск заболевания

туберкулезом детей, вакцинированных БЦЖ, составил 0,06 %, не привитых вакциной БЦЖ – 0,2 %, что свидетельствует о защитной функции вакцины БЦЖ и меньшем риске заболеть туберкулезом по сравнению с детьми, не привитыми вакциной БЦЖ [2].

Отмечается рост числа детей с туберкулезом в фазе кальцинации процесса, что свидетельствует о поздней диагностике заболевания [5]. Своевременное выявление начальных проявлений туберкулезной инфекции, а также «малых» форм туберкулеза, остается приоритетной задачей для фтизиопедиатрии в настоящее время. Это является эффективным средством предупреждения осложненного и прогрессирующего течения заболевания [4, 16].

Согласно данным ВОЗ, благополучной эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в стране считается, если детское население от 1–14 лет инфицировано микобактериями туберкулеза не более чем в 1 % случаев, при этом с ежегодным приростом показателя не более 0,1 % [2, 5]. Россия крайне неблагополучная страна, так как инфицированность МБТ детей и подростков в возрасте от 1 до 15 лет в среднем составляет 20 %–25 % [4]. К 14 годам около 30 % детского населения (1 300 000 человек) становятся инфицированными МБТ по результатам туберкулиновых проб [8]. Число впервые инфицированных детей за последние десятилетия увеличилось более чем в 2 раза. Эти дети составляют более 2 % от всего детского населения [2, 4].

Оценка эпидемиологических показателей детского туберкулеза позволяет констатировать повышение заболеваемости в России за счет выявления больных детей из мигрирующего населения. Дети из семей «мигрантов», как правило, не получают профилактических прививок, им не проводится ежегодная туберкулинодиагностика, и лишь при появлении симптомов заболевания они впервые обращаются к врачу. Неблагоприятные социальные факторы при отсутствии профилактических мероприятий снижают сопротивляемость детского организма к туберкулезной инфекции, и дети заболевают тяжелыми распространенными формами туберкулеза [38].

Дети в возрасте 13–18 лет также являются группой риска по туберкулезу в связи с физиологическими особенностями, связанными с гормональной перестройкой организма, значительным усилением и дисгармоничностью процессов роста, расширением сферы общения и другими факторами, туберкулез в этом возрасте развивается чаще и протекает злокачественно, чем до 13-летнего возраста. Поэтому, проведение противотуберкулезных мероприятий среди подростков требует особого внимания. При обследовании подростков в общей лечебной сети недостаточна настороженность врачей по отношению к туберкулезу, что ведет к удлинению сроков диагностики и увеличивает эпидемиологическую опасность процесса для окружающих [80].

Таким образом, наличие огромного резервуара туберкулезной инфекции в России, в частности в СФО, ведет к неуклонному росту детей впервые инфицированных МБТ. Это напрямую связано с увеличением заболеваемости среди детского населения, что в свою очередь требует выделения основных факторов риска инфицирования МБТ у детей, в том числе и проживающих в сельской местности, так как это будет способствовать оптимизации мероприятий по профилактике туберкулезной инфекции в современных условиях для стабилизации эпидемиологической ситуации. Основные мероприятия деятельности педиатра и фтизиопедиатра по профилактике туберкулеза должны касаться работы с детьми из групп риска по туберкулезу, которая должна сводиться к предупреждению перехода инфицирования в заболевание.

1.3 Состояние здоровья детского населения в Российской Федерации, особенности иммунологического статуса детей

Увеличение заболеваемости детей вызвано не только истинным ростом распространенности многих заболеваний, но и улучшением выявления патологии за счет внедрения современных методов диагностики, а также развитием специализированной помощи детям [15, 26, 30, 160].

Экологические и информационные стрессы современного мегаполиса в значительной степени подрывают активный потенциал населяющих его жителей всех возрастных категорий [42]. Беременность, предшествующая рождению современных детей, проходит на фоне токсикозов и угрозы выкидыша, роды часто оперативные. Более половины детей на первом году жизни состоят на учете у невролога. Нарушения мышечного тонуса в грудном возрасте, возможно, вносят свой вклад в формирование многочисленных ортопедических нарушений современных детей. Обстоятельства раннего онтогенеза сказываются не только на снижении адаптивного потенциала растущего организма, а также и на его соматическом статусе [55, 58, 91, 136, 139].

Действие комплекса неблагоприятных факторов в антенатальном и постнатальном периодах, нарушение нейроиммунноэндокринной регуляции гомеостаза, генетическая предрасположенность приводят к развитию фонового вторичного иммунодефицитного состояния [4, 112, 114, 163]. В XXI веке отмечается рост аллергопатологии, соматических заболеваний, которые не могут не отразиться на иммунной системе растущего организма [82]. Особенно это проявляется у детей старшей возрастной группы и подростков, испытывающих физиологические изменения нейроэндокринной и иммунной систем [81, 108, 110].

В работе Н. В. Зарытовской, А. С. Каличкова (2002), выявлено в обследуемой группе 112 детей 11-летнего возраста, что лишь 2,8 % мальчиков и 2,9 % девочек имели 1-ю группу здоровья. При этом у 62,6 % мальчиков и 70,6 % девочек отмечены функциональные и морфологические нарушения; у 34,7 % мальчиков и 26,5 % девочек диагностированы хронические заболевания, требующие активного диспансерного наблюдения и реабилитационных мероприятий [58]. По мере обучения в школе увеличивается число детей, имеющих изменения в физическом развитии и системах адаптации, в том числе и иммунной. По данным ряда авторов, от 50 % до 77,2 % школьников заканчивают учебный день с признаками сильного утомления [58, 56, 81, 92, 112]. Незаконченность морфологического и функционального развития, незрелость регуляторных механизмов, целого ряда ферментных систем (прежде всего,

связанных с межклеточным обменом и тканевым дыханием), подвижность физиологических процессов, наряду с изменчивостью гомеостаза, высокая активность энергетического обмена, способствуют тому, что в этот период ребенок чрезвычайно остро реагирует на влияния среды [80]. Несмотря на то, что условия школы и сама учебная деятельность не являются экстремальными факторами, адаптация к ним в совокупности с влиянием неблагоприятных условий проживания может носить характер выраженной стрессовой реакции [42, 58, 76, 80, 156].

Таким образом, истинная адаптация современного несовершеннолетнего человека в русле магистральной эволюции требует от организма мобилизации на всех системных уровнях. Некоторые авторы насчитывают до двенадцати таких уровней, от субклеточного до ноосферного [145].

Согласно концепции современной патологической физиологии, многие заболевания рассматриваются с позиции клинической адаптации [130]. В то же время, все проявления адаптивных реакций в организме, согласно данным литературы [147], имеют в своей основе функциональное состояние высших вегетативных структур, обеспечивающих комплекс вегетовисцеральных проявлений в организме в норме и при патологии. Другим важным фрагментом в реализации адаптивных реакций является, согласно многочисленным данным, состояние структурно-функциональной организации клеточных мембран, в том числе и при патологии органов дыхания [80, 83].

Наличие сопутствующей патологии у детей ведет к ослаблению иммунных реакций, истощению адаптационных резервов и формированию группы часто болеющих детей (ЧБД). Актуальность проблемы бронхолегочных заболеваний у детей возрастает с каждым годом. В настоящее время положение осложняется как неблагоприятной экологической обстановкой, так и социально-экономическими трудностями [81]. Бронхиты являются наиболее распространенной формой бронхолегочной патологии у детей. Острые и рецидивирующие формы занимают основное место по частоте среди всей совокупности бронхитов, реже встречаются хронические [112]. Выше перечисленные обстоятельства обуславливают

учащение перехода бронхолегочных заболеваний в рецидивирующие и хронические, ухудшая качественные показатели здоровья детей. Необходимость дифференцированного подхода к выбору оптимального варианта лечебной тактики при затяжных и хронических заболеваниях бронхолегочной системы у детей во многом зависит от состояния иммунного статуса ребенка [36, 37, 47].

В общем виде иммунитет можно определить как способ защиты организма от всех антигенно-чужеродных веществ как эндогенной, так и экзогенной природы [35]. Знание о развитии иммунной системы обеспечивает понимание патогенеза определенных иммунодефицитов. Порядок, в котором различные звенья иммунной системы возникают в процессе эмбриогенеза, может быть связан с тем, когда определенные клетки появляются во время эволюции. Взаимоотношение иммунитета и инфекции определяют развитие очень многих заболеваний. Арсенал иммунной защиты от инфекции тоже довольно богат и разнообразен. Основными видами иммунной защиты являются – фагоцитоз, эндогенные антибиотики, комплемент, интерфероны, натуральные киллеры, Т-киллеры и антитела [1].

Наиболее примитивные иммунные системы основаны на антиген-неспецифических взаимодействиях, это системы естественного или врожденного иммунитета. Такие неспецифические механизмы включают специализированные клетки, например, макрофаги, и гуморальные факторы, такие как С-реактивный белок. Врожденный иммунный ответ не возрастает при повторном контакте с патогеном [37]. Антигенспецифический «адаптивный» иммунитет улучшает естественные иммунные механизмы, обеспечивая повышенную специфичность и способность более быстро и эффективно распознать патогены, с которыми организм ранее не сталкивался [176].

Генные перестройки создают иммунный барьер, обеспечивающий распознавание и ответ на практически любой чужеродный антиген [176]. Другой адаптивной способностью является иммунная память, обеспечивающая быструю пролиферацию лимфоцитов после повторного контакта с антигеном. Эта

пролиферация осуществляется путем клональной экспансии лимфоцитов, имеющих рецепторы к специфическому антигену [177].

В раннем возрасте наблюдается пониженная иммунологическая реактивность, что связано с недостаточным развитием лимфоидной ткани, пониженной способностью новорожденных к продукции иммунных глобулинов, отсутствием плазматических клеток, принимающих участие в продукции антител, а также пониженной способностью к защитно-воспалительной реакции [22]. По данным В. А. Доскина, Н. М. Мураенко (1997), недостаточность иммуноглобулина (IgA) в слизистой оболочке кишечника наряду с повышенной проницаемостью обуславливает в этот период высокую частоту пищевой аллергии. На втором году жизни сохраняется первичный характер иммунного ответа на многие антигены, что во многом предопределяет чувствительность детей к вирусным инфекциям [35].

Рецидивирующий характер эпизодов бронхообструкции в возрасте 1–3 лет может быть обусловлен со свойственным данному возрасту незавершенным фагоцитозом, недостаточностью IgA, отсутствием специфического иммунитета к вирусным и бактериальным агентам, а также подавлением фагоцитарной активности некоторыми микроорганизмами [92, 99, 106]. В условиях недостаточности фагоцитоза уничтожение вирусно-бактериальной флоры происходит через механизм клеточного иммунитета. Специфические Th1-хелперы при контакте с зараженными макрофагами продуцируют гамма-интерферон (ИФН- γ), который активирует синтез токсических метаболитов кислорода, и включает другие механизмы устранения микробов [113, 169, 183].

Впоследствии Э. Н. Симовьян и В. Б. Денисенко (2007) выявили, что прогрессирование иммуносупрессии ведет к возникновению полиорганной патологии, которая включает инфекционный, интоксикационный, лимфопролиферативный, центральный, гастроинтестинальный, кардиальный, артралгический синдромы, которые в большей степени выражены при микст-инфекции [122].

Возвращаясь к группе ЧБД, которая составляет по данным разных авторов, от 20 % до 65 % детской популяции, наблюдают максимальную заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ) в раннем возрасте [103, 153]. Сохраняется тенденция к росту числа аллергических заболеваний, обострение которых нередко провоцируется инфекционными агентами [11]. В основе рецидивирования острой респираторной инфекции (ОРИ) у детей лежат механизмы недостаточности каких-либо звеньев иммунитета, обусловленного конституциональными особенностями и генетической предрасположенностью к бронхолегочной патологии, с наличием, так называемых, мониторных аномалий иммунитета, на фоне которых постоянная стимуляция иммунной системы в результате частых заболеваний приводит к истощению ее резервов, а затем к развитию вторичных иммунодефицитных состояний или к гиперстимуляции патогенетически значимых механизмов развития аллергических процессов. Помимо этого, острые респираторные инфекции сенсibiliзируют организм к аллергенам вирусного и бактериального происхождения, вызывая усиление продукции антител IgE-класса, которые взаимодействуют с тучными клетками и базофилами с последующей секрецией медиаторов аллергии, результатом чего являются хронические заболевания ЛОР-органов и респираторного тракта [32].

Известно, что повышенная инфекционная заболеваемость служит главным клиническим проявлением всех форм иммунодефицитов [151, 153]. Формирование и становление иммунной системы являются результатом реализации генетической программы онтогенеза, для полноценного завершения которой необходима внешняя и внутренняя антигенная стимуляция, в этом аспекте, неизбежные ОРИ у детей, должны вести к иммунному тренингу [4, 140].

Результаты иммунологических исследований В. К. Котлукова и Л. Г. Кузьменко (2007), позволяют считать, что иммунная система у ЧБД без атопии и ЧБД с бронхолегочной дисплазией не имеет грубых дефектов, характерных для первичного иммунодефицита. Между тем, можно достоверно утверждать о наличии у таких детей приобретенного вторичного иммунодефицитного состояния, при котором наблюдается напряженность

процессов иммунного реагирования, нарушение межклеточной кооперации, дефицит резервных возможностей иммунокомпетентных клеток, причиной которых, в первую очередь, является длительное воздействие антигенной нагрузки (частые эпизоды ОРВИ) на ребенка [90].

На фоне роста заболеваемости туберкулезом у детей необходимо учитывать имеющиеся у них особенности иммунитета, высокую распространенность соматических болезней, и в связи с этим, усилить профилактическое направление в работе педиатров за счет расширения оздоровительных и превентивных мероприятий в детских учреждениях, направленных на снижение первичного инфицирования МБТ. Требования сегодняшнего дня – это формирование сети дошкольных учреждений, школ, содействующих укреплению здоровья обучающихся в них воспитанников, где помимо создания здоровьесберегающей среды, следует активно внедрять современные технологии улучшения здоровья детей. Только качественные исследования по изучению иммунного статуса детей, в том числе проживающих в селе, выявление факторов риска развития патологии, позволит создать современные технологии здоровьесбережения подрастающего поколения, в том числе и с учетом особенностей региона, в котором они будут внедряться, и с учетом среды проживания, города или села.

1.4 Факторы риска и особенности течения раннего периода первичной туберкулезной инфекции

Около 2 % всего детского населения нашей страны наблюдается в противотуберкулезных диспансерах в группах риска по заболеванию туберкулезом [108]. При этом основное положение в патогенезе туберкулеза основывается на признании его иммунозависимым заболеванием [130, 143, 168, 184, 186].

В природе имеется значительный резервуар туберкулезной инфекции. Несмотря на это, далеко не каждый заболевает туберкулезом. Факт проникновения микобактерий туберкулеза в организм, обозначаемый как

инфицирование МБТ, не равнозначен заболеванию туберкулезом [2]. Под влиянием иммунной системы человека МБТ могут изменять свои биологические свойства: прекращают размножаться, принимают шаровидную форму, в результате чего снижается их вирулентность [128]. В то же время МБТ полностью не элиминируются из организма, а постоянно видоизменяются, или персистируют, переходя из неактивной формы в активную, создавая при определенных условиях угрозу развития заболевания [103,111]. Такая угроза становится реальной под влиянием дополнительных факторов риска, приводящих к снижению иммунной защиты. Принято выделять эпидемиологические, медико-биологические и социальные факторы риска развития туберкулеза [5, 48, 57, 58, 96].

Более 100 лет назад А. Кальметт и его школа изучали возможность существования в организме человека первичной туберкулезной инфекции в скрытой форме и роль лимфатической системы при туберкулезе для теоретического обоснования вакцинации БЦЖ [61].

При инфицировании небольшим количеством микобактерий туберкулеза ослабленной вирулентности может возникнуть, при высокой резистентности организма, «латентный микробизм» без видимых клинических проявлений [107]. Скрытая инфекция представляет собой начальную форму взаимодействия возбудителя и макроорганизма и отражает широкую возможность их взаимного адаптационного приспособления [94].

В 1950 году М. Н. Соловьев в научной статье изложил анализ учения о носительстве здоровыми людьми болезнетворных микробов. А. И. Каграманов (1953) на основе изучения трупов детей раннего возраста создал учение о «латентном микробизме» как состоянии, при котором в тканях (преимущественно в лимфатических узлах) находят МБТ, а специфические морфологические изменения, характерные для туберкулезного воспаления, отсутствуют. В своем диссертационном исследовании автор сделал вывод, что инфицирование не означает заболевание туберкулезом [61]. До работы А. И. Каграманова выводы исследователей основывались преимущественно на макроскопических данных без

гистологического исследования материала и поэтому смешивались понятия «скрытый туберкулез» и «скрытая туберкулезная инфекция».

А. Н. Струков (1976) рассматривал бактериемию в период первичного инфицирования МБТ как облигатную фазу, хотя она имеет транзиторный характер и не приводит к генерализации. Ранний период первичной туберкулезной инфекции представляет собой частный случай общего явления, когда микроорганизм может присутствовать в организме клинически здорового человека [78]. Исход взаимодействия микобактерий туберкулеза и макроорганизма зависит от многих причин [24, 27, 47, 90, 91, 167, 171], хотя при первичном попадании МБТ в человеческий организм происходят изменения гомеостаза, характерные для туберкулезной инфекции, но клинически человек остается здоровым [101, 179, 185].

В. И. Пузик и А. Н. Струков (1958) подробно изучили параспецифические реакции, когда при бактериемии возникает специфическая сенсibilизация организма, выявляются тканевые изменения, по своей морфологической структуре не являющиеся специфическими [107, 111].

Проявления и характер РППТИ у детей различны, зависят от состояния организма и массивности инфекции. Инфекционный процесс может оборваться на этапе «латентного микробизма» и параспецифических изменений.

Метод использования туберкулиновых проб с целью диагностики, определения инфицированности и первичного инфицирования *Micobacterii tuberculosis* основан на определении измененной реактивности организма, предложен французом Mantou в 1909 году. РППТИ – это состояние, характеризующееся наличием впервые, независимо от вакцинации БЦЖ, положительных кожных реакций на туберкулин при отсутствии клинических и рентгенологических признаков активного туберкулезного процесса. Признано, что лица с виражом туберкулиновых проб контактировали с источником туберкулезной инфекции, в их организме присутствуют микобактерии туберкулеза, находящиеся в дремлющем состоянии, но способные реактивироваться и вызвать заболевание. Малочисленность подобной популяции,

снижение ее метаболической активности затрудняют ее обнаружение [144, 179, 197].

При встрече макроорганизма с МБТ первыми приходят на помощь наиболее филогенетически древние фагоциты-нейтрофилы, которые при туберкулезной инфекции имеют большое значение для образования морфологического субстрата-гранулемы, а именно казеоза [130].

До настоящего времени безальтернативным методом раннего выявления туберкулеза и групп риска по заболеванию туберкулезом у детей, как и сто лет назад, является массовая туберкулинодиагностика [49]. Данный тест относится к иммунологическим феноменам и является специфическим, однако в силу своей биологической природы (туберкулин является гаптеном) препарат не может сенсibilизировать организм. Поэтому большое значение при подозрении на туберкулез придается непосредственно результату реакции на пробу Манту и изменению характера туберкулиновой чувствительности при оценке проб в динамике [25, 171]. По этим данным можно косвенно судить об инфицированности организма МБТ. Об изменении состояния туберкулезной инфекции в организме говорит первичное инфицирование, а также оживление туберкулезной инфекции у ранее инфицированных, проявляющееся нарастанием туберкулиновых проб или появлением гиперергической чувствительности [28].

Ранний период первичной туберкулезной инфекцией протекает у большей части детей бессимптомно, без функциональных нарушений и локальных проявлений. Наблюдается только иммунная перестройка организма, которая характеризуется изменением чувствительности к туберкулину с отрицательной на положительную, или имеет место усиление ранее положительной реакции [21].

По данным исследования А. Ф. Мейснер, Е. С. Овсянкиной и Л. Б. Стахеева (2008), заболеваемость детей из групп риска, сформированных по результатам реакций на туберкулин, высокая, и свидетельствует о необходимости поиска объективных индикаторов (кроме туберкулинодиагностики и данных анамнеза) для выявления заболевания еще до постановки на учет в группу риска.

Практическая значимость химиотерапии скрытой туберкулезной инфекции требует дальнейшего изучения и доказательной базы.

Иммунная система у 90 % инфицированных лиц в состоянии на протяжении всей жизни подавлять и даже устранять МБТ. Однако эта способность утрачивается при подавлении иммунной системы в результате заболеваний или терапевтических вмешательств [127]. На характер кожной аллергии с туберкулином оказывают влияние и широко проводимая вакцинация, лечение специфическими антибиотиками и химиопрофилактика [62, 106].

Проблемы, связанные с различными аспектами первичных форм туберкулеза органов дыхания у детей, несмотря на многочисленные позитивные решения в направлении профилактики, диагностики, терапии и реабилитации, продолжают оставаться актуальными для фтизиатрии и педиатрии в целом [6, 22, 29, 109, 134]. Это обусловлено сохраняющейся высокой частотой и распространенностью патологии среди детей, несмотря на вакцинацию. Определение уровня инфицированности микобактериями туберкулеза детей имеет большое эпидемиологическое значение, так как характеризует резервуар туберкулезной инфекции и потенциальные возможности возникновения новых случаев заболевания [134]. Выявление туберкулезной инфекции на ранних этапах развития является эффективным средством предупреждения осложненного и прогрессирующего течения заболевания [20, 49, 71]. В современных условиях сохраняется актуальность изучения состояния иммунного ответа на туберкулезную инфекцию [105], а также остро стоит вопрос о раннем выявлении туберкулеза у детей и важности дифференцированного подхода к проведению профилактического лечения у детей из групп риска [164].

В литературе имеются неоднозначные сведения об инфицированности туберкулезом детей, что объясняется изучением разного контингента (только школьников или только детей из очагов туберкулезной инфекции), а также эпидемическими особенностями разных регионов, без выделения сельского населения [63, 64, 137].

По данным И. А. Сиренко, Н. М. Подопригора, О. Ю. Марченко (2006), частота специфических факторов риска заболевания туберкулезом у детей была следующей: контакт с больными туберкулезом – 44,7 %; вираж туберкулиновых реакций – 63,4 %; гиперергическая чувствительность к туберкулину – 23,6 %; отсутствие вакцинального знака после прививки БЦЖ – 21,1 %. Неспецифические факторы риска имели более 1/3 детей: сопутствующую патологию – 34,2 %; неблагоприятные социальные условия – 7,9 %. Более подробно по последнему фактору, согласно литературным данным, опасность инфицирования и заболевания туберкулезом детей определяется социальными факторами риска у источников туберкулезной инфекции. Такими факторами являются злоупотребление алкоголем и другие вредные привычки – в 42,5 %, тунеядство – в 40 %–45 %, неадекватное отношение к лечению – в 40 %–50 % случаев; а также, неудовлетворительные условия быта, плохие материальные условия, проживание в неполных и многодетных семьях [45].

Таким образом, одной из многочисленных групп риска по заболеванию туберкулезом в общей педиатрической практике являются дети, инфицированные МБТ, с наличием сопутствующей патологии. Самую большую группу составляют часто болеющие дети – 35,6 %, с патологией ЛОР-органов – 22,4 %, с бронхолегочной патологией – 16,4 % [110, 123].

По данным же других авторов, группы детей, включая часто болеющих детей и детей с врожденной патологией органов дыхания, относятся к группе невысокого риска [126]. Данное обстоятельство подтверждает априорное отнесение хронических неспецифических заболеваний легких к факторам риска по заболеванию туберкулезом органов дыхания.

В условиях ухудшающейся экологической ситуации иммунная система вовлекается в процесс адаптации к факторам окружающей среды, а инфицирование МБТ на этом фоне приводит к более существенным сдвигам [1, 67]. У инфицированных микобактериями туберкулеза детей, несмотря на отсутствие локальных проявлений туберкулезной инфекции, существуют изменения иммунокомпетентных клеток [39, 113, 138]. Это, в свою очередь,

приводит к снижению сопротивляемости организма к туберкулезной инфекции [14, 62, 138].

Исследование, проведенное Н. А. Грицовой (2005), свидетельствует о том, что у инфицированных МБТ детей отмечается преимущественно первичная степень иммунной недостаточности. Она наиболее выражена у жителей промышленного региона. У детей, проживающих в зоне экологического кризиса, чаще всего наблюдается гипосупрессорный вариант недостаточности клеточного звена иммунитета и синдром общей Т-лимфопении с нормальным иммунорегуляторным индексом (ИРИ). Суперинфекция, сопутствующие заболевания создают условия для прогрессирования вторичной иммунной недостаточности и развития выраженных форм заболевания [24, 47]. Аналогичных работ по изучению первичного инфицирования детей проживающих в сельской местности нет.

По данным Л. П. Санакоева, Н. П. Корюкина (2004), в последние годы среди клинических форм туберкулеза у детей преобладают малые и не осложненные формы. Они развиваются у большинства детей в период виража туберкулиновых реакций или в ближайшее время после него (59,5 %) [84]. Диагностика этих форм крайне затруднительна, так как на первый план выступают проявления не воспалительного характера [48, 88]. Поэтому своевременное выявление детей с этими формами туберкулеза в раннем периоде инфицирования является актуальной задачей [43]. Начальный этап инфицирования микобактериями туберкулеза у детей и подростков является ответственным периодом, который определяет дальнейшее течение туберкулезной инфекции. Особенно, значим, он у подростков, у которых в силу возрастных особенностей, обусловленных перестройкой основных регулирующих систем, отмечается снижение защитных сил организма.

Стандартные методы диагностики, позволяющие констатировать развитие активной туберкулезной инфекции у лиц с измененной туберкулиновой чувствительностью, на современном этапе вызывают определенные сложности [25]. А туберкулинодиагностика, в связи с ростом патологии, в том числе

аллергопатологии, уступает место в диагностике раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей [42, 152].

Таким образом, имея многочисленную группу риска по заболеванию туберкулезом в общей педиатрической сети, инфицированных МБТ детей с наличием сопутствующей патологией, необходимы дальнейшие пути улучшения качества не только профилактических мероприятий для предупреждения развития заболевания, но и оптимизации диагностики туберкулезной инфекции у этих пациентов, особенно когда мы оцениваем параспецифические реакции.

1.5 Иммунологические особенности латентной туберкулезной инфекции

В формировании того или иного варианта туберкулезной инфекции неоднократно доказывалась ведущая роль иммунной системы [56]. Специфическая инфекция практически всегда сопровождается изменениями в иммунной системе организма, что рассматривается как вторичная иммунная недостаточность, а тяжесть течения туберкулезной инфекции коррелирует с выраженностью тех или иных иммунологических сдвигов [70]. Иммунологическая реактивность во многом определяет особенности развития и исхода туберкулезной инфекции у ребенка [111].

Морфологический субстрат туберкулезной инфекции из-за своих незначительных размеров часто не определим существующими лучевыми методами диагностики, что делает проблему топической диагностики буквально неразрешимой [5, 71]. При этом единственным способом доказательства его наличия в организме является положительная кожная чувствительность к туберкулину [89,138], то есть инфицированность МБТ, что идентично понятию «латентный туберкулез». Сопоставление иммунологических показателей реактивности детей, находящихся в раннем периоде туберкулезной инфекции, и длительно инфицированных показало, что изменяются клеточные и гуморальные факторы иммунитета в обеих группах, а изменения носят однонаправленный характер [130].

У здоровых детей в периоде виража имеются особенности иммунобиологической реактивности в виде изменения функциональной активности нейтрофилов в отношении специфического и неспецифического объектов фагоцитирования [104]. Активация фагоцитов складывается из нескольких этапов, которые включают функциональную мобилизацию, реализацию всплеска функциональной активности и последующее истощение [148]. Реакция фагоцитоза у детей в РППТИ имеет незавершенный характер, антителообразование при туберкулезе выражено слабее, поэтому более эффективным механизмом защиты от МБТ является гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ). Она, будучи приспособительным механизмом, который обеспечивает саногенез, может давать со стороны различных органов и систем своеобразную симптоматику. Лимфоидное кольцо служит барьером, в котором задерживаются МБТ, следовательно, возможно развитие хронического специфического воспаления [9, 148].

В момент внедрения МБТ в организме происходят специфические изменения, характерные для туберкулезной инфекции. Происходит активация моноцитов – макрофагов. Поверхностные молекулы активированных макрофагов участвуют в клеточно-опосредованном иммунном ответе и притягивании других клеток в очаг инфекции. Важным механизмом бактерицидной функции моноцитов является респираторный взрыв, при котором образуется большое количество активных форм кислорода, оказывающих повреждающее действие на микробы посредством инициации цепной реакции перекисного окисления их мембранных липидов. Моноциты при туберкулезном воспалении становятся источником тканевых, в том числе легочных, макрофагов. Одновременно они синтезируют и высвобождают цитокины, участвующие в развитии иммунного воспаления. И, наконец, моноциты способны сами уничтожать клетки-мишени с помощью свободно-радикальных и лизосомальных механизмов, а также их комбинации. К циркулирующим фагоцитам, кроме моноцитов, относятся нейтрофильные гранулоциты. Они находятся в состоянии перманентного

раздражения, что приводит к частичному истощению их бактерицидного потенциала [148].

Между мононуклеарными фагоцитами и лимфоцитами существует двусторонняя взаимосвязь, основанная на их способности продуцировать цитокины. В частности, макрофаги, продуцируя и секретируя интерферон-гамма (IFN- γ), активируют Т-хелперы. Традиционное разделение Т-лимфоцитов на Т-хелперы (CD4+) и Т-киллеры (CD8+) не исчерпывает эффекторного «репертуара» Т-лимфоцитов: и те и другие функционально не однозначны. Th1-лимфоциты управляют стимуляцией макрофагов, Th2-лимфоциты руководят реакциями В-лимфоцитов за счет выделения интерлейкинов (IL-4, 5 и др.) [2]. Кроме того, продуцируя ингибиторные интерлейкины, Th1 и Th2 взаимно контролируют друг друга, оправдывая представления о Т-зависимой иммуносупрессии. В аллергии к МБТ главным образом задействованы Th1-лимфоциты, продуцирующие противовоспалительные цитокины IL-2, IFN- γ , TNF α и др. Т-клетки становятся активными, приобретая рецептор к трансферрину (CD71) [9].

В исследовании Т. Ю. Салиной, Т. Н. Морозовой (2009), было установлено достоверное повышение IFN- γ в сыворотке крови у больных активным туберкулезом легких ($185,9 \pm 49,7$ пг/мл), у здоровых ($13,7 \pm 6,3$ пг/мл; $p < 0,05$) [124]. Однако низкие значения IFN- γ и отсутствие его в сыворотке крови не исключают специфическую природу заболевания по данным одних авторов [44, 113, 128, 145], которые считают, что данные тесты обладают также высокой специфичностью для определения первичной туберкулезной инфекции. По мнению других авторов нарушения в иммунном статусе не регистрируются [103].

Таким образом, характерные для клинически выраженного туберкулеза в активных фазах сдвиги в иммунном профиле с одной стороны могут повторяться и у пациентов в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, отличаясь от них только количественно. С другой стороны, существенных нарушений в иммунном статусе детей в РППТИ может не выявляться. Противоречие литературных данных требует дальнейших исследований иммунологического

статуса детей в РППТИ с учетом сопутствующей патологии и уровня аллергизации детей, в том числе, проживающих в сельской местности.

1.6 Ранняя и своевременная диагностика туберкулеза у детей на современном этапе

Систематически проводимый комплекс противотуберкулезных мероприятий (вакцинация, химиопрофилактика, раннее выявление и лечение противотуберкулезными препаратами) и патоморфоз туберкулеза привели к изменениям клиники и течения туберкулезной инфекции. Преобладание в структуре малых форм, проявляющихся скудной рентгенологической симптоматикой, маскирующих под неспецифические заболевания детского возраста, требует дополнительных диагностических критериев.

Получение надежного инструмента для выявления и диагностики туберкулезной инфекции у детей является важнейшей задачей. Существующая туберкулинодиагностика ограничена в своих возможностях, поскольку: обладает низкой специфичностью у вакцинированных детей, с ее помощью нельзя отличить поствакцинальную и инфекционную аллергию, причем поствакцинальная аллергия может сохраняться после прививки БЦЖ в течение 10 и более лет [77, 177, 195]; нельзя отличить активную туберкулезную инфекцию от перенесенного в прошлом инфицирования или локального туберкулезного процесса, положительная реакция сохраняется многие годы [74, 181].

Результаты исследований указывают на то, что при инфицировании заболевание развивается в течение первых 2 лет у 5 % инфицированных, у остальных микобактерии переходят в стадию персистирования и сохраняются в организме в течение десятков лет [20, 152, 159, 180].

По данным М. Ф. Губкиной (2004) гиперергическая реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л встречается у 10,8 % пациентов с нетуберкулезными заболеваниями. В исследовании И. К. Кузьминой (2009) выявлены параспецифические гиперергические реакции на туберкулин в 8,2 % случаев.

Исследователи, оценивая уровень противотуберкулезных антител (ПТАТ), приходят к выводу, что уровень антител к антигенам отражает степень активности заболевания туберкулезом [9, 15, 148]. По данным исследований Л. В. Поддубной и В. В. Романова (2006), установлены статистически значимые различия среднего уровня ПТАТ у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции в зависимости от эпидемиологических условий в их семье. У детей, больных туберкулезом, и у детей с виражом туберкулиновых проб, но проживающих в условиях тесного семейного контакта с больными туберкулезом, в содержании ПТАТ различий не выявлено ($1,3 \pm 0,009$ и $1,2 \pm 0,007$ соответственно). Уровень ПТАТ оценивали по индексу позитивности, который представляет собой отношение оптической плотности продукта реакции в лунках к значению оптической плотности, выше которой исследуемые образцы считаются положительными. Следовательно, у детей в РППТИ определялась «скрытая» активность туберкулезной инфекции, которая может быть причиной развития выраженных патоморфологических специфических изменений, еще не сопровождающихся видимыми клинико-рентгенологическими изменениями, подтверждающими заболевание туберкулезом. Таким образом, определение суммарного уровня антител к антигенам МБТ позволяет установить скрытую активность туберкулезной инфекции у детей, сформировать группы высокого риска по заболеванию туберкулезом, отобрать лиц для превентивного лечения, а также имеет диагностическое значение в диагностике малых форм туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей [99].

МБТ кодирует около 4000 белков и меняет профиль генов, экспрессируемых для адаптации к окружающей среде, на разных стадиях инфекционного процесса [189]. Наиболее полно описаны антигены (ESAT-6 и CFP-10), пригодные для использования в диагностических целях, которые кодируются в зоне дифференцировки МБТ (RD1) и являются ответственными за их размножение [176, 191]. Реакция Т-лимфоцитов на эти белки высокочувствительная и специфичная у больных туберкулезом. Это нашло применение в измерении продукции γ -интерферона, продуцируемого Т-

лимфоцитами в ответ на стимуляцию специфическим антигеном, в системах Quanti FERON и TB-Gold [184, 196].

Новые подходы к диагностике латентного и активного туберкулеза основаны именно на определении количества (частоты) клеток, продуцирующих ИФН- γ (тест T-SPOT), и/или количества ИФН- γ , продуцируемого клетками периферической крови после их стимуляции *in vitro* антигенами МБТ (Quantiferon Gold или QFT) [189,193], при постановке реакции рекомендуется короткое время экспозиции 16–24 часа, поэтому тест, в основном, используется как скрининговый при отборе для более детального обследования на туберкулез, что не исключает получения ложноотрицательных результатов. В отечественной практике данные тесты широко не используются [85]. В качестве митогена в данных тестах используются 2 антигена early secreted antigenic target, culture filtrate protein (ESAT-6, CFP-10), которые отсутствуют в МБТ бычьего штамма (*M. bovis*) B6G [167]. Как показывают обобщенные аналитические данные последних лет, эти тесты, называемые также IGRA (Interferon-gamma release assay), обладают высокой специфичностью у вакцинированных лиц, где частота отрицательных реакций достигает 99%, и довольно низкой чувствительностью, до 78% - у больных туберкулезом [193]. Показатели чувствительности при активном туберкулезе у детей, по данным В. Kampmann и др. (2009), следующие: QFT – 80 %, T-SPOT, TB – 58 %. По их мнению, данные тесты не идентифицируют заболевания у значительной части детей (так как не исключают положительные результаты у инфицированных МБТ, без признаков локального специфического процесса) (Т. Doherty и др., 2009). В двух исследованиях с наблюдением в течение от одного до двух лет спонтанную реверсию IGRA выявляли в 24–28 % случаев [181, 187]. Большинство исследователей, отмечают следующие преимущества метода индукции (специфическим митогеном) ИФН- γ в образцах цельной крови с использованием специфических антигенов перед традиционным кожным туберкулиновым тестом: метод не связан с введением биологического материала в организм ребенка и не приводит к дополнительной сенсibilизации; тест может проводиться в короткие промежутки времени; является существенно более

объективным в методическом отношении. Несмотря на достоинства этого теста, он оказался дорогостоящим, инвазивным, требующим специального дорогостоящего оснащения и квалифицированного персонала для его проведения [44, 178].

В фундаментальных трудах Л. А. Митинской (2004), В. А. Фирсовой (1978), работе С. Н. Ефремовой, И. Ф. Довгалюк, Н. А. Сахаровой (2007), использовались специфические иммунологические тесты, позволяющие исключать или подтверждать скрытую активность туберкулезной инфекции (реакция непрямой гемагглютинации (РНГА), реакция бластной трансформации лимфоцитов с очищенным белковым дериватом туберкулина, модификации Линниковой (purified protein derivative-PPD) (РБТЛ с ППД), ИФА, уровень IL-8), довольно трудоемкие, требующие большого количества крови [48, 98].

По мнению Т. А. Севастьяновой (1994), метод хемилюминесценции лейкоцитов (ХЛ) действенен только при локальном туберкулезе. Исследования О. Ю. Карповой (2007) не подтвердили активности специфического процесса у туберкулиноположительных детей по оценке уровня секреторного иммуноглобулина А в слюне [52].

В работе Л. В. Лебедевой и М. П. Грачевой (2009) использование нитрасинего тетразолиевого теста (НСТ-теста) при индуцировании реакции лейкоцитов крови специфическими антигенами подтверждает туберкулезную этиологию локальных (малых) форм, параспецифических проявлений туберкулеза [61]. По данным этих исследователей, в норме у детей спонтанная НСТ-реакция равна 93 оптическим единицам (о. е.), НСТ с туберкулином – 106 о. е., НСТ с БЦЖ в разведении 1:10 – 113 о. е., НСТ с БЦЖ в разведении 1:100 – 123 о. е. Установлено, что при туберкулезе у детей определяется более высокий уровень спонтанной реакции в НСТ-тесте (150–300 о. е.). Следует отметить, что отрицательный НСТ-тест имел место в основном у детей со своевременно выявленным виражом туберкулиновых проб, когда интервал между отрицательной и впервые положительной реакцией на пробу Манту с 2 ТЕ не превышал одного года [61].

По данным исследования М. А. Плехановой (2005), установлен высокий уровень корреляционной зависимости между пробой Манту с 2ТЕ ППД-Л и индексом стимуляции в модифицированной РБТЛ на ППД-Л ($r = 0,71$ по Спирмену и $r = 0,91$ – коэффициент знаковой корреляции, $p < 0,001$). Была установлена высокая специфичность (97 %) и чувствительность метода (97,8 %) при проведении модифицированной реакции бластной трансформации лимфоцитов на туберкулин. Критерием не инфицированности микобактериями туберкулеза у детей считалось значение индекса стимуляции лимфоцитов в мРБТЛ в пределах 1,1–3,1. Детей с положительной реакцией Манту с 2ТЕ ППД-Л и индексом стимуляции более 3,2 (3,3–12,1), по результатам исследования М. А. Плехановой, следует расценивать как истинно инфицированных микобактериями туберкулеза. Недостатками этого метода является его стоимость и инвазивность.

Одним из направлений оптимизации диагностики туберкулезной инфекции является использование антигенов специфических для *Mycobacterium tuberculosis* [166, 175, 193]. Впервые в Российской Федерации и в мировой практике разработан препарат Диаскинтест. Препарат на базе двух рекомбинантных белков ESAT-6/CFP-10, предназначенный для постановки внутрикожной пробы в интересах оптимизации диагностики туберкулеза, оценки активности процесса, дифференциальной диагностики туберкулеза, наблюдения за эффективностью лечения в комплексе с другими методами, практическое применение которого начато с 2010 года [20, 33, 51, 85].

Таким образом, исследования иммунологических показателей при туберкулезном процессе, а также в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции имеют большое значение для решения вопроса о тактике лечения и выбора направления воздействий. В современных условиях их можно рассматривать как перспективное направление во фтизиатрии, в тоже время требуется проведение дальнейших исследований с целью определения информативности предлагаемых тестов.

1.7 Резюме к литературному обзору

Анализ литературных данных позволяет констатировать, что напряженность эпидемиологической ситуации по туберкулезу сохраняется, несмотря на стабилизацию отдельных показателей. При этом исследования, отражающие особенности развития эпидемиологической ситуации по туберкулезу в сельской местности, отсутствуют.

Отмечается увеличение количества детей, относящихся к потенциальным группам риска по туберкулезу. Однако изучение и учет дополнительных факторов риска инфицирования МБТ и развития туберкулеза у детей, проживающих в селе, не проводилось.

Увеличение числа детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции и расширение диагностических мероприятий в современных условиях требует дальнейшего изучения основных клинико-иммунологических аспектов РППТИ и оптимизации раннего выявления туберкулеза у детей, в том числе, проживающих в сельской местности.

До настоящего времени в доступных литературных источниках практически отсутствуют публикации по проблеме инфицирования МБТ и туберкулеза у детей, проживающих в селе. Поэтому изучение вопросов оптимизации ранней диагностики первичного инфицирования МБТ у детей, выделение и оценка факторов, влияющих на эпидемиологический процесс, именно в условиях села, представляется чрезвычайно актуальными.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Выявление эпидемиологических аспектов, социальных, санитарно-гигиенических факторов риска развития раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей

2.1.1 Сравнительный анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу с выделением показателей, определяющих уровень инфицированности и заболеваемости детей

Проведена оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу на территории Омской области и города Омска за период с 1989 по 2012 год. В результате Любинский муниципальный район Омской области признан типичным районом, имеющим средние рейтинговые показатели, и выбран в качестве территории для проведения настоящего исследования. Рассматривался риск возможного влияния отдельных показателей на развитие инфицирования и заболевания туберкулезом детей и подростков. Для анализа использовались ежегодные отчетные статистические формы № 8 и № 33.

Ежегодные сведения о результатах туберкулинодиагностики и дообследовании детей в противотуберкулезных диспансерах (ПТД) собирались из отчетов лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) в соответствии с формой, утвержденной приказом Департамента здравоохранения и городского центра Госсанэпиднадзора г. Омска от 30.05.97 г. № 222/11.

Для характеристики эпидемического процесса туберкулеза в целом у населения и у детей применялись следующие показатели:

1. Заболеваемость (термин ВОЗ – «incidence») – число впервые зарегистрированных в текущем году случаев активных форм туберкулеза на 100 тысяч населения. Отражает интенсивность эпидемического процесса, а также уровень выявления больных лечебно-профилактическими учреждениями. Представляет контингент больных I группы диспансерного учета.

2. Распространенность (термин ВОЗ – «prevelence») – количество зарегистрированных случаев туберкулеза всех форм (количество накопленных случаев) на конец отчетного года на 100 тысяч населения. Отражает распространенность туберкулеза среди населения и представляет контингенты больных I, II, III групп диспансерного учета. Уровень распространенности зависит от качества медицинской помощи, тяжести течения, социального благополучия, лекарственной устойчивости МБТ.

3. Доля фиброзно-кавернозного туберкулеза (ФКТ) среди впервые выявленных больных, составляющая основное «бациллярное ядро», которое представляет собой наиболее эпидемиологически опасную группу больных туберкулезом, за которой проводится двойное наблюдение со стороны фтизиатров ПТД и эпидемиологического отдела Центрального Государственного санитарного эпидемиологического надзора (ЦГСЭН). Показатель зависит от качества медицинской помощи, лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), тяжести клинического течения туберкулеза.

4. Смертность от туберкулеза – (термин ВОЗ – «mortality») количество умерших от активных форм туберкулеза в текущем году на 100 тысяч населения. Отражает уровень социального неблагополучия, недоступность медицинской помощи или ее неэффективность; тяжесть течения.

5. Первичное инфицирование микобактериями туберкулеза (термин ВОЗ – «infected with МБТ») – представляет собой удельный вес ежегодно впервые инфицированных МБТ детей, бывших ранее туберкулинонегативными («вираж»), является одним из самых информативных показателей эпидемиологической ситуации, используемых во всем мире. Показатель зависит не только от размеров истинного резервуара туберкулезной инфекции, но и качества постановки, интерпретации проб Манту с 2 ТЕ ППД-Л, качества дообследования в ПТД. Соответствует ежегодному количеству взятых на учет детей для наблюдения в VIA группе диспансерного учета. Выражается в процентах от числа обследованных.

6. Инфицированность МБТ – количество лиц с диагнозом инфицирование МБТ (впервые инфицированные МБТ и ранее инфицированные МБТ). Показатель дополнительно отражает распространенность инфекции, эффективность противотуберкулезных мероприятий, химиопрофилактики.

Для выполнения задач исследования было необходимо выбрать типичный район области. По средним ранговым показателям таким районом признан сельский муниципальный район Омской области – Любинский (табл. 2.1). По результатам ранжирования эпидемиологической ситуации по туберкулезу и эффективности противотуберкулезной работы в динамике 2007, 2008, 2009, 2010 гг. данный район не имел тенденции к улучшению эпидемиологической обстановки и был перемещен с 8-го на 12-е ранговое место.

Таблица 2.1 – Ранжирование муниципальных районов Омской области по основным эпидемиологическим показателям по туберкулезу в 2010 году (форма 8)

Районы	ЗО	Р	ЗД	Р	ЗП	Р	С	Р	Распр-ть	Р	ФКТ	Р	Общ. ранг	Итог. ранг
Азовский	50,5	3	0	1	0	1	12,6	12	168,2	2	16,6	1	42	2
Большереч-ий	126,7	21	40,5	13	0	1	6,3	4	364,2	10	57,2	11	85	9
Большеук-ий	152,5	29	75,7	21	0	1	46,9	31	563	28	118	30	185	28
Горьковский	150,3	27	54,8	16	186,9	12	21,5	21	399,4	15	111,8	27	187	29
Знаменский	90,8	8	41,9	14	0	1	37,8	30	386	13	98,7	25	123	18
Исилькульский	132,2	23	22,7	8	0	1	17,3	16	585	30	117,1	29	148	24
Калачинский	127	22	14,4	4	54,2	4	29,5	27	489,9	25	72,8	18	145	23
Колосовский	144,9	26	124,1	23	0	1	6,9	5	379,4	12	90	23	121	17
Кормиловский	180,1	31	92,2	22	0	1	26,8	25	444,5	19	72,7	17	170	27
Крутинский	140,1	25	0	1	0	1	0	1	477,3	21	47	9	72	5
Любинский	103,6	10	38,1	12	107,8	10	18,8	18	329,7	8	44,7	7	82	8
Марьяновский	113,1	1	0	3	82,9	7	25,5	23	434,3	17	80	20	134	21
Москаленский	96,3	9	14,3	9	63,6	5	12,4	11	422,5	9	62	14	73	6
Муромцевский	76,2	7	27	19	98,5	9	12	9	348,9	29	32,3	4	69	4
Называевский	118,9	20	61,9	20	0	1	3,6	2	527,7	31	65,2	15	112	15
Нижеомский	219,3	32	64,7	1	0	1	11	7	608,6	22	131,8	31	155	25

Продолжение таблицы 2.1

Районы	ЗО	Р	ЗД	Р	ЗП	Р	С	Р	Распр-ть	Р	ФКТ	Р	Общ. ранг	Итог. ранг
Нововаршский	110	14	0	1	172,3	11	11,4	8	478	16	87,3	22	123	18
Одесский	110,4	15	0	1	0	1	22,1	22	402,8	16	60,7	13	107	14
Оконешнский	48,9	2	0	5	0	1	30,6	28	299,7	7	92	24	77	7
Омский	105,7	12	19,7	1	29,6	3	21,3	20	292,4	6	31,9	3	89	10
Павлоградский	29,6	1	0	1	0	1	4,9	3	113,6	1	19,8	2	42	3
Полтавский	58,8	4	22,2	7	0	1	12,6	13	256,3	3	46,3	8	39	1
Русско-Полянский	67,9	5	0	1	0	1	13,6	14	262,7	4	77,3	19	82	8
Саргатский	105,5	11	57,2	17	0	1	18,3	17	486,2	24	105,6	26	124	19
Седельник-кий	68,4	6	0	1	0	1	25,7	24	538,8	27	60,1	12	112	15
Таврический	136,3	24	57,6	18	0	1	29,2	26	370	11	87,2	21	140	22
Тарский	111,7	16	53,5	15	0	1	8,4	6	284,5	5	38	6	94	12
Тевризский	107,7	13	0	2	0	2	12	10	514,5	26	114,3	28	128	20
Тюкалинский	114,2	19	21,1	6	0	2	20,8	19	481,2	23	48,7	10	100	13
Усть-Ишимский	157,9	30	36,1	11	0	2	34,3	29	816,8	32	207	32	164	26
Черлакский	151,7	28	31,9	10	66,4	6	0	1	452,4	20	67,2	16	114	16
Щербакульский	112	17	0	2	84,2	8	16,6	15	398,1	14	33,1	5	90	11
Ср. районный	113,7		28,6		34,5		17,2		402,7		67,6	67,6		

Примечание: ЗО – заболеваемость общая, ЗД – заболеваемость детская, ЗП – заболеваемость подростковая, С – смертность, ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез, Р – ранговое место.

Район сельскохозяйственного направления, протяженностью около 100 км, количество проживающего населения 41719, из которых 6907 детей и 1840 подростков. В районе 31 сельская администрация. На территории района расположены крупные промышленные предприятия: молочно-консервный завод, птицефабрика, завод пива и кондитерских изделий, хлебокомбинат, Драгунский и Алексеевский психоневрологические комбинаты и др. Через территорию района проходит железная дорога федерального значения, а также две автомагистрали – Тарская и Тюкалинская. Имеются центральный железнодорожный и автобусный вокзалы, наличие которых влияет на миграционные процессы в районе.

Дополнительно при оценке риска развития туберкулеза у детей и подростков рассчитывали оценочный риск (табл. 2.2) заболевания среди пациентов подверженных и неподверженных фактору [197], представляющий интерес (контакт с больным туберкулезом).

Таблица 2.2 – Расчет риска развития инфицирования (заболевания туберкулезом)

Подверженность фактору			
Заболевание, представляющее интерес	Да	Нет	Итого
Да	a	b	a + b
Нет	c	d	c + d
Итого	a + c	b + d	n = a + b + c + d

Примечания: a – количество детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (или заболевших), проживающих в очаге туберкулеза;

c – количество детей, которые проживали в очаге туберкулезной инфекции, не были в РППТИ (или не заболели).

b – количество детей в РППТИ (или заболевших), проживающих вне очага;

d – количество здоровых детей проживающих вне очага;

(a + c) – общее количество детей, проживающих в очаге туберкулеза;

(b + d) – общее количество детей, проживающих вне туберкулезного очага.

Оценочный риск инфицирования (заболевания) в подверженной группе:

$$\text{Риск} = a/(a + c)$$

Оценочный риск инфицирования (заболевания) в неподверженной группе:

$$\text{Риск} = b/(b + d)$$

2.1.2 Выявление факторов риска развития раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей

Выявлялись факторы риска по развитию первичного инфицирования микобактериями туберкулеза детей, проживающих в Любинском районе Омской области. Проведено простое сравнительное исследование по методу «случай-контроль». Общее количество детей, участвовавших в исследовании, было 538 человек. Обязательным критерием для участия в исследовании являлось наличие

информированного согласия родителей или законных представителей ребенка. Основную группу составили 269 детей, находившихся в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (РППТИ) и состоявших на диспансерном учете у районного фтизиатра согласно приказу № 109 МЗ РФ по VIA группе учета в 2008–2010 гг. Группу сравнения составили 269 не инфицированных МБТ детей, на момент исследования не подлежащих учету у фтизиатра (табл. 2.3 и 2.4).

Таблица 2.3 – Распределение детей в группах сравнения по возрасту

Возраст	Сравниваемые группы			
	Дети в РППТИ		Не инфицированные МБТ	
	n = 269	%	n = 269	%
1–3года	16	5,9	16	5,9
4–6лет	154	57,1	154	57,1
7–11лет	64	23,8	64	23,8
12–14лет	24	8,9	24	8,9
15–18лет	11	4	11	4
Всего	269	100	269	100

Таблица 2.4 – Распределение детей в группах сравнения по полу

Группы	мальчики	%	девочки	%
Дети в РППТИ	149	55,4	120	44,6
Не инфицированные МБТ	122	44,9	147	54,6

Как следует из таблицы 2.3, среди детей, находящихся в РППТИ, преобладали дети дошкольного возраста 57,1 %. Достоверных различий в группах сравнения по полу и возрасту (см. табл. 2.3 и 2.4) не выявлено ($\chi^2 = 5,633$; $p = 0,173$). Таким образом, группы наблюдения были репрезентативны и являлись сопоставимыми по полу и возрасту обследованных детей.

С целью выявления факторов риска развития РППТИ использовали следующие методы обследования:

1. Эпидемиологический: учитывался контакт с больным туберкулезом

(семейный, бытовой, продолжительность контакта, наблюдение или отсутствие наблюдения по контакту и проведение профилактических мероприятий); оценка эффективности вакцинации (критериями эффективности являлись оценка результатов туберкулинодиагностики в год, свидетельствующая о сформированном поствакцинальном иммунитете и сформированном рубце на месте введения вакцины; при отсутствии рубца и отрицательном результате пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л вакцинация считалась неэффективной, при положительной пробе Манту и наличии рубца 4–10 мм – эффективной, при других вариантах малоэффективной).

2. Социальный: изучался социальный портрет семьи. Семьи были разделены по социальному статусу на социально-сохранные, социально-дезадаптированные, социопатические. К социально-сохранным были отнесены полные семьи, имевшие постоянный доход, в том числе не ниже прожиточного минимума на каждого члена семьи, с количеством детей в семье не более двух; к социально-дезадаптированным – неполные семьи, семьи с низким достатком, многодетные семьи, семьи мигрантов и беженцев; к социопатическим – семьи, где родители страдали алкоголизмом, наркоманией или члены семьи находились в местах лишения свободы.

3. Клинический: анамнестические данные, оценка группы здоровья согласно приложению № 2, утвержденному Приказом Минздрава России № 621 от 30.12.2003 г.

4. Туберкулинодиагностика: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, оценка результатов которой проводилась согласно приложению № 4 к Приказу МЗ РФ № 109 «Инструкция по применению туберкулиновых проб» от 21.03.03 г. [105].

2.1.3 Изучение клинических, иммунологических особенностей раннего периода первичной туберкулезной инфекции

Были изучены клинико-иммунологические особенности течения раннего периода первичной туберкулезной инфекции в двух группах детей, состоявших на

диспансерном учете по РППТИ (основная группа; n = 269) и не инфицированных МБТ (группа сравнения; n = 269).

Для выявления клинических особенностей РППТИ у детей, проживающих в селе, проводилась комплексная оценка состояния здоровья детей в группах сравнения. Обследование включало:

1. Данные соматического развития ребенка из учетной формы №112/у.
2. Анкетирование родителей ребенка с целью уточнения анамнеза и выявления жалоб.
3. Углубленный медицинский осмотр.
4. Изучение показателей морфофункционального развития ребенка: длина, масса тела.
5. Оценку уровня острой респираторной заболеваемости по обращаемости детей в районную поликлинику в течение года.
6. Клиническое лабораторное исследование, которое проводилось в период диспансеризации здоровой группы детей и при взятии на диспансерный учет детей в РППТИ, и включало, клинический анализ крови, выполняемый по стандартной методике. Определяли следующие показатели: уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и их процентное содержание (лейкоцитарная формула), скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

7. Иммунологическое лабораторное исследование включало: иммунофенотипирование лимфоцитов с помощью моноклональных антител к молекулам CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, а также к дифференцировочным антигенам CD5+, к маркерам активации CD25+, HLA-DR+ и адгезии CD50+, проапоптотическим молекулам CD95+, определение рецепторов к липополисахаридам на мембранах моноцитов CD14+. Для изучения гуморального звена иммунитета выявляли концентрацию сывороточных иммуноглобулинов. Определяли концентрацию основных цитокинов: интерлейкина-1beta (IL-1 β), IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, интерферона-гамма (IFN- γ), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α); количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Иммунологическое обследование проводили в иммунологической лаборатории

городского детского центра клинической иммунологии и аллергологии г. Омска под руководством Л. И. Веремеевич. Исследование включало: определение уровня иммуноглобулинов (Ig) G, A, M (по методу Manchini и др., 1970) в сыворотке крови; определение функциональной активности Т-лимфоцитов в РБТЛ по спонтанному синтезу и при стимуляции ФГА по E. Vloemense и др. (1989). Показатели иммунного статуса в норме для детей дошкольного возраста по данным лаборатории клинической иммунологии ДКБ-2 г. Омска, 2003 г.: лейкоциты, г/л – 3,9–10,1; лимфоциты – 29–61%, абс. – 1,44–4,78; РБТЛ, имп/мин: спонтанный синтез – 107–221, с ФГА – 12900–15060; Ig, г/л: IgG – 6,00–12,2; IgA – 0,19–1,88; IgM – 0,47–2,38; IgE, МЕ/мл – до 90; НСТ: спонт. 6 %–26 %, СЦК спонт. 6–32 ед., коэфф. прироста 3,2–10; ФАЛ 45 %–80 %.

Определение уровня специфического клеточного ответа в модифицированной РБТЛ на туберкулин (аллерген туберкулезный очищенный сухой, сертификат № 000718, паспорт серия 153, контрольный № ОБТК 526, соответствует требованиям ФС 42–3302–96, далее читать как ППД–Л), которое проводили до взятия на учет для решения дальнейшей тактики наблюдения и лечения взятых на диспансерный учет детей. Постановку РБТЛ проводили по E. Vloemense и др. (1989) в модификации кандидата биологических наук Пацула Ю. И., с использованием микрокультур цельной крови с ФГА и ППД–Л без выделения лимфоцитов. При этом важно, что используется малый объем крови (200 мкл), нет селективной потери Т-лимфоцитов и других клеток крови. Данная реакция отличалась от общепринятых методов, поэтому приводим описание модифицированной РБТЛ на ППД–Л. Гепаринизированную кровь (25 ЕД гепарина на 1 мл крови) культивировали в круглодонных иммунологических планшетах, в полной ростовой среде (ПРС) (среда 199, содержащая 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, L-глутамин (2 мМ), NEPES (10 мМ), гентамицина сульфат 50 мкг/мл) – контрольные образцы крови. Опытные образцы крови (0,01 мл) культивировали в ПРС, содержащей ФГА (0,06 мл) и ППД–Л (0,06 мл) в 6 разведениях (50; 25; 12,5; 6,25; 3,1; 1,55 мкг/мл) в течение 120 часов. За 18 часов до окончания культивирования в культуры клеток

(контрольную и опытную) вносили по 1 мкСi ^3H -тимидина. По окончании культивирования клетки крови собирали полуавтоматическим сборщиком клеток на стекловолоконные фильтры и высушивали. Подсчет радиоактивности в имп/мин проводили в сцинтилляционной жидкости с помощью «Beta-2» камеры. Оценку уровня специфического клеточного ответа проводили по определению индекса стимуляции.

8. Туберкулинодиагностика: оценка чувствительности к туберкулину по результатам пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л проводилась согласно приложению № 4 к Приказу МЗ РФ от 21.03.03г. № 109 [105] у не инфицированных МБТ детей по результатам ежегодной туберкулинодиагностики, у наблюдающихся в противотуберкулезном учреждении детей при взятии на учет и через 6 и 12 месяцев наблюдения.

9. Лучевые методы обследования: оценка результатов рентгенографии, простой томографии, компьютерной томографии органов грудной полости и ультразвуковое обследование органов брюшной полости, которое проводилось при взятии на учет в ПТД и при снятии с учета (по показаниям).

2.1.4 Выявление факторов риска развития раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции

С целью изучения дополнительных факторов риска первичного инфицирования МБТ, было проведено изучение 52 семей, составляющих очаги туберкулезной инфекции, в которых проживало 102 ребенка. Исследование проводилось в период с 01.05.2010 по 01.09.2010 гг.

Критериями включения в исследовательскую группу были: 1) наличие в семье больного туберкулезом; 2) наличие в семье ребенка или детей; 3) наличие информированного согласия родителей и всех совершеннолетних членов семей на участие в исследовании.

Все семьи, включенные в исследование, были разделены на подгруппы в

зависимости от социального статуса. Распределение детей по группам наблюдения представлено в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Распределение детей по группам наблюдения

Группы наблюдения	Кол-во семей, n	Кол-во детей, n
1-я группа, социально-сохранные очаги туберкулезной инфекции	13	21
2-я группа, социально-дезадаптированные очаги туберкулезной инфекции	15	25
3-я группа, социопатические очаги туберкулезной инфекции	24	56
Всего	52	102

С целью выявления факторов риска развития РППТИ у детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, использовали следующие методы исследования:

1. Эпидемиологические: оценка характера контакта с больным туберкулезом и оценка эффективности вакцинации против туберкулеза.
2. Социальные: анкетирование, изучение социального портрета семьи.
3. Клинические: изучение состояния здоровья детей согласно приложению № 2, утвержденному Приказом МЗ РФ № 621 от 30.12.2003 г.
4. Лучевые методы исследования: оценка результатов рентгенографии органов грудной клетки, линейной томографии, компьютерной томографии, ультразвукового исследования органов брюшной полости.
5. Туберкулинодиагностика: оценка чувствительности к туберкулину по результатам пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л для здоровых детей по результатам ежегодной туберкулинодиагностики, для детей, наблюдающихся, в противотуберкулезном учреждении, при взятии на учет с последующим контролем 1 раз в 6 месяцев.
6. Бактериологические: проводилась бактериоскопия патологического

материала по методу Ziehl-Neelsen, метод посева на твердые среды Левенштейна–Йенсена и с использованием системы ВАСТЕС (по показаниям).

2.2 Оценка существующих методов диагностики раннего периода первичной туберкулезной инфекции и их совершенствование

2.2.1 Оценка эффективности использования препарата Диаскинтест для определения активности туберкулезной инфекции

Проведено простое проспективное исследование оценки информативности пробы с Диаскинтестом (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствора для наружного введения) у 765 детей и подростков на базе БУЗОО «Любинская ЦРБ».

Среди пациентов, включенных в исследование, мальчиков было 380 (49,6 %), девочек – 385 (50,3 %); детей до 14 лет – 588 (76,9 %), из них дошкольного возраста – 224 (29,3 % от всех детей), подростков – 177 (23,1 %).

Все дети, по результатам туберкулинодиагностики и контакта с больным туберкулезом, были разделены на исследовательские группы. Первую группу составили дети, взятые в «0» – группу диспансерного учета (ДУ) (n = 133); 2-ю группу составили дети в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, наблюдающиеся в VIA группе ДУ (n = 74); в 3-ю группу вошли дети ранее инфицированные МБТ с гиперергической реакцией на туберкулин, наблюдающиеся в VIB группе ДУ (n = 10); в 4-ю группу – дети, ранее инфицированные МБТ, с нарастанием туберкулиновой пробы за год на 6 мм и более, наблюдающиеся в VIB группе ДУ (n = 9); в 5-ю группу – дети из очагов туберкулезной инфекции, состоящие в IV группе ДУ (n = 190); в 6-ю группу вошли ранее инфицированные МБТ дети, не состоящие на момент исследования на учете у фтизиатра (n = 208); в 7-ю группу – здоровые, не инфицированные МБТ дети (n = 141). Распределение детей, включенных в исследование, по полу представлено в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Распределение детей, включенных в исследование, по полу, группам диспансерного учета

Группы сравнения	Всего	Мальчики		Девочки		Дети до 14 лет		Подростки (15-17лет)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1-я - «0»ДУ	133	64	48,1	69	51,9	120	90,2	13	9,8
2-я - VIA ДУ	74	40	54,1	34	45,9	71	95,9	3	4,1
3-я - VIB ДУ	10	4	40	6	60	10	100	0	0
4-я - VIB ДУ	9	3	33,3	6	66,6	4	44,4	5	55,5
5-я - IV ДУ	190	93	48,9	97	51,1	141	74,2	49	25,8
6-я, нфицир.	208	104	50	104	50	129	62	79	37,9
7-я, не инфици. МБТ	141	72	51,1	69	48,9	113	80,1	28	19,9
Всего	765	380	49,6	385	50,3	588	76,7	177	23,1

Как видим из таблицы, процентное количество мальчиков (49,6 %) и девочек (50,3 %) в группах значительно не отличалось. Количество детей во 2-й группе, с первичным инфицированием, значительно больше (95,9 %), чем подростков (4,1 %). А также, в 1-й группе, где решался вопрос об инфекционном или аллергическом характере туберкулиновой чувствительности, количество детей дошкольного и школьного возрастов (90,2 %) было значительно больше, чем подростков (9,8 %).

2.2.2 Разработка способа подготовки к массовой туберкулинодиагностике с использованием препарата Полисорб для повышения качества выявления раннего периода первичной туберкулезной инфекции

Проведено проспективное, когортное, открытое исследование. В исследование было включено 68 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, состоящих на учете у фтизиатра БУЗОО Любинская ЦРБ по «0» диагностической группе.

Критериями включения были:

- а) наличие изменения характера туберкулиновой чувствительности в динамике;
- б) «0» группе ДУ;
- в) отягощенный аллергологический анамнез;
- г) наличие информированного согласия родителей на участие в исследовании.

Критериями исключения были:

- а) наличие злокачественных новообразований;
- б) наличие тяжелой соматической патологии;
- в) наличие активной вирусной инфекции;
- г) индивидуальная непереносимость препарата;
- д) участие больного в другом исследовании;
- е) отказ пациента от участия в исследовании.

При подготовке к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л использовали препарат Полисорб МП – фирмы ЗАО «Полисорб» (Россия) [158]. Препарат выпускается в двойных полиэтиленовых пакетах по 50 г, ПЭТ – банках по 12, 25, 35, и 50 г, бумажных пакетах по 1 г.

Дети были распределены на группы в зависимости от проведения коррекционной терапии:

- в первую основную группу вошло 34 пациента, которым при подготовке к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л назначали Полисорб по схеме: по 1,0 г три раза в день

детям с 2 до 7 лет; по 2,0 г три раза в день детям с 7 до 14 лет; по 4,0 г три раза в день детям старше 14 лет (за 30 минут до еды; курс 10 дней) с соблюдением гипоаллергенной диеты в течение 1 месяца;

– во вторую группу сравнения вошло 34 пациента, которым подготовку проводили по стандартной схеме: на фоне гипоаллергенной диеты в течение 1 месяца назначали за 14 дней до проведения пробы активированный уголь, по показаниям однократно противоглистный препарат (Пирантел в возрастной дозе), за 5 дней до пробы и за 2 дня после введения туберкулина антигистаминные средства.

Распределение детей по возрасту и полу представлено в таблицах 2.7, 2.8.

Таблица 2.7 – Распределение детей в группах сравнения по возрасту

Возраст детей	Основная группа n = 34	Группа сравнения n =34
1–3 года	4	3
4–6 лет	20	22
7–11 лет	5	6
12–14 лет	4	1
15–17 лет	1	2

Таблица 2.8 – Распределение детей в группах сравнения по полу

Пол	Группы			
	Основная группа		Группа сравнения	
	абс.	%	абс.	%
Мальчики	19	55,9	16	47,1
Девочки	15	44,1	18	52,9

Дети в группах были сопоставимы по полу и возрасту ($\chi^2 = 0,530$; $p = 0,767$ и $\chi^2 = 2,462$; $p = 0,657$).

Для оценки эффективности способа подготовки к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л исследование проводилось в динамике за месяц до проведения пробы и после

проведения пробы. Применяли следующие методы исследования:

1. Клинические: уточнение анамнеза, изучение состояния здоровья.
2. Лабораторные: общий анализ крови и мочи, копрограмма.
3. Туберкулинодиагностика: проба Манту с 2 ТЕ ППД–Л.
4. Лучевые методы исследования: рентгенография органов грудной клетки, линейная томография, абдоминальное ультразвуковое исследование.

2.3 Статистические методы исследования

При статистической обработке материала исследования и полученных результатов были использованы различные методы.

Расчет репрезентативности выборки проводился по формуле (Плохинский Н. А., Шанин И. А., 1982 г.).

$$N = \frac{P \times (100 - p) \times t^2}{\Delta^2},$$

где N – объем выборки;

p – величина доли изучаемого признака в %;

t – критерий соответствия (t = 2);

Δ – максимальный размер ошибки (5 %).

Статистическая обработка полученных результатов включала расчет показателей описательной статистики: среднюю (M); ошибку средней ($\pm m$). Достоверность различий в группах сравнения между средними величинами оценивали с помощью критериев: Стьюдента (t), Манна-Уитни (при сравнении двух групп) и Краскела-Уоллиса, дисперсионный анализ (при сравнении более двух групп). Достоверность при динамическом наблюдении в группах сравнения между средними показателями оценивалась критерием Вилкоксона или

Стьюдента. При оценке качественных показателей в группах сравнения достоверность определяли по критерию χ^2 .

Для оценки силы и достоверности влияния факторов был использован дисперсионный метод. Сравнивая компоненты дисперсии друг с другом, посредством F – критерия Фишера (Fisher), определяли, какая доля общей вариативности результативного признака обусловлена действием регулируемых факторов. По результатам дисперсионного анализа, которые были проранжированы, формулировался вывод о значимости влияния факторов на заболеваемость контактных лиц в очагах туберкулезной инфекции.

Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. При малой выборке определяли чувствительность методов. Анализ связи нескольких переменных проводили с помощью подсчета коэффициента корреляции Спирмена. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программы Biostat и Statistica 6 для персональных ЭВМ.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

Оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу

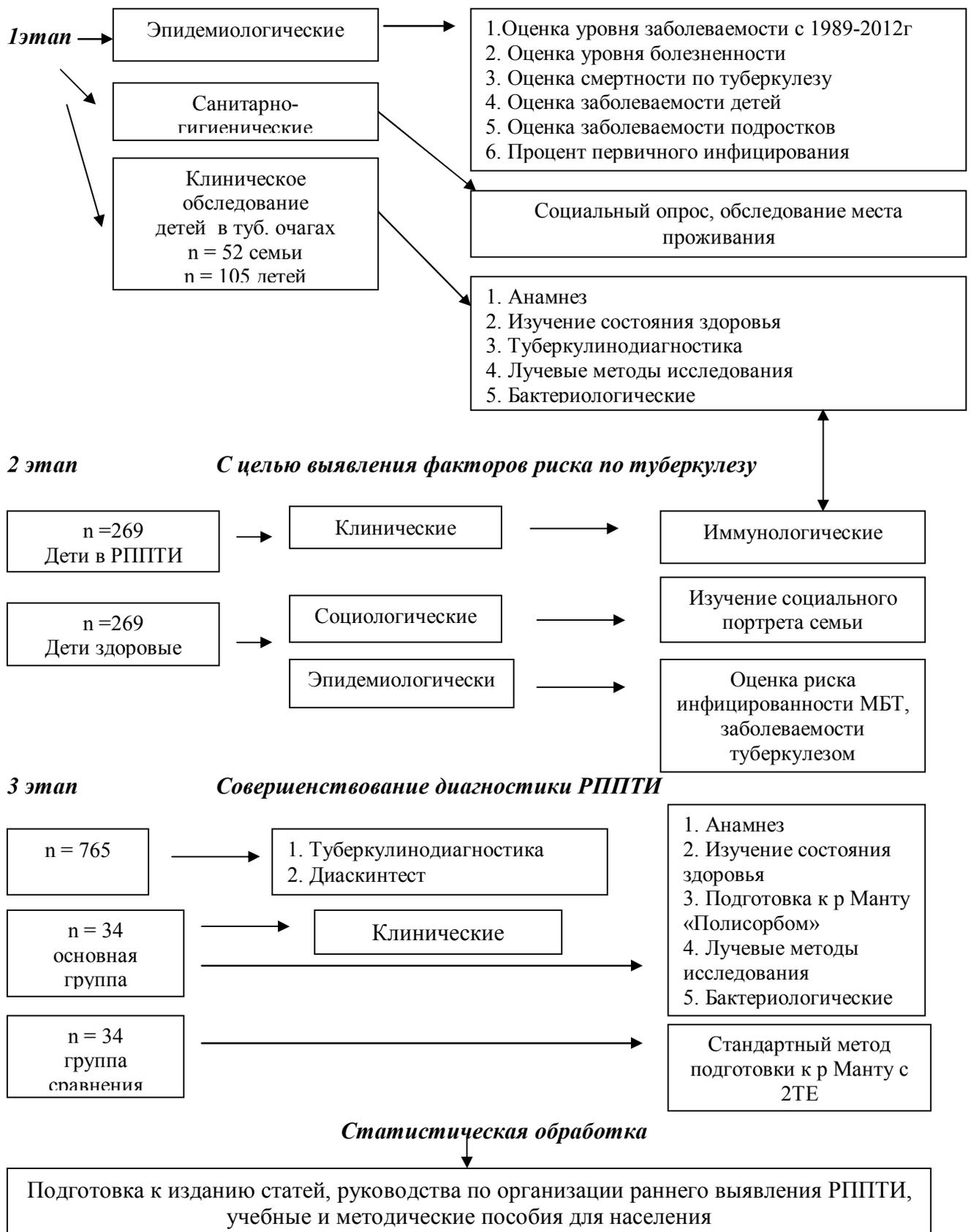


Рисунок 2.1. Дизайн исследования

ГЛАВА 3 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАННЕГО ПЕРИОДА ПЕРВИЧНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ

3.1 Сравнительный анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Омской области, городе Омске и Любинском районе Омской области за период 1989–2012 гг. с выявлением показателей, определяющих уровень инфицированности и заболеваемости детей

К началу 2010 г. величина показателя заболеваемости туберкулезом в РФ составляла 82,6; в СФО – 115,3, в Омской области – 107,1; в Любинском районе 101,4 на 100 тыс. населения. В последующие годы на территории области наметилась тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом, на территории района в 2012 году увеличение количества впервые заболевших туберкулезом (рис. 3.1.)

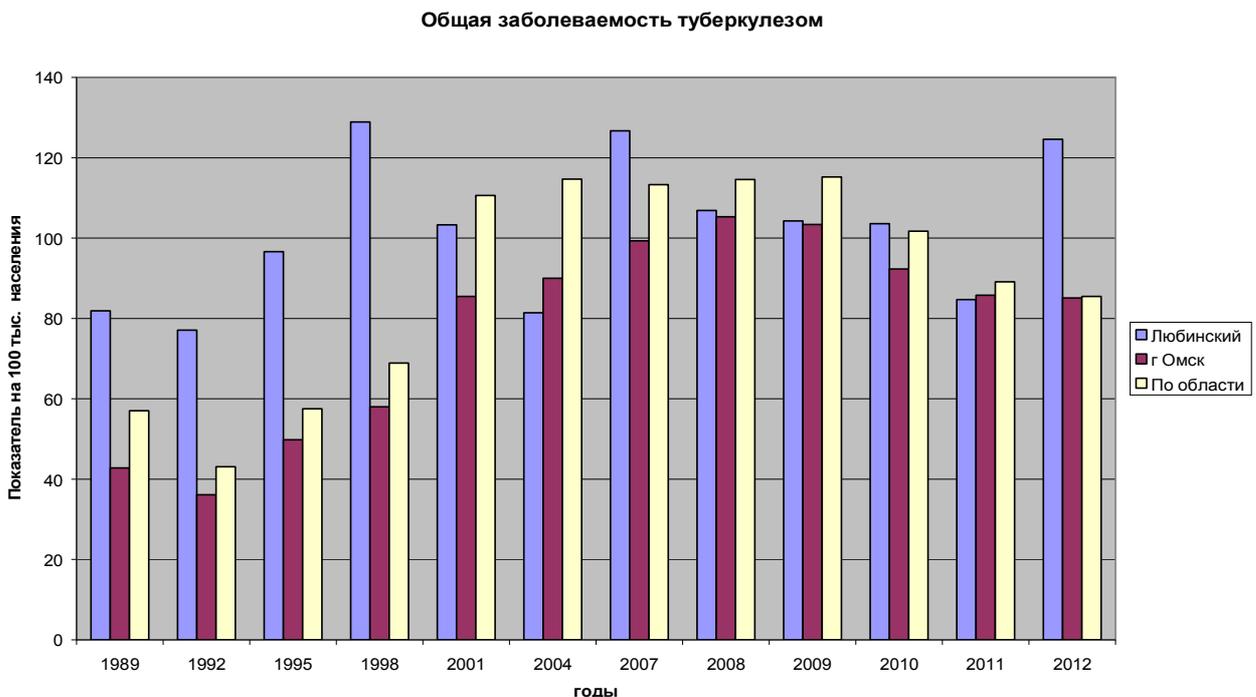


Рисунок 3.1. Заболеваемость туберкулезом в Омской области, г. Омске, Любинском районе (все формы и возрасты) за 1989–2012 гг.

Наибольшая величина показателя отмечена в районе в 1998 и 2007 гг. (128,9; 131,7 на 100 тыс. населения), в г. Омске в 2008 г. (105,3 на 100 тыс. населения), и, на территории области в целом в 2009 г. (115,2 на 100 тыс. населения). В 2010 году отмечается стабилизация процесса и некоторое снижение заболеваемости по городу до 80,7 на 100 тыс. населения и по области в целом до 93,4 на 100 тыс. населения, но с сохранением высоких цифр по Любинскому району 101,3 на 100 тыс. населения. Заболеваемость туберкулезом за период с 1989 по 2010 гг. возросла более чем в 2 раза: по области с 57 до 102,2 случаев, по городу – с 42,8 до 92,3; по Любинскому району в 1,2 раза – с 81,9 до 103,6 случаев на 100 тыс. населения.

Динамика показателя распространенности туберкулеза в Омской области, городе Омске и Любинском районе области представлена на рисунке 3.2.

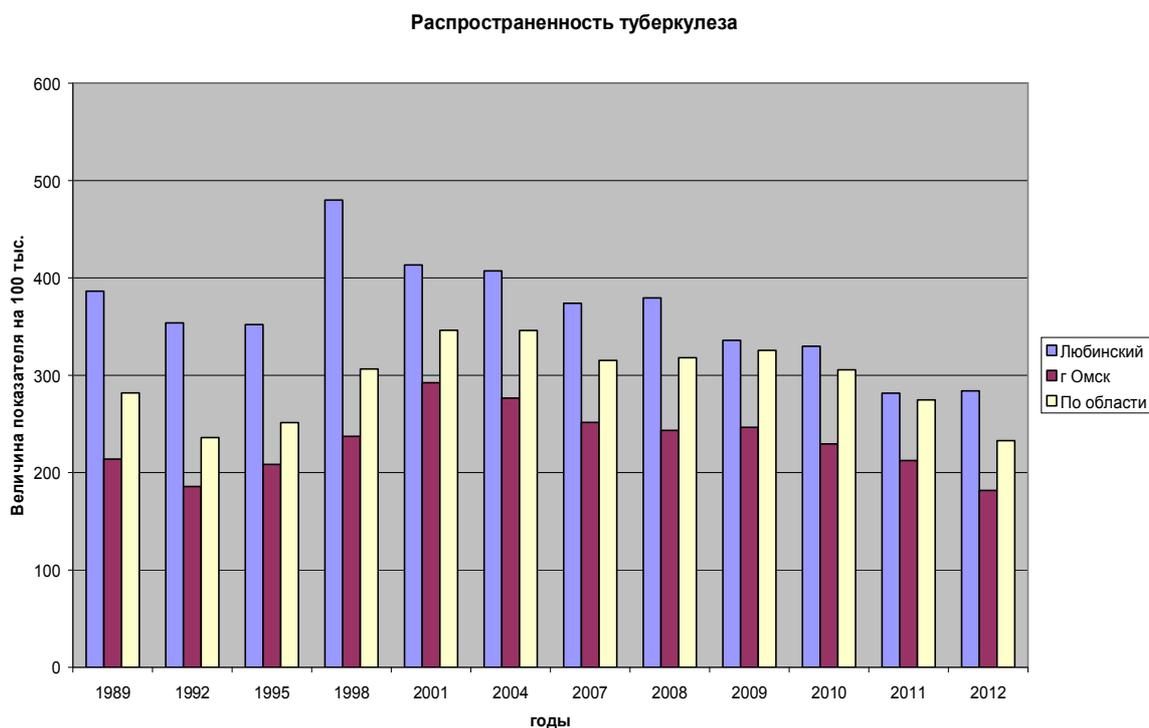


Рисунок 3.2. Распространенность туберкулеза в Омской области, г. Омске, Любинском районе за 1989–2012 гг.

Показатель распространенности туберкулеза среди населения РФ к концу

2009 г. составил 185,1 на 100 тыс. населения (по подчинению Росздрава) и с учетом лиц, временно проживающих на территории государства, – 218,6 (в целом, по территории). В СФО величина данного показателя в тот же временной период составила 294,4 на 100 тыс. населения, на 25,8 % превысив общероссийский уровень. Распространенность туберкулеза в Омской области к 2009 году составила 328,6 на 100 тыс. населения, что было в 1,78 раз выше, чем в целом по России, на территории Любинского района показатель распространенности соответствовал среднеобластному (335,8) (рис. 3.2). К 2012 году наметившаяся в области тенденция к улучшению эпидемиологической обстановки, пересмотр контингентов диспансеров привели к снижению распространенности туберкулеза до 160,7 на 100 тыс. населения, с сохранением высокой распространенности заболевания в Любинском районе области (284,0).

Динамика показателя смертности от туберкулеза представлена на рисунке 3.3.

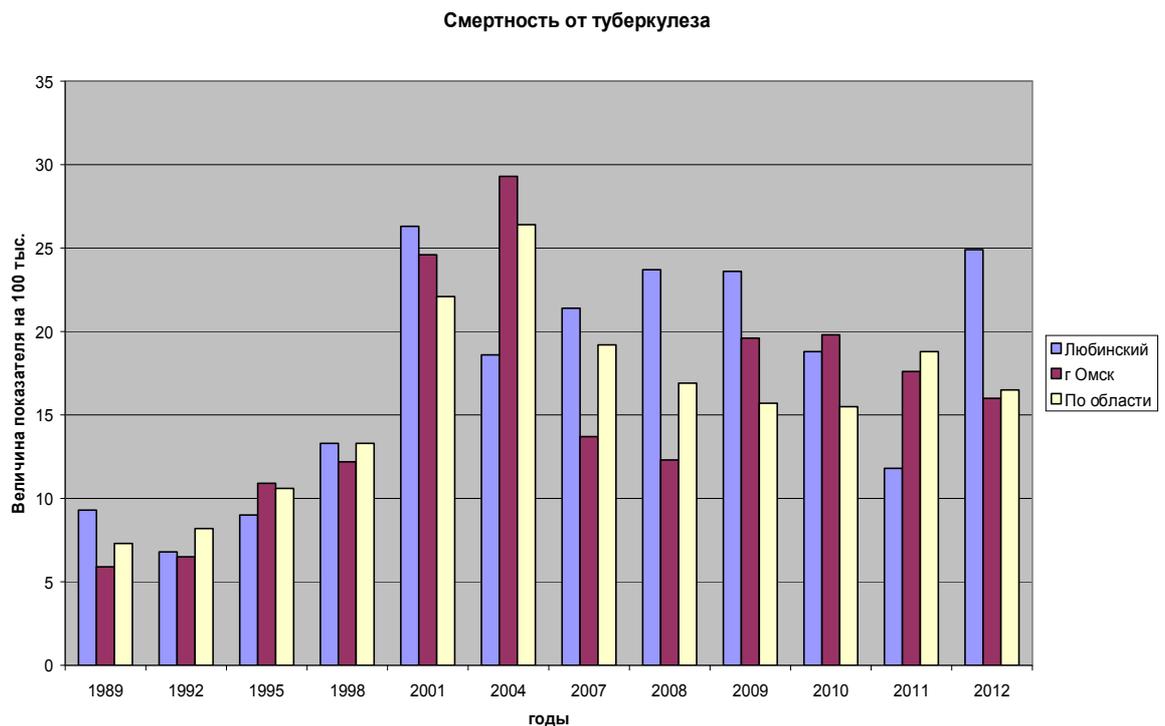


Рисунок 3.3. Смертность от туберкулеза в Омской области, г. Омске, Любинском районе за 1988 – 2012 годы (на 100 тыс. населения)

Как показывают результаты многолетних наблюдений, представленные на

рисунке 3.3, в Любинском районе отмечался высокий уровень смертности населения от туберкулеза, который составлял 23,6 на 100 тыс. населения в 2009 году, наибольший показатель был 2006 году – 26,4 на 100 тыс. населения. Наметившаяся тенденция к снижению смертности от туберкулеза в районе в 2010–2011 годах, закончилась в 2012 году ростом смертности от туберкулеза до 24,9 случаев на 100 тыс. населения района. Показатель смертности по г. Омску – 19,6 в 2009, при этом областной показатель – 22,1 случаев на 100 тыс. населения. В 2012 году показатель смертности по городу Омску и области снизился до 16 случаев на 100 тыс. населения. Однако за анализируемый период смертность от туберкулеза в Омской области возросла более, чем в 2 раза.

Динамика доли фиброзно-кавернозного туберкулеза (ФКТ) легких среди впервые выявленных больных в Омской области, городе Омске и Любинском районе области представлена на рисунке 3.4

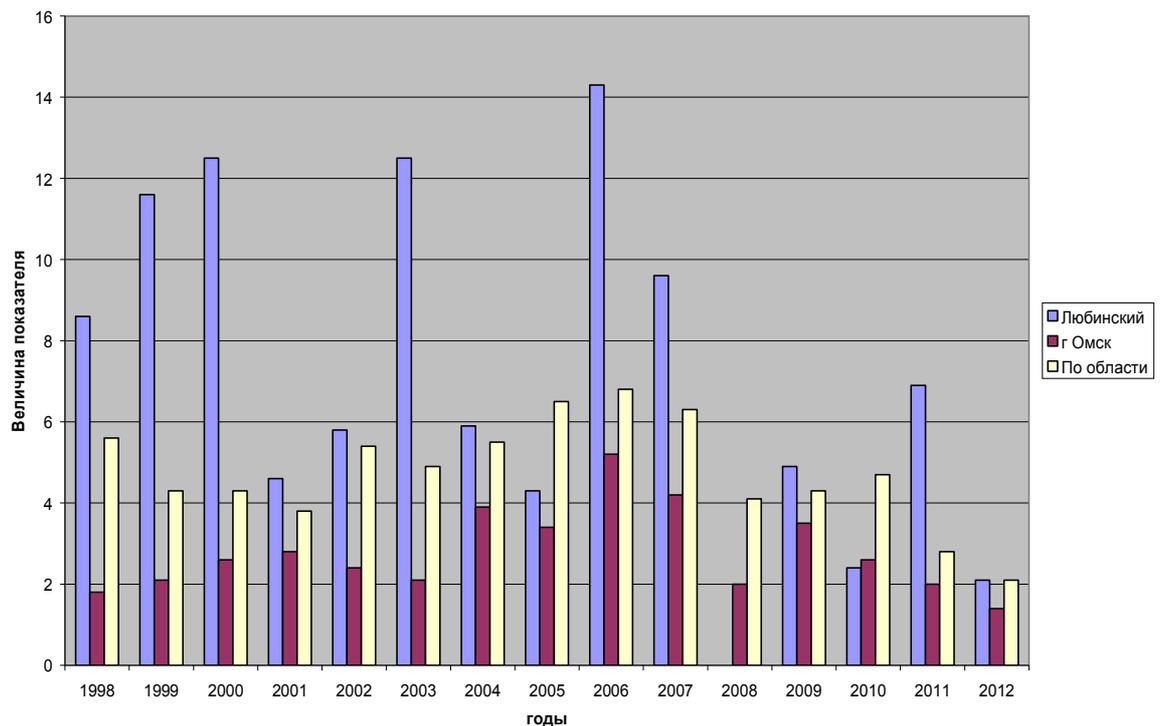


Рисунок 3.4. Доля фиброзно-кавернозного туберкулеза среди впервые выявленных больных туберкулезом легких в Омской области, г. Омске и Любинском районе за период 1998–2012 годы (%)

Больные с хроническими формами туберкулеза, особенно с ФКТ, оказывают максимальное влияние на дальнейшее распространение инфекции. Доля лиц с ФКТ на территории Любинского района на протяжении всего периода наблюдения была выше, чем в среднем по области, отражая отсутствие охвата ежегодной флюорографией жителей отдаленных деревень, нарушение принципов своевременного выявления туберкулеза. До 2010 года сохранялся высокий удельный вес пациентов с ФКТ на территории области (4,7 %), в 2011 году выявлен большой процент пациентов с ФКТ на территории Любинского района (6,9 %). Хотя доля ФКТ среди впервые выявленных больных за анализируемый период снизилась в 2 раза, но она по-прежнему превышает допустимую величину (1,3 %).

Распространенность ФКТ снизилась за анализируемый в 1,8 раза, однако к концу 2010 года составляла 49,4 по области и 44 случая на 100 тыс. населения в анализируемом районе (рис. 3.5).

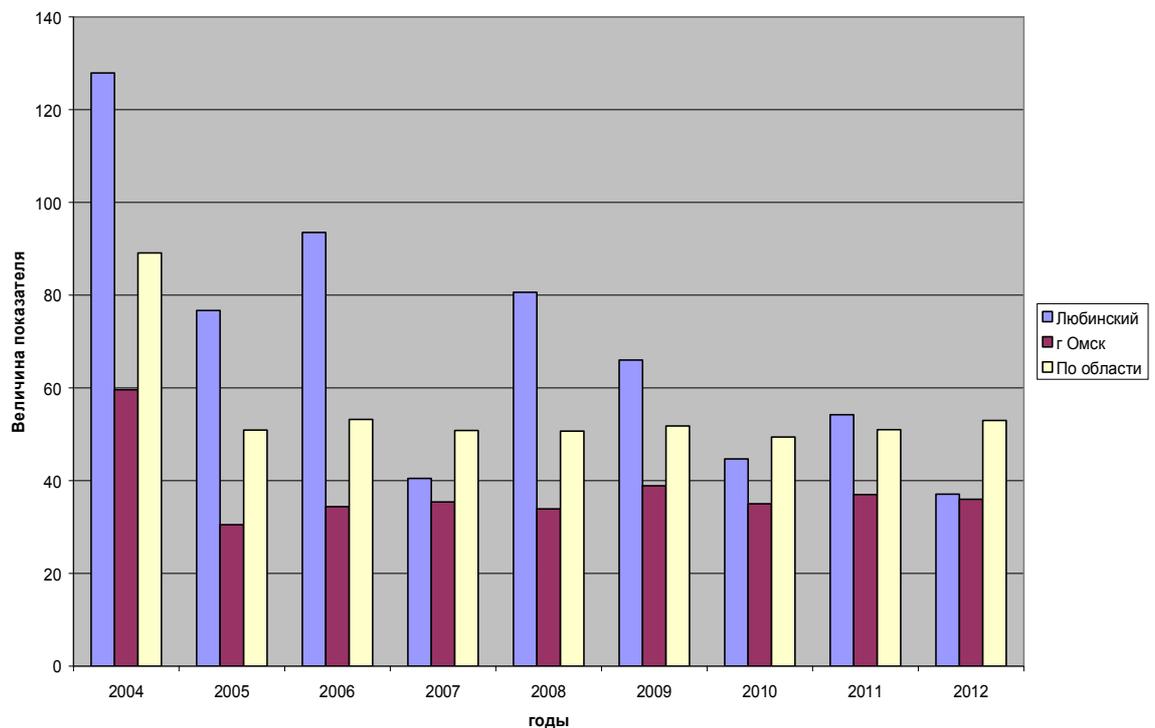


Рисунок 3.5 Распространенность ФКТ среди контингента больных туберкулезом в Омской области, г. Омске, Любинском районе за период 2004–2012 годы (на 100 тыс. населения)

Проблемами сельского района, на основании проведенного анализа, можно считать трудности организации своевременного выявления туберкулеза у взрослых жителей удаленных деревень, приводящие к частому выявлению запущенных форм туберкулеза (по обращению), росту числа лиц, не проходивших флюорографическое обследование два и более лет подряд и высокому уровню смертности от туберкулеза в районе. За анализируемый период сохраняется высокий резервуар туберкулезной инфекции, который поддерживает высокий уровень детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции и вследствие этого, высокую детскую заболеваемость в районе (табл. 3.1).

Таблица 3.1 – Оценка флюорографического обследования населения района за 2008–2012 г.г.

Год	Обследованы флюорографически	% от подлежащего обследованию населения	Не проходившие флюорографию 2 и более лет	% от подлежащего обследованию населения
2012	22464	72	1852	5,9
2011	25992	91,8	986	3,5
2010	29574	93	861	2,7
2009	28413	90,2	1503	4,7
2008	20352	64,4	2021	6,5

Не полное флюорографическое обследование населения ведет к накоплению прослойки людей, которые не проходили обследование два, и более лет подряд. Именно среди этой категории населения выявляются запущенные случаи туберкулеза, которые часто приводят к хронизации процесса и поддержке бациллярного ядра на территории анализируемого района. Немаловажную роль в этом процессе влияет значительная миграция населения, отсутствие собственной, передвижной флюорографической установки в районе.

На фоне огромного резервуара туберкулезной инфекции, заболеваемость туберкулезом детей неуклонно росла (рис. 3.6).

Заболѳваемость туберкулезом детского населения

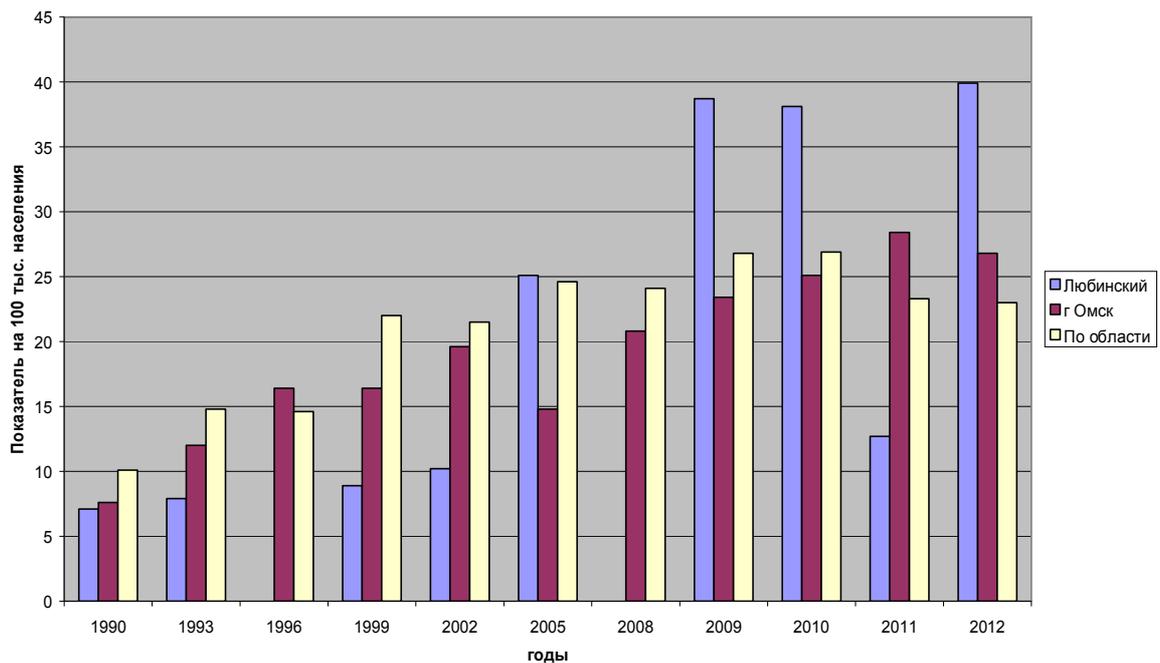


Рисунок 3.6. Заболѳваемость туберкулезом детей в Омской области, г. Омске, Любинском районе за период 1990–2012 годы (на 100 тыс. населения)

В Омской области показатель детской заболѳваемости вырос с 10,1 случая на 100 тысяч детского населения в 1989 году до 26,9 в 2010 году, сохраняясь на высоком уровне в 2012 году (23,0). В городе Омске этот показатель составлял 7,6 в 1989 году и увеличился до 26,8 случая на 100 тыс. детского населения в 2012 году. В Любинском районе уровень прироста был максимальным, более чем в 5 раз, с 7,1 до 39,6 случаев на 100 тысяч детского населения района в 2012 году.

На фоне роста заболѳваемости детей, показатель заболѳваемости подростков к концу 2010 года в целом, на территории Омской области, снизился на 42,7 % (рис. 3.7) по сравнению с 1998 годом.

Этот показатель оставался стабильным до 2010 года и составлял 56,5 на 100 тыс. подросткового населения (на 73,5 % выше, чем в целом по России, на 0,6 % выше, чем в СФО). В то же время, общее уменьшение величины показателя обусловлено снижением заболѳваемости подростков, проживающих в сельских районах, на 44,7 %, тогда как в муниципальных учреждениях г. Омска напротив

наблюдался рост показателя в 2010 году на 38,9 %. В Любинском районе также наблюдался рост показателя в 2010 году до 107,8 на 100 тыс. подросткового населения, что было на 48,4 % выше среднеобластного.



Рисунок 3.7. Заболеваемость туберкулезом подростков в Омской области, г. Омске, Любинском районе за период 1989–2012 гг. (на 100 тыс. населения)

Подводя итоги, следует отметить, что ситуация по туберкулезу среди подростков была аналогичной ситуации у детей. За анализируемый период отмечался рост заболеваемости туберкулезом подростков по Омской области к 2010 году с 21,2 случая до 56,5; по городу Омску – с 12,5 до 80,3; по Любинскому району Омской области – с 71,9 до 107,8 случая на 100 тысяч подросткового населения. В дальнейшем (2011–2012 гг.) тенденция к снижению заболеваемости подростков по области наметилась.

Возрастная структура больных туберкулезом детей и подростков в БУЗОО ЦРБ Любинского района за 1995–2010 годы представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Распределение детей, заболевших туберкулезом, в Любинском районе за период с 1995 по 2010 годы, по возрасту и клиническим формам

Клинические формы туберкулеза	Возраст			
	1–3 года, абс.	4–6 лет, абс.	7–14 лет, абс.	15–17 лет, абс.
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ)	1	9	8	1
Первичный туберкулезный комплекс (ПТК)	–	6	5	1
Инфильтративный	–	–	–	9
Внелегочный	–	–	2	–

Характер и структура форм туберкулеза в Любинском районе Омской области отражает современную ситуацию по туберкулезу у детей в целом по России [110]. В 38,1 % случаев регистрировали заболеваемость среди детей дошкольного возраста, в 45,2 % у детей диагностировали малые формы туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, среди всех заболевших инфильтративным туберкулезом легких 80 % в подростковом возрасте, внелегочный туберкулез выявляли у 4,7 % детей.

Показатели общей заболеваемости, заболеваемости детей и подростков, смертности на 100 тыс. населения, доли фиброзно-кавернозного туберкулеза и показатель количества детей находящихся в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции в Любинском районе за период с 1988 по 2010 годы представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Основные эпидемиологические показатели по туберкулезу в Любинском районе за 1988–2010 годы

Годы	Общая забол-ть. на 100 тыс. населения	Забол-ть детей на 100 тыс. дет. населения	Забол-ть подр. на 100 тыс. подр. населения	Смертность на 100 тыс. населения	Распр-ть ФКТ на 100 тыс. населения	РППТИ, %
1988	71,7	8	71,7	13,8	–	1,5
1989	81,9	7,1	71,9	9,3	–	1,5
1990	112,9	21,5	44,2	6,8	–	1,4
1991	35,9	8,3	48,7	6,7	–	1,6
1992	77,1	0	0	6,8	–	2,7
1993	58,9	7,9	0	13,6	–	0,9
1994	96,4	7,5	45	8,3	–	2,1
1995	96,6	0	0	9	–	0,9
1996	85	0	0	2,2	–	2,1
1997	67	12	49	4,4	–	2,1
1998	128,9	17,4	352,1	13,3	–	2,0
1999	100	8,9	217,9	8,8	–	1,7
2000	90,1	0	0	21,9	–	1,7
2001	103,3	29,2	35,9	26,3	–	1,7
2002	124,87	10,2	0	13,1	–	1,7
2003	129,4	54	0	13	–	1,9
2004	81,4	23,6	73,4	18,6	127,9	1,8
2005	112,6	25,1	38,2	24	76,7	2,0
2006	127	25,8	0	26,4	93,5	2,0
2007	126,7	38,9	43,7	21,4	40,5	2,0
2008	106,9	0	0	23,7	80,6	2,0
2009	104	38,7	149,6	23,6	66	2,0
2010	103,6	38,1	107,8	18,8	44,7	1,8
2011	84,7	12,7	53,9	11,8	54,2	1,9
2012	124,6	39,9	64,5	24,9	37,1	1,8

Анализируя основные эпидемиологические показатели по Любинскому району за 1988–2012 гг., установили умеренно выраженную корреляцию между показателем заболеваемости взрослого и детского населения ($r = 0,56$) (рис. 3.8).

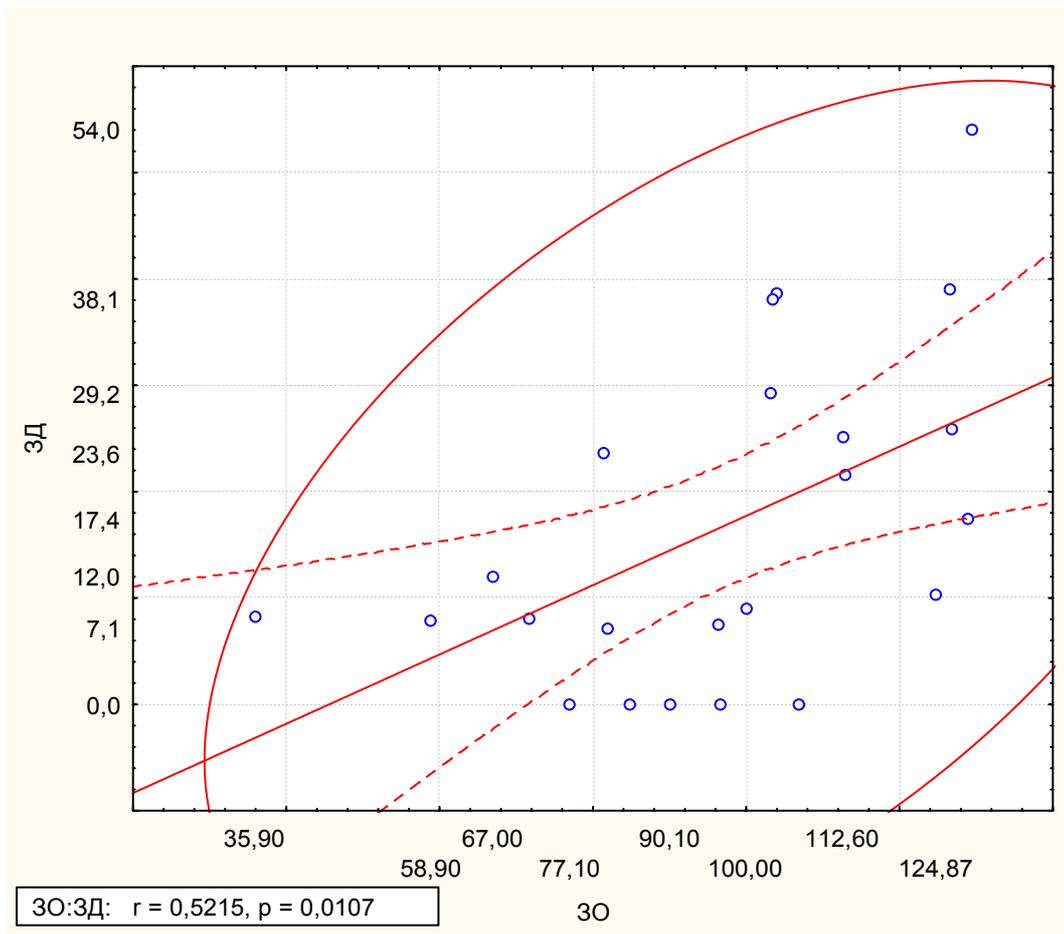


Рис. 3.8. Зависимость детской заболеваемости туберкулезом от показателей взрослой заболеваемости туберкулезом в Любинском районе

А также установили прямую зависимость между показателями заболеваемости взрослых, детей и смертности населения от туберкулеза ($r = 0,43$, $r = 0,42$) (рис. 3.9). Также была установлена обратная зависимость между показателем смертности от туберкулеза и долей ФКТ среди впервые выявленных больных туберкулезом ($r = -0,53$).

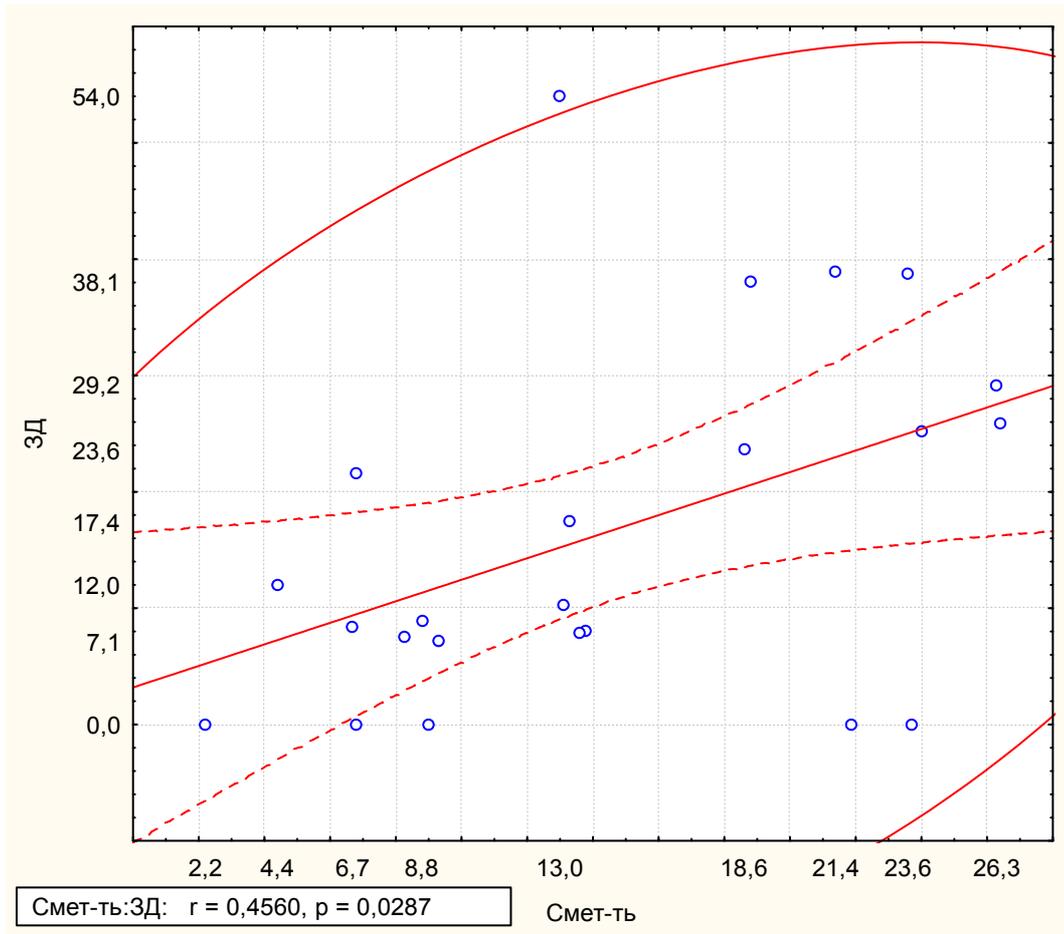


Рис. 3.9. Зависимость детской заболеваемости туберкулезом от показателей смертности по туберкулезу в Любинском районе

При оценке зависимости показателя развития РППТИ (вираж) от заболеваемости туберкулезом населения выявили слабую корреляцию ($r = 0,21$) (рис. 3.10).

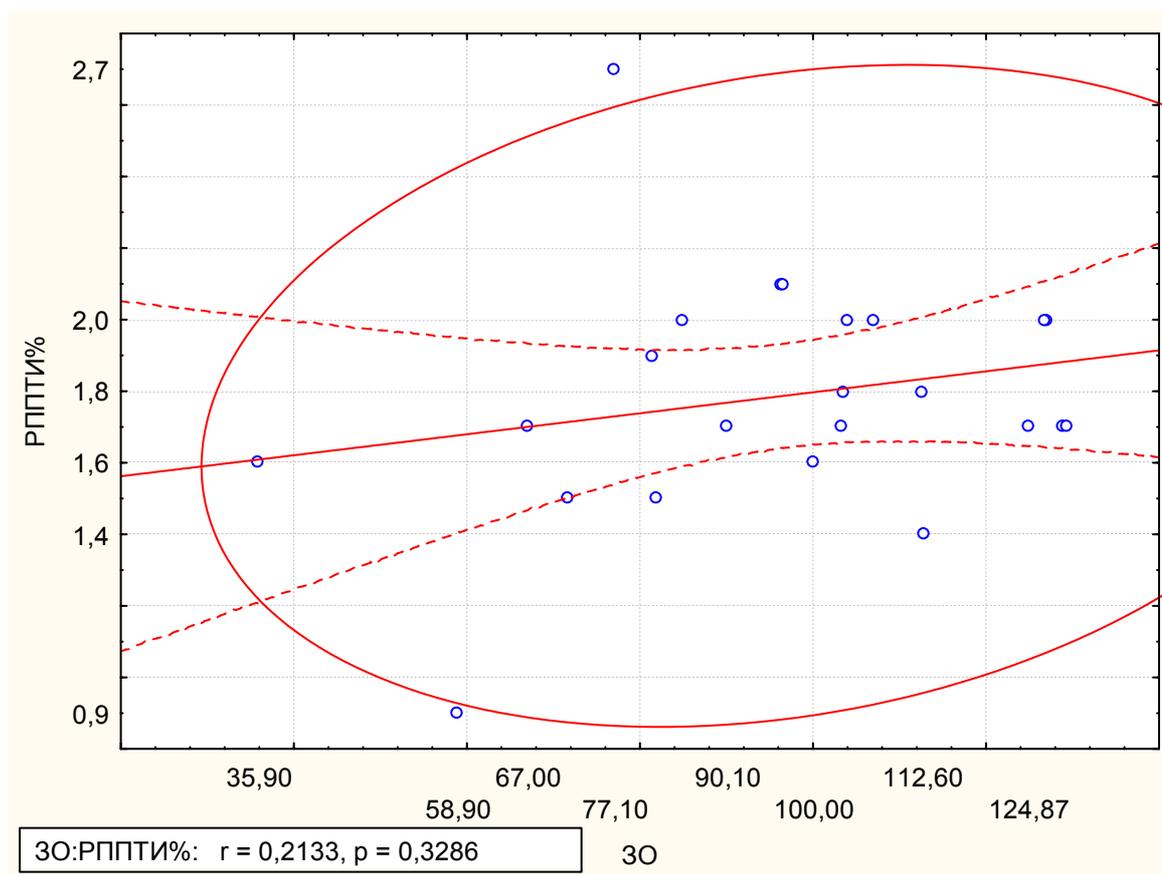


Рис. 3.10. Зависимость показателя «виража туберкулиновых проб» от показателей заболеваемости туберкулезом населения в Любинском районе

Количество детей, зараженных МБТ, находящихся в РППТИ на момент проводимого исследования на территории анализируемого района, в расчете на одного бактериовыделителя, представлено в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Абсолютное количество детей, зараженных одним больным туберкулезом на территории Любинского района в целом

Годы	Количество больных с МБТ+, абс.	Количество детей в РППТИ, абс.	Количество детей, зараженных в год 1-м больным с МБТ+
2008	44	169	3,8
2009	43	146	3,4
2010	31	151	4,9
2011	34	129	3,8

Продолжение таблицы 3.4

Годы	Количество больных с МБТ+, абс.	Количество детей в РППТИ, абс.	Количество детей, зараженных в год 1-м больным с МБТ+
2012	28	121	4,3

Аналогичные данные по населенным пунктам анализируемого района представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Абсолютное количество детей, зараженных одним больным туберкулезом на территории отдельных населенных пунктов Любинского района

Годы	Количество больных с МБТ+, абс.	Количество детей в РППТИ, абс.	Количество детей, зараженных в год 1-м больным с МБТ+
Р.п. Любино			
2008	12	52	4,3
2009	9	44	4,9
2010	7	33	4,7
2011	10	56	5,6
2012	7	30	4,2
д. С.–Любино			
2008	2	7	3,5
2009	1	8	8
2010	1	6	6
2011	1	5	5
2012	2	6	3
Р.п. Красный Яр			
2008	2	11	5,5
2009	5	18	3,6
2010	4	17	4,3
2011	2	11	5,5
2012	2	13	6,5

По результатам исследования установлено, что на одного больного туберкулезом с бактериовыделением приходится от трех до восьми детей с первичным инфицированием в год в условиях села ($5,43 \pm 0,8$). В динамике отметили рост абсолютного числа зараженных детей микобактериями туберкулеза, хотя достоверных различий не выявили ($t = 0,127$, $p = 0,905$).

Динамика виража туберкулиновых проб в Омской области, г. Омске, Любинском районе за период с 1988 по 2012 гг. представлена на рисунке 3.11.

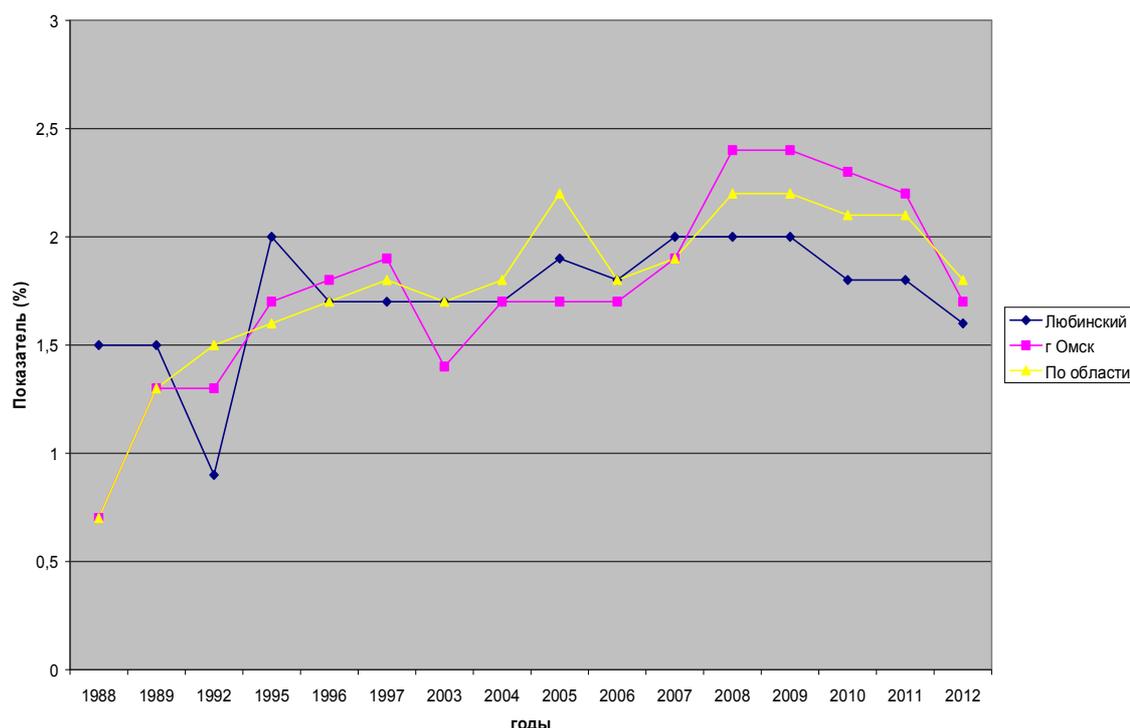


Рисунок 3.11. Количество детей и подростков в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции в Омской области, г. Омске, Любинском районе за период 1988–2012 годы (%)

Вираз туберкулиновых проб (ранний период первичной туберкулезной инфекции) (рис. 3.11) в течение последних семи лет ежегодно выявлялся у $2,0 \pm 0,12$ % детей Омской области, в динамике с 1988 по 2010 годы произошел прирост первичного инфицирования в 2 раза (с 1,3 % в 1988 году до 2,2 % в 2010 году).

Результаты инфицирования МБТ по данным туберкулинодиагностики в анализируемом муниципальном районе представлены на рисунке 3.12.

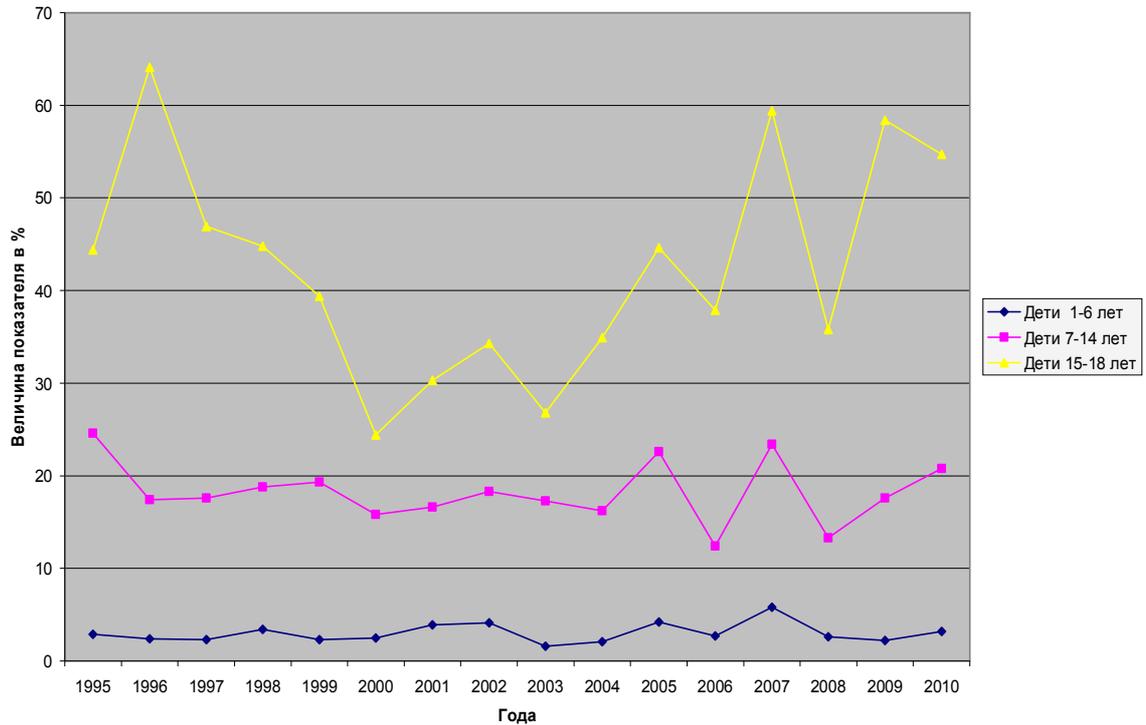


Рисунок 3.12. Уровень инфицированности МБТ детей и подростков в Любинском районе с 1995 по 2010 гг.

По результатам исследования установлено, что количество инфицированных МБТ среди детей дошкольного возраста (1–6 лет) составляет в среднем от 3,9 % до 4,2 %; среди детей от 7 до 14 лет – от 13,3 % до 24,6 %; среди подростков этот показатель достигает 64,1 %. Данные нестабильные показатели, особенно за последние 4 года, отмечаются в подростковом возрасте. Полученные результаты мы связываем со значительной миграцией населения в данном районе.

Доля впервые инфицированных МБТ детей разного возраста, проживающих в Любинском районе, представлена в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Возрастная структура впервые инфицированных МБТ детей Любинского района за период с 1995 по 2010 годы

Годы	Возрастные группы								Всего
	1–3 года		4–6 лет		7–14 лет		15–18 лет		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1995	36	14,0	101	39,5	90	35,2	29	11,3	256
1996	5	2,5	42	21,2	141	71,2	10	5,1	198
1997	8	4,7	29	17,1	120	70,6	13	7,6	170
1998	14	4,1	73	21,3	231	67,5	24	7,1	342
1999	29	13,4	67	31,0	100	46,3	20	9,3	216
2000	10	3,6	121	44	137	49,8	7	2,6	275
2001	0	0	21	9,6	177	81,2	20	9,3	218
2002	17	8,8	61	31,6	87	45,1	28	14,5	193
2003	5	3,4	46	31,1	88	59,5	9	6,1	148
2004	4	3,3	40	32,5	65	52,8	14	11,4	123
2005	11	7,7	63	43,4	55	37,9	16	11	145
2006	3	2,1	13	9,3	120	85,7	4	2,9	140
2007	8	5,8	64	46,7	58	42,3	7	5,2	137
2008	14	8,3	72	42,6	72	42,6	11	6,5	169
2009	10	6,8	73	50	58	39,7	5	3,4	146
2010	3	1,98	57	37,7	87	57,6	4	2,8	151

Из таблицы видно, что в динамике за последние 15 лет в Любинском районе Омской области отмечается увеличение доли впервые инфицированных детей школьного возраста (от 35,2 % до 57,6 %). Доля впервые инфицированных детей 7–14 лет составляла от 35,2 % в 1995 году до 85,7 % в 2006, в среднем за исследуемый период она составила $57,65 \pm 21,9\%$. При этом, по данным

Российской Федерации, ранний период первичной туберкулезной инфекции регистрируется в большей степени у детей дошкольного возраста [6, 16].

Доля впервые инфицированных МБТ детей в Любинском районе с 1995 по 2010 годы представлена на рисунке 3.13.

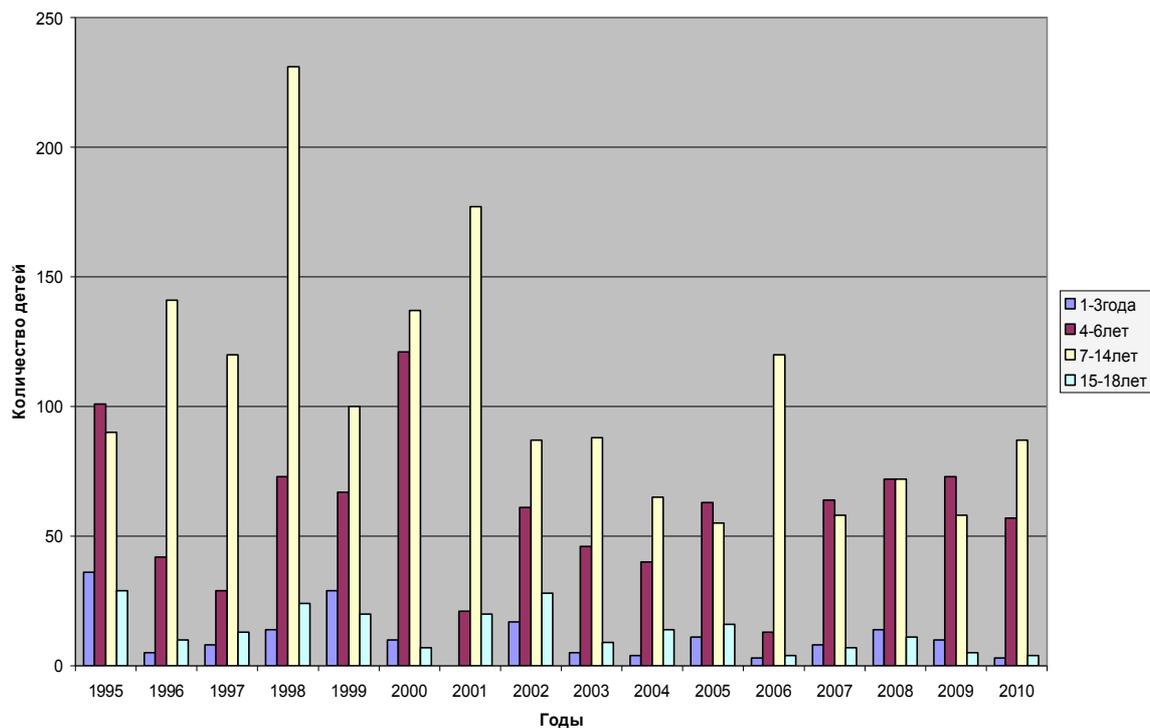


Рисунок 3.13. Распределение детей в РППТИ по возрасту с 1995–2010 год в Любинском районе

Оценивая уровень инфицирования МБТ и развития туберкулеза у детей установили, что основная масса детей, находящихся в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, приходится на школьный возраст 57,6 % ($\chi^2 = 411,996$ степеней свободы 60; $p < 0,001$). Учитывая данную ситуацию, мы проанализировали по материалам 2010 года показатель прироста первичного инфицирования на территории изучаемого района в разных возрастных группах (табл. 3.7; рис. 3.14).

Таблица 3.7 – Распределение прироста первичного инфицирования по возрастам инфицированных детей в Любинском районе в 2010 году

Возраст детей	Количество детей данного возраста в районе (абс.ч.)	Количество детей данного возраста с виражом (абс.ч.)	Прирост первичного инфицирования, %
1 год	539	1	0,2
2 года	596	1	0,3
3 года	516	1	0,2
4 года	470	14	2,9
5 лет	461	19	4,1
6 лет	451	24	5,3
7 лет	470	36	7,7
8 лет	455	22	4,8
9 лет	429	8	2,1
10 лет	462	2	0,4
11 лет	404	6	1,9
12 лет	452	3	0,7
13 лет	447	3	0,7
14 лет	531	3	0,6
15 лет	529	3	0,6
16 лет	496	1	0,2
17 лет	443	0	0

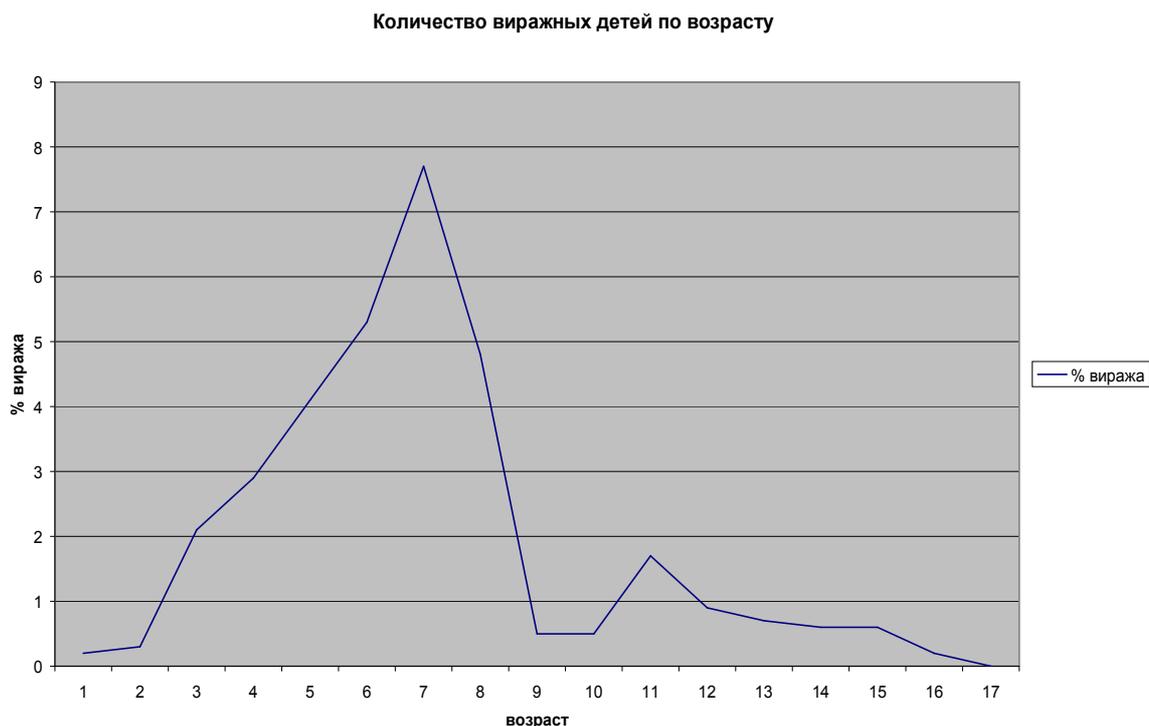


Рисунок 3.14. Распределение детей с виражом туберкулиновых проб по возрасту за 2010 год в Любинском районе

Выявлена тенденция максимального инфицирования МБТ в семилетнем возрасте, показатель виража у этих детей составил в 2010 году 7,7 %. По данным нашего исследования можно говорить, что это является особенностью детей, проживающих в сельской местности. Объяснением выявленного факта может являться меньшая плотность проживания населения в сельской местности, расширение контактов детей при поступлении в школу, выезды на транспорте в школу порой за пределы населенного пункта основного проживания.

Уровень риска развития туберкулеза у детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, и детей без наличия факторов риска на территории Любинского района за период с 1995 по 2010 годы представлен в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Уровень риска развития туберкулеза у детей в РППТИ в Любинском районе за период 1995 – 2010 г.г.

	2010	2009	2008	2007	2006	2005	2004	2003	2002	2001	2000	1999	1998	1997	1996	1995
Общее кол-во детей в РППТИ, %, абс	1,8 151	2 146	2 169	2 137	2 140	2 145	1,8 123	1,9 148	1,7 193	1,7 218	1,7 275	1,7 216	2 342	2,1 170	2,1 198	0,9 256
РППТИ в очаге, %	14	22,9	11,2	15,7	14,6	15,3	32,1	8,7	14,8	27,7	15,7	14,4	135	118	132	56
Кол-во детей в туб. очаге, абс.	209	164	80	112	104	109	229	62	106	198	112	120	0	0	0	0
Кол-во заболев. в очаге, абс.(%)	5 (2,4)	2 (1,2)	0	3 (2,7)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (0,4)	2 (3,2)	1 (0,9)	0	2 (1,8)	0	16,2	12,4	13,6	17,1
Забол-ть туберк. в очаге на 100 тыс. дет нас.	2392	1219	0	2679	961,5	917,4	436,7	3225,8	943,4	0	1786	0	0	0	0	0
Риск забол-ти туберк. в РППТИ без контакта	0,00031	0,00032	0,00025	0,0002	0,00026	0,00023	0,00024	0,00025	0,000023	0,00024	0,00023	0,0002	0,0002	0,000018	0,000015	0,00001
Риск забол-ти туберк. в РППТИ (в очаге)	0,02	0,012	0	0,027	0,01	0,009	0,0044	0,032	0,015	0,028	0,016	0	0	0	0	0

Анализируя данные по эпидемиологической ситуации в очагах туберкулеза за 16 летний период, установили рост случаев туберкулеза среди детей, проживающих с источником МБТ, в 5 раз. Этот показатель к 2010 году составлял 2392 случая на 100 тыс. детей, проживающих в очагах, что в 63 раза выше показателя детской заболеваемости по району, которая составляла 38,1 случая на 100 тыс. детского населения. При этом риск развития туберкулеза в очагах также был в 64 раза выше, чем среди детского населения района, не проживающего в условиях контакта. Средний риск развития туберкулеза в очагах туберкулезной инфекции за весь период наблюдения оказался в 50,4 раза выше, чем среди остального детского населения района.

Анализируя уровень первичного инфицирования МБТ у детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, установили, что в очагах в среднем ежегодно заражается от 12,4 % до 32,1 % детей ($16,7 \pm 1,3$ %), что больше по сравнению со средним уровнем ежегодного инфицирования среди всех детей по району ($1,8 \pm 0,09$) в среднем в 9,3 раза.

С целью оценки развития эпидемиологической ситуации в районе, провели сравнительный анализ по трем пятилетним периодам: 1-й период – с 2006 по 2010 гг., 2-й период – с 2001 по 2005 гг., 3-й период – с 1996 по 2000 гг. Средний уровень заболеваемости туберкулезом детей в очагах в 1-й период составил $1450 \pm 489,5$ случаев на 100 тысяч детского населения, проживающего в очагах; во 2-й период – $915,9 \pm 601,8$; в 3-й период – $357,2 \pm 297,7$. Несмотря на тенденцию к росту уровня заболеваемости туберкулезом детей, проживающих в условиях тесного семейного контакта с больными туберкулезом, за последние пять лет, достоверных различий по заболеваемости в очагах при сравнении трех периодов наблюдения не выявлено (критерий Крускала-Уоллиса, $p = 0,202$).

При этом, сравнивая уровень риска заболевания туберкулезом в очагах по двум периодам, первым и заключительным, установили достоверные различия в показателях между 1-м и 3-м периодами ($p = 0,07$), что подтверждает повышение риска развития туберкулеза в условиях контакта в последние 5 лет.

В сравниваемых периодах установили высокий уровень первичного инфицирования МБТ детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции: в 1-м периоде – $15,7 \% \pm 1,95 \%$; во 2-м периоде – $19,7 \% \pm 4,4 \%$; в 3-м периоде – $14,9 \% \pm 0,7 \%$ без достоверных различий (критерий Крускала-Уоллиса, $p = 0,565$), который был в 5–16 раз выше по сравнению с детьми без установленного контакта, соответственно в 1-м периоде – $1,96 \% \pm 0,04 \%$; во 2-м – $1,82 \% \pm 0,05 \%$; в 3-м – $1,75 \% \pm 0,19 \%$.

Таким образом, на территории Омской области неуклонное ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу продолжалось до 2009 года, за период наблюдения с 1988 по 2012 годы основные эпидемиологические показатели по туберкулезу на территории области увеличились в 2 и более раз. Наметившаяся в 2011–2012 годах тенденция к улучшению эпидемиологической обстановки по туберкулезу на территории области, практически не отразилась на ситуации в отдельно взятом районе области, занимающем среднее рейтинговое место (8–12). В Любинском районе Омской области к 2012 году сохраняется высокий уровень заболеваемости взрослых и детей, распространенности, смертности от туберкулеза, с высокой долей больных с ФКТ среди впервые выявленных и незначительным уменьшением прироста впервые инфицированных детей в районе. Проблемами сельского района, на основании проведенного анализа, можно считать трудности организации своевременного выявления туберкулеза у взрослых жителей удаленных деревень, приводящие к частому выявлению запущенных форм туберкулеза (по обращению) и высокому уровню смертности от туберкулеза в районе.

Неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в районе области обуславливает высокий уровень первичного инфицирования детей района ($r = 0,21$; $p = 0,326$) и детскую заболеваемость (корреляция с заболеваемостью взрослых $r = 0,521$; $p = 0,0107$; уровень корреляции со смертностью от туберкулеза $r = 0,456$; $p = 0,0287$). В условиях села на одного бактериовыделителя приходится от трех до восьми впервые инфицированных МБТ детей в год.

В условиях села большее количество детей впервые инфицировались МБТ в младшем школьном возрасте 7 лет (7,7%), что отличается от публикационных данных о более частом наступлении первичного инфицирования у детей дошкольного возраста. Эта сельская особенность связана с более поздним расширением контактов в условиях села, дошкольники реже посещают дошкольные учреждения, реже пользуются общественным транспортом до оформления их в школу, имеют меньшую вероятность контакта с бактериовыделителем.

Рассчитан риск развития первичного инфицирования и развития туберкулеза у детей в очагах туберкулезной инфекции, проживающих в сельском районе: риск развития заболевания туберкулезом детей выше в очагах туберкулезной инфекции в среднем в 50,4 раза, и первичного инфицирования в 9,3 раза за период наблюдения.

3.2 Факторы риска развития туберкулезной инфекции у детей

3.2.1 Факторы риска раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей в селе

Выявление факторов риска развития раннего периода первичной туберкулезной инфекции проводили по результатам сопоставления основной группы, включавшей 269 детей, состоящих на диспансерном учете у фтизиатра БУЗОО Любинская ЦРБ по VIA группе учета, и группы сравнения, в которую вошли 269 не инфицированных МБТ детей, находившихся под наблюдением участковых педиатров БУЗОО Любинская ЦРБ.

При изучении факторов риска первичного инфицирования МБТ оценивались эпидемиологические, социальные и гигиенические факторы (табл. 3.9, табл. 3.10, 3.11).

Таблица 3.9 – Эпидемиологические факторы в изучаемых группах

Факторы	Группы			
	Дети в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции		Не инфицированные микобактериями туберкулеза	
	n=269	(%)	n=269	(%)
Наличие контакта с больным туберкулезом				
Бытовой	18	6,7 %	4	1,5 %*
Семейный	27	10 %	2	0,7 %*
Производственный (по месту пребывания детей)	27	10 %	0	0
Из них кратковременный контакт в анамнезе	6	2,2 %	4	1,5 %
Всего	72	26,7 %	6	2,2 %
Наблюдение по контакту на момент исследования	35	13 %	0	0
Выявлен одновременно с очагом туберкулезной инфекции	34	12,6 %	0	0
Контакт не установленный	197	73,2 %	–	–

Примечание: *достоверные различия в группах сравнения, критерий χ^2 , $p \leq 0,05$.

Согласно представленным в таблице 3.9 данным, в группе детей в РППТИ в 12 раз чаще был установлен источник заражения ребенка, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 101,168$; $p < 0,001$). У детей основной группы в 10 % случаев отмечался тесный семейный контакт. Реже наблюдался периодический контакт с родственниками, совместно не проживающими с ребенком (6,7 %). Кратковременный контакт регистрировался с частотой 2,2 % случаев. Также у 10 % детей регистрировали производственный контакт по месту пребывания в детском дошкольном учреждении, средней общеобразовательной школы (ДДУ, СОШ). В сравниваемой группе из анамнеза выяснен кратковременный контакт в шести случаях. Дети были обследованы по контакту с интервалом в 6 месяцев, оставались не инфицированными МБТ по результатам обследования,

химиопрофилактическое лечение не получали. Таким образом, этими данными можно подтвердить представление о наиболее значимой роли эпидемиологического фактора в развитии раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей.

Результаты оценки эффективности вакцинации БЦЖ в группах сравнения представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Эффективность вакцинации БЦЖ в группах сравнения

Группы	Вакцинирова но БЦЖ		Эффективная вакцинация		Мало- эффективная вакцинация		Не эффективная вакцинация		χ^2 , p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Дети в РППТИ n = 269	269	100	185	68,8	78	29	6	2,2	$\chi^2 = 1,204$ p = 1,000
Не инфицирован- ные МБТ n = 269	269	100	188	70	73	27	8	2,9	

Все дети, находящиеся в РППТИ (n = 269), были вакцинированы против туберкулеза. При этом вакцинация оказалась эффективной у 68,8 %. В основной группе детей средний размер сформированного рубца на месте введения вакцины БЦЖ составил $4,4 \pm 0,1$ мм, в группе сравнения – $4,3 \pm 0,3$ мм.

Принадлежность детей из групп сравнения к различным в социальном отношении семьям представлена в таблице 3.11.

На основании данных анамнеза при изучении социального портрета семьи учитывались условия проживания и материальное благополучие семей. Установлено, что наибольшее количество детей из основной группы проживали в социально-дезадаптированных (39 %) и социопатических (25,3 %) семьях ($\chi^2 = 17,736$; p < 0,001). При этом, большая часть детей из группы сравнения, была из социально-сохранных семей – 50,9 % ($\chi^2 = 4,190$; p = 0,041).

Таблица 3.11 – Распределение детей в группах сравнения по социальному статусу

Социальный статус семьи	Группы сравнения				χ^2 p
	Дети в РПШТИ		Не инфицированные МБТ дети		
	n=269	%	n=269	%	
Социально-сохранные семьи	98	36,4%	137	50,9%	$\chi^2 = 13,247;$ $p = 0,001$
Социально-дезадаптированные семьи	105	39%	83	30,9%	
Социопатические семьи	68	25,3%	46	17,1%	

Характеристика материально-бытовых условий представлена на рисунке 3.15.

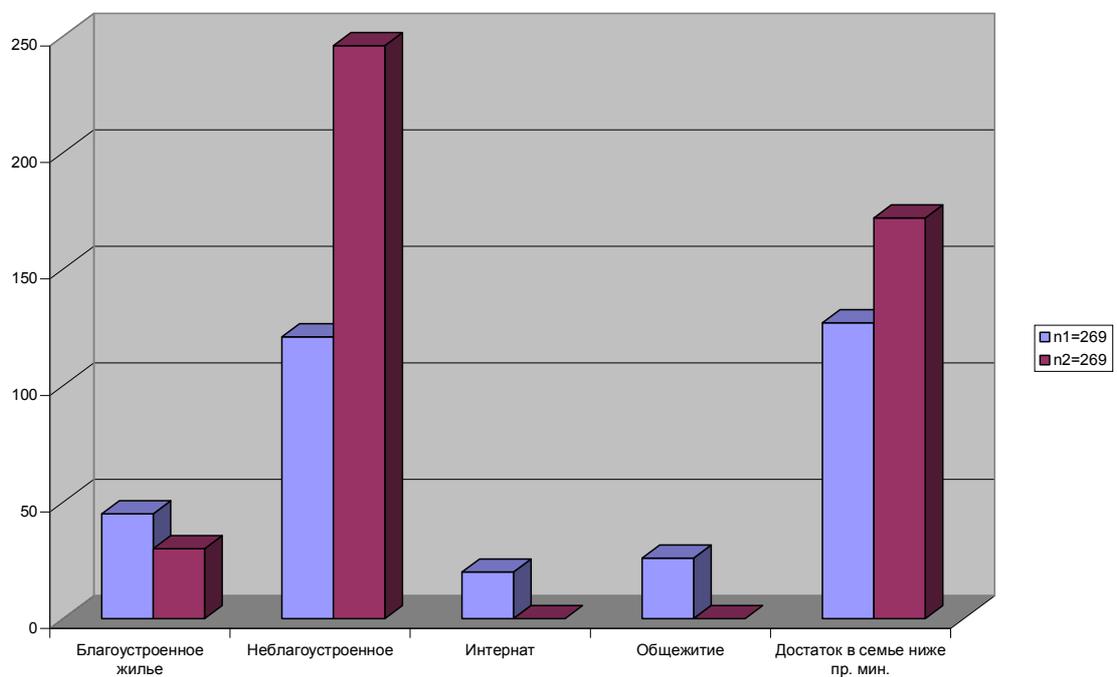


Рисунок 3.15. Характеристика материально-бытовых условий в семьях детей из групп сравнения

Сельское население в большей степени проживает в частных домах, при

этом основная масса жилья неблагоустроена в связи с тем, что нет возможности иметь централизованное отопление, водоснабжение. Так по результатам нашего наблюдения дети основной группы проживали в неблагоустроенных условиях только в 44,9 % случаев, в группе сравнения таких детей оказалось достоверно больше – 75 % ($\chi^2 = 69,461$; $p < 0,001$), что никак не отразилось на уровне первичного инфицирования МБТ среди этой категории детей. При этом среди детей из основной группы чаще регистрировали проживания в условиях либо интерната, либо общежития ($\chi^2 = 42,641$; $p < 0,001$), что подтверждает наличие высокого риска инфицирования МБТ (закрытые учреждения, проживание в условиях общежития является отягощающим фактором при определении эпидемиологической опасности) [105]. Анализируя ситуацию, установили, что большая часть детей, основной группы, проживала в семьях с материальным достатком ниже прожиточного минимума 47,2 % ($\chi^2 = 4,069$; $p = 0,044$).

Для оценки силы и достоверности влияния факторов на развитие раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей обеих групп сравнения, был использован дисперсионный анализ, результаты которого были проранжированы (табл. 3.12).

Таблица 3.12 – Значимость влияния основных факторов риска на развитие первичного инфицирования МБТ

Исследуемый фактор	F	p	Ранг
Контакт с больным туберкулезом, неизвестный тубдиспансеру	708,4	0,000	1
Социальный статус – социально-дезадаптированные и социопатические семьи	302,5	0,000	2
Контакт с больным туберкулезом, известный тубдиспансеру	76,16	0,000	3
Низкий материальный достаток	47,28	0,000	4
Благоустройство жилья	33,66	0,000	5

Примечание: однофакторный дисперсионный анализ, F – критерий Фишера (Fisher).

Как видно из таблицы, основными факторами риска инфицирования МБТ

детей в условиях села являлись неизвестный противотуберкулезному диспансеру контакт с больным туберкулезом, неблагополучный социальный статус семьи, в которой проживал ребенок, известный контакт с больным туберкулезом, низкий материальный достаток и отсутствие благоустройства жилья. При оценке факторов риска установили, в группе впервые инфицированных детей, которые достоверно чаще проживали в социально-дезадаптированных или социопатических семьях, интернате, общежитии, в условиях материального достатка ниже прожиточного минимума ($\chi^2 = 72,983$; $p < 0,001$), чаще отмечался неустановленный контакт с больным туберкулезом ($\chi^2 = 101,168$; $p < 0,001$).

Анализируя данные ранжирования, на долю известного контакта туберкулезному диспансеру приходится лишь третья часть от всех случаев ($F = 76,16$; $p < 0,001$), а в остальных случаях контакты остаются для нас неизвестными ($F = 708,4$; $p < 0,001$). Наличие малоэффективной и неэффективной вакцинации БЦЖ не сыграло существенной роли в инфицировании МБТ ($F = 3,270$; $p = 0,71$).

За время нашего наблюдения за детьми, состоявшими на учете в VI группе ДУ у районного фтизиатра, независимо от социальной принадлежности семьи осуществлялся весь комплекс профилактических мероприятий, который включал своевременное химиопрофилактическое лечение двумя противотуберкулезными препаратами в течение трех или шести месяцев, широкое использование оздоровления для детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, в специализированном дошкольном противотуберкулезном санатории и санаторно-лесной школе, которые находятся на территории Омского района в селе Красноярка.

Таким образом, комплексное сравнение двух групп детей, впервые инфицированных и не инфицированных МБТ, позволило установить значимое влияние на развитие первичного инфицирования как эпидемиологических, так и социальных факторов. Ранжирование факторов риска показало большее значение контакта, особенно неизвестного тубдиспансеру, социальных факторов в развитии раннего периода первичной туберкулезной инфекции, что обуславливает высокий

риск инфицирования детей в семьях социального риска без установления источника заражения ребенка, известного диспансеру.

3.2.2 Характеристика семейных очагов туберкулезной инфекции для выявления дополнительных факторов риска развития раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей

С целью выявления дополнительных факторов риска развития РППТИ проведен сравнительный анализ среди 102 детей, проживающих в 52 семьях, представлявших собой очаги туберкулезной инфекции. Семьи были разделены по социальному статусу: социально-сохранные 1-я группа, социально-дезадаптированные 2-я группа, социопатические 3-я группа. К социально-сохранным были отнесены полные семьи, имевшие постоянный доход, в том числе не ниже прожиточного минимума на каждого члена семьи, с количеством детей в семье не более двух; к социально-дезадаптированным – неполные семьи, семьи с низким достатком, многодетные семьи, семьи мигрантов и беженцев; к социопатическим – семьи, где родители страдали алкоголизмом, наркоманией или члены семьи находились в местах лишения свободы.

Распределение детей в группах в зависимости от социального статуса семьи, возрасту и полу представлено в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Распределение детей в группах сравнения по возрасту и полу

Группы наблюдения	пол	0-3 лет		4-6 лет		7-11 лет		12-14 лет		15-17 лет		Всего	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-я, n = 21	м	2	9,5	1	4,8	8	38,1	–	–	–	–	11	52,4
	д	–	–	4	14,3	3	19	1	4,8	2	9,5	10	47,6
2-я, n = 25	м	3	12,5	2	4,2	4	20,8	3	12,5	2	8,3	14	58,3
	д	2	8,3	4	12,5	4	16,7	1	4,2	-	-	11	41,7
3-я, n = 56	м	7	10,9	7	10,9	5	12,7	7	12,7	6	15,6	32	56,4
	д	7	12,7	4	5,5	3	7,3	4	7,3	6	10,9	24	43,6
Всего n = 102	–	21	20,5	22	21,6	27	26,5	16	15,7	16	15,7	102	100

Средний возраст детей из семей больных туберкулезом составил: в 1-й группе – $8,1 \pm 3,9$ гг., во 2-й – $8,2 \pm 4,8$ гг., в 3-й – $9,2 \pm 5,5$ гг. Мы видим, что во всех сравниваемых группах преобладали дети младшего школьного возраста (27 %). По половому признаку не было установлено достоверных различий ($p = 0,495$).

Распределение семей ($n = 52$) по социальному статусу представлено в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Распределение очагов туберкулезной инфекции по социальному статусу

Группы по социальному статусу семьи	Семейные очаги	
	Абс. ч. семей	%
Социально-сохранные	13	25
Социально-дезадаптированные	15	28,8
Социопатические	24	46,2
Всего	52	100

Как видно из таблицы, большая часть включенных в исследование очагов туберкулезной инфекции была представлена социопатическими семьями.

Характеристика источников туберкулезной инфекции в очагах, представлена в таблице 3.15.

Как видно из таблицы, 61,8 % детей (63 ребенка), проживающих в туберкулезных очагах, были из контакта с больными туберкулезом бактериовыделителями ($\chi^2 = 9,688$; $p = 0,008$).

Таблица 3.15 – Распределение детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, по наличию контакта с бактериовыделением источника инфекции

Социальный статус семьи	Всего детей	Дети в очагах с бактериовыделением (МБТ+)		Дети в очагах без бактериовыделения (МБТ–)		χ^2 p
	n	n	%	n	%	
Социально-сохранные	21	7	6,8	14	13,7	$\chi^2 = 9,688;$ $p = 0,008$
Социально-дезадаптированные семьи	25	16	15,7	9	8,8	
Социопатические семьи	56	40	39,2	16	15,7	

Среднее количество членов семей (табл. 3.16) в очагах туберкулеза в нашем исследовании от 4 до 7.

Таблица 3.16 – Количество членов семьи в группах сравнения

Группы сравнения	Количество членов семьи $M \pm \delta$
Социально-сохранные очаги туберкулезной инфекции	$4,0 \pm 1,0$
Социально-дезадаптированные очаги туберкулезной инфекции	$5,0 \pm 1,0$
социопатические очаги туберкулезной инфекции	$5,0 \pm 2,0$

По результатам анкетирования было установлено, что в очагах туберкулезной инфекции условия проживания детей отличались (табл. 3.17) ($\chi^2 = 28,414;$ $p < 0,001$).

Таблица 3.17 – Распределение детей, включенных в исследование, по условиям проживания

Группы наблюдения	Благоустроенные условия проживания		Неблагоустроенные условия проживания		χ^2 p
	n	%	n	%	
1 гр. Социально-сохранные очаги туберкулезной инфекции	11	52,4	10	47,6	$\chi^2 = 28,414$; $p < 0,001$
2 гр. Социально-дезадаптированные очаги туберкулезной инфекции	5	16,7	20	83,3	
3 гр. Социопатические очаги туберкулезной инфекции	1	1,8	55	98,2	
Всего	17	16,7	85	83,3	

Только половина детей из социально-сохранных очагов проживали в благоустроенных условиях, в социально-дезадаптированных семьях лишь четвертая часть и 1,8 % проживали в благоустроенных квартирах дети из социопатических очагов.

Среднее число членов в семьях сравниваемых групп, проживающих на данной жилой площади, не отличалось ($p = 0,903$).

Оценивая социальный статус семьи, учитывали анкетные данные о родителях. Так, в группе детей, которые проживали в полных семьях, в социально-сохранных очагах брак был зарегистрирован только в 66,7 % случаев. В группе детей, проживающих в социально-дезадаптированных очагах, только 15 детей были из полных семей (68 %). При этом в 4-х случаях имелись или мачеха или отчим и 2-х детей воспитывали опекуны (24 %). В социопатических очагах было 44 ребенка (78,6 %), которые проживали в полных семьях. В 2-х случаях это была мачеха и в 9-ти случаях отчим, 4 детей (7,1 %) воспитывались опекунами.

Анализируя данные результаты исследования необходимо отметить, что 70,8 % детей, включенных в исследование, проживали в полных семьях, а одна треть в неполных, имели лишь одного из родителей.

В исследовании обратили внимание на уровень образования родителей в группах наблюдения (табл. 3.18).

Таблица 3.18 – Уровень образования родителей и опекунов в группах наблюдения

Группы	Среднее				Средне-специальное				Высшее			
	мать		отец		мать		отец		мать		отец	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-я, n = 21	5	11,9	3	7,1	17	40,5	16	38,1	0	0	1	2,4
2-я, n = 25	10	25	6	14,3	12	30	12	30	0	0	0	0
3-я, n = 56	50	50	50	50	0	0	0	0	0	0	0	0

Сравнивая уровень образования родителей из очагов туберкулеза, установили, что в социально-сохранных очагах только в одном случае (2,4 %) один из родителей имел высшее образование, при этом основная часть родителей имела средне-специальное (78,6 %) и среднее (19 %) образование ($\chi^2 = 32,886$; $p < 0,001$). В социально-дезадаптированных семьях 60 % родителей имели средне-специальное и 39,3 % среднее образование ($\chi^2 = 6,087$; $p = 0,048$). В социопатических очагах во всех случаях родители имели только среднее образование ($\chi^2 = 111,182$; $p < 0,001$).

Оценивали риск инфицирования МБТ у детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции. Количество детей из групп наблюдения, не инфицированных и инфицированных МБТ, в группах наблюдения представлено в таблице 3.19.

Таблица 3.19 – Количество детей из групп наблюдения, не инфицированных и инфицированных МБТ

Группы сравнения	Не инфицировано МБТ		Всего инфицировано МБТ	
	n	%	n	%
1-я, Социально-сохранные очаги, n = 21	12	57,1	9	42,9
2-я, Социально-дезадаптированные очаги, n = 25	17	68	8	32
3-я, Социопатические очаги, n = 56	11	19,6*	45	80,4*

Примечание: * достоверные различия в группах сравнения, критерий χ^2 , $p \leq 0,05$.

Установили, что наименьшее количество не инфицированных МБТ детей было в социопатических очагах ($\chi^2 = 1 2,254$; $p = 0,016$). Основная масса детей, проживающих в очагах туберкулеза, была инфицирована МБТ 60,8 %. Вирус туберкулиновых проб был зарегистрирован у 16,6 % детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции. Таким образом, в очагах туберкулеза уровень первичного инфицирования МБТ оказался в 8–9 раз выше, чем у детей, проживающих вне туберкулезного очага (табл. 3.8).

Сравнивая ситуацию по инфицированию в группах сравнения, отмечено достоверное различие, наибольшее количество инфицированных МБТ детей было в социопатических очагах ($\chi^2 = 20,521$; $p < 0,001$).

Проведен кластерный анализ между социальным статусом семей, уровнем образования родителей, выполнением противоэпидемических мероприятий. Первый класс составили социально-дезадаптированные семьи, второй класс – социально-сохранные, третий класс – преимущественно социопатические семьи (рис. 3.16).

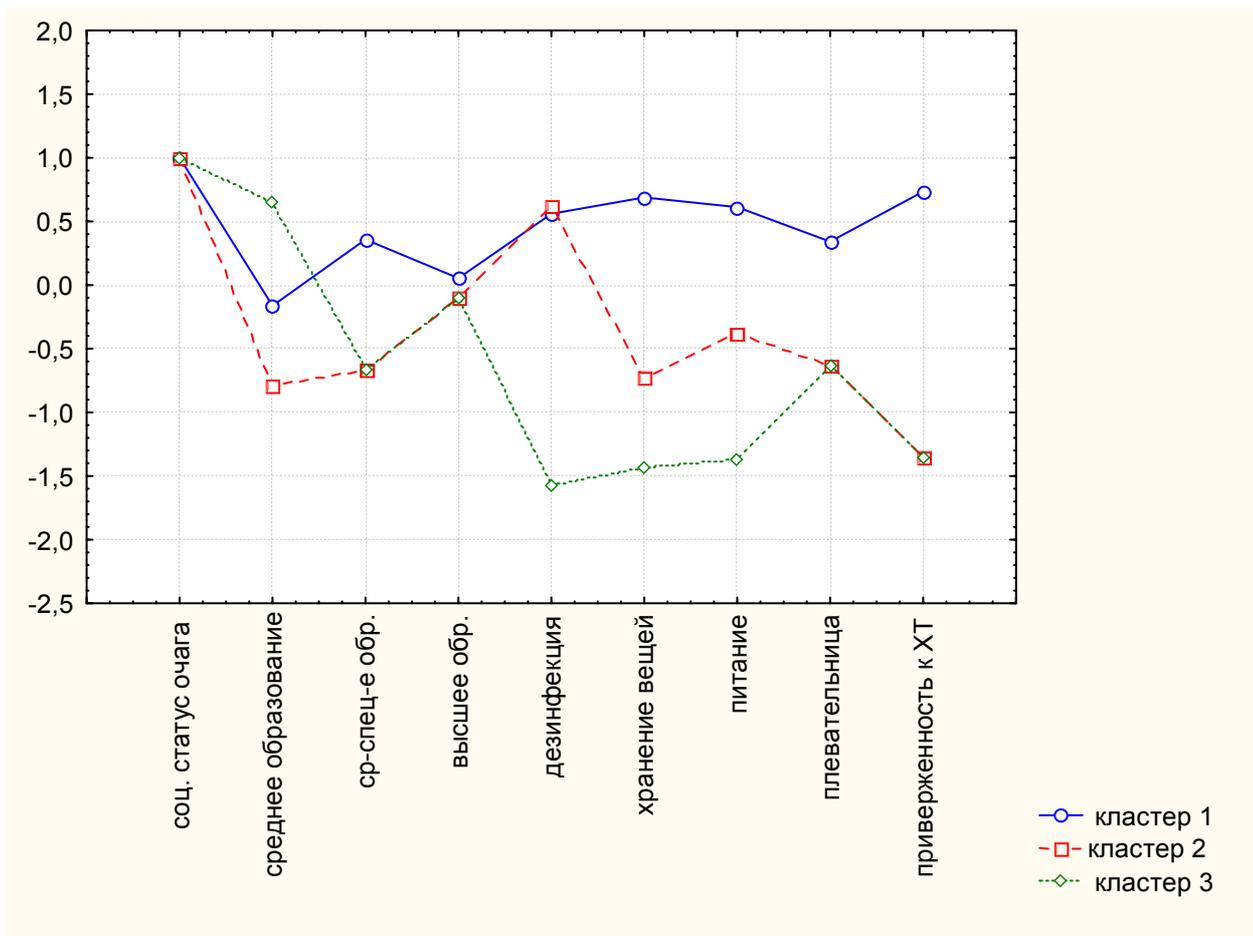


Рисунок 3.16. Кластерный анализ между социальным статусом семей, уровнем образования родителей, выполнением противоэпидемических мероприятий

Для оценки силы и достоверности влияния факторов на развитие раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей проживающих в туберкулезных очагах был использован дисперсионный анализ, результаты которого были ранжированы (табл. 3.20).

Таблица 3.20 – Дисперсионный анализ между социальным статусом семей, уровнем образования родителей, выполнением противоэпидемических мероприятий

Сравниваемые признаки	F	p
Приверженность к химиотерапии (ХТ)	358,38	0,001
Питание	187,51	0,001
Дезинфекция	100,87	0,001
Плевательница	46,59	0,001
Среднее образование	15,25	0,001
Средне-специальное образование	15,12	0,001
Высшее образование	2,57	0,081

Анализируя данные кластерного анализа, социальный статус семьи, уровень образования родителей и выполнение ими противоэпидемических мероприятий в очагах и наличием в них детей в РППТИ пришли к выводу, что в социопатических очагах большую роль в инфицировании детей МБТ играет несоблюдение противоэпидемических мероприятий (класс 3): нерегулярная текущая дезинфекция жилья, отсутствие отдельного места для хранения одежды источника инфекции, отдельной посуды, наличия плевательницы и отсутствие приверженности к лечению. Это приводит в данной категории населения к высокому росту первичного инфицирования МБТ в очагах туберкулезной инфекции, вираж в этих очагах составил 21,4 %. В социально-сохранных (кластер 2) и социально-дезадаптированных семьях (класс 1) уровень образования родителей выше, противоэпидемические мероприятия ими выполнялись более качественно и наличие детей в РППТИ составляло соответственно 4,7 % и 16 % соответственно (коэффициент корреляции средней выраженности – 0,37; $p < 0,05$).

Также нами была проведена оценка уровня здоровья детей, проживающих в

очагах туберкулезной инфекции. При этом учитывали группу здоровья, по которой ребенок наблюдался в общей лечебной сети (табл. 3.21).

Таблица 3.21 – Распределение детей по группам здоровья в зависимости от социального портрета семьи

Группа наблюдения (n – количество детей)	Группы здоровья								χ^2 p
	I группа		II группа		III группа		IV группа		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
1 гр. Социально-сохранные очаги, n = 21	12	57,4	5	23,8	0	0	4	19,1	$\chi^2 = 27,466$ p < 0,001
2 гр. Социально-дезадаптированные очаги, n = 25	3	12,5	21	83,3	0	0	1	4,2	
3 гр. Социопатические очаги, n = 56	7	12,7	35	61,8	2	3,6	12	21,8	

В результате выявлено, что к I группе здоровья относилось всего 22 ребенка (21,6 %), ко II группе здоровья – основная часть детей – 61 человек (59,8 %), к III группе здоровья – 2 ребенка (1,9 %) и к IV группе – 17 детей (16,7 %).

В социально-сохранных очагах достоверно чаще регистрировались дети, имеющие первую группу здоровья – 12 (57,4 %), по сравнению с детьми из других очагов ($\chi^2 = 16,826$; p < 0,001; $\chi^2 = 17,528$; p < 0,001). Отклонения в состоянии здоровья, для которой характерны функциональные нарушения, наличие хронических заболеваний чаще отмечали у детей в социально-дезадаптированных и социопатических очагах – у 22 детей (21,6 %) и 49 детей (48 %) соответственно, достоверных различий между этими группами детей мы не получили ($\chi^2 = 5,323$; p = 0,198).

Результатам эффективности противотуберкулезной вакцинации и ревакцинации в группах сравнения представлены в табл. 3.22. Вакцинация у

69,1 % детей оказалась эффективной ($\chi^2 = 3,777$; $p = 0,386$), отличий в группах сравнения не выявлено.

Таблица 3.22 – Эффективность вакцинации БЦЖ в группах сравнения

Группа сравнения	Эффективная БЦЖ	Неэффективная БЦЖ	Малоэффективная БЦЖ
1–я, n=21	13(61,9 %)	1(4,8 %)	7(33,3 %)
2–я, n=25	16(64 %)	1(4 %)	8(32 %)
3–я, n=56	38(67,9 %)	1(1,8 %)	17(30,4 %)
Всего	67(65,7 %)	3(2,9 %)	32(31,4 %)

Для оценки силы и достоверности, влияния факторов риска развития первичного инфицирования МБТ у детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, был использован дисперсионный анализ, результаты которого были проранжированы (табл. 3.23).

Таблица 3.23 – Значимость влияния дополнительных факторов риска на развитие первичного инфицирования МБТ в очагах туберкулезной инфекции

Исследуемый фактор	F	p	Ранг
Социальный статус семьи	113,2	0,001	1
Низкий уровень образования родителей	97,91	0,001	2
Благоустройство жилья	37,42	0,001	3
Функциональные нарушения здоровья	18,81	0,001	4
Бактериовыделение у источника инфекции	10,32	0,002	5

Примечание: однофакторный дисперсионный анализ, F – критерий Фишера (Fisher)

Установлено, что развитию первичного инфицирования МБТ детей в очагах туберкулезной инфекции способствовали в большей степени такие социальные факторы, как низкий социальный статус семьи, отсутствие какого-либо, кроме среднего, образования у родителей и, как следствие, невыполнение ими всего

комплекса противоэпидемических мероприятий, отсутствие элементарного благоустройства жилья. Уровень здоровья ребенка, проживающего в очаге, также оказался ниже у инфицированных МБТ детей. Эпидемиологический фактор, такой как наличие бактериовыделения у источника инфекции, занял лишь 5-е ранговое место, влияние и значимость его в развитии первичного инфицирования были высоко достоверны. Однако, даже в очагах с недиагностированным бактериовыделением у источника инфекции, риск инфицирования ребенка повышается при наличии социальных и медицинских факторов риска.

Таким образом, данный фрагмент нашего исследования подчеркнул необходимость обязательного учета дополнительных социальных и медицинских факторов риска развития первичного инфицирования у детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции. На основании проведенных исследований можно рекомендовать обязательную изоляцию детей из очагов без диагностированного бактериовыделения у источника инфекции при наличии низкого социального статуса семьи или наличия нарушений здоровья у ребенка, состоящего в контакте.

3.3 Клинико-иммунологические аспекты раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей, проживающих в селе

Анализ клинического состояния детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции проводили по результатам наблюдений за 269 детьми, состоявших на диспансерном учете у районного фтизиатра БУЗ ОО Любинская ЦРБ по VIA группе учета. В группу сравнения вошли 269 не инфицированных МБТ детей, находившихся под наблюдением участковых педиатров БУЗОО Любинская ЦРБ.

Клинические данные детей, включенных в исследование, были основаны на результатах ежегодной диспансеризации. Результаты клинического обследования детей из групп сравнения представлены в таблице 3.24.

Таблица 3.24 – Основные клинические симптомы у детей в группах сравнения

Клинические симптомы	РППТИ n = 269	Не инфицированные МБТ n = 269	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
Аллергия	58(21,6)	56(20,9)	0,007	0,932
ЧБД	71(26,5)	69(25,8)	0,006	0,940
Нарушение аппетита	73(27,2)	69(25,8)	0,050	0,823
Нарушение сна	1(0,4)	1(0,6)	0,498	0,480
Утомляемость	14(4,3)	5(2,2)	3,254	0,071
Слабость	11(4,1)	4(1,5)	4,356	0,037
Эмоциональная неустойчивость	15(5,6)	4 (1,5)	5,086	0,024
Питание: – нормальное	212(79,1)	235 (87,4)	0,506	0,477
– повышенное	4(5,2)	3(1,2)	0,000	1,000
– пониженное	41 (15,3)	18 (6,6)	7,404	0,007
Бледность кожных покровов	77(28,7)	68(25,2)	0,348	0,555
Тени интоксикации под глазами	62(23,1)	58(21,2)	0,110	0,740
Сухость кожных покровов	5(1,9)	0	3,171	0,075
Усиление сосудистого рисунка	8(2,98)	1(0,6)	3,935	0,047
Гипергидроз конечностей	13(4,9)	3(1,2)	4,918	0,027
Увеличение периферических лимфоузлов	137(50,9)	123(45,7)	1,749	0,186
Обложенность языка	28(10,4)	48 (17,8)	4,045	0,044
Кариес	50(18,7)	59(22,2)	0,440	0,507
ГНМ I–II степени	33(12,3)	39(14,8)	0,274	0,600
Признаки дисплазии соединительной ткани	13(4,9)	18(6,8)	0,460	0,497
Систолический шум на верхушке сердца	31(11,6)	32(12)	0,001	1,000
Увеличение печени	2(0,7)	1(0,6)	0,000	1,000
Блефариты	13(4,8)	1(0,4)	0,874	0,003
Артралгии	2(0,7)	0	0,502	0,479

По результатам анамнеза и объективного исследования детей в РППТИ и детей из группы сравнения выявлены достоверные различия. Так, при обследовании детей выявлены признаки интоксикационного синдрома (утомляемость, слабость, эмоциональная лабильность) у 40 (14 %) детей из основной группы и у 13 (5,2 %) не инфицированных МБТ детей ($\chi^2 = 4,356$; $p = 0,037$). Пониженное питание было у 41 (15,3 %) ребенка основной группы и у 18 (6,6 %) не инфицированных МБТ детей ($\chi^2 = 7,404$; $p = 0,007$), усиление сосудистого рисунка по передней грудной стенке у 8 (3,0 %) детей основной группы и у 1 (0,6 %) не инфицированного МБТ ребенка ($\chi^2 = 3,935$; $p = 0,047$), гипергидроз конечностей чаще встречался в основной группе ($\chi^2 = 4,918$; $p = 0,027$).

Данная группа детей была обследована дополнительными методами исследования – мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, постановка иммунологической пробы с Диаскинтестом, данные за специфическую инфекцию выявлены у трех детей, которые в анамнезе были из очага смерти, у остальных детей проявления интоксикационного синдрома нами расценено как проявления другой соматической патологии.

Анализ анамнестических данных в основной группе и группе сравнения показал, что каждый третий ребенок относился к группе часто болеющих острыми респираторными заболеваниями, с эпизодами ОРВИ до 5 и более раз в год ($\chi^2 = 0,006$; $p = 0,932$). Проявление параспецифических реакций (увеличение периферических лимфатических узлов, систолический шум на верхушке, блефариты, артралгии, гепатомегалия) установили у 198 (73,6 %) детей, находящихся в РППТИ. Подобные функциональные нарушения здоровья, связанные с другими причинами, были зарегистрированы у 157 (58,4 %) не инфицированных МБТ детей ($\chi^2 = 13,288$, $p = 0,010$).

Структура сопутствующей соматической патологии, представлена в таблице 3.25.

Таблица 3.25 – Структура соматической патологии у детей в сравниваемых группах

Соматическая патология	Группы сравнения		χ^2	p
	РППТИ, n (%)	Не инфицированные МБТ, n (%)		
Болезни органов пищеварения	6 (2,2)	5 (1,85)	0,000	1,000
Болезни органов дыхания	6 (2,2)	0	4,121	0,042
Болезни мочеполовой системы	4 (1,5)	6 (2,2)	0,091	0,763
ЛОР-патология	22 (8,2)	15 (5,5)	0,911	0,340
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушение обмена веществ	14 (5,2)	4 (1,4)	4,356	0,037
Болезни нервной системы	35 (13,1)	9 (3,3)	12,157	0,001
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	13 (4,9)	22 (8,1)	1,662	0,197
Болезни кожи	2 (0,7)	1 (0,3)	0,000	1,000
Другая патология	15 (5,6)	13 (4,8)	0,034	0,854

По результатам проведенного исследования установлено, что соматическая патология чаще встречалась в группе детей, находящихся в РППТИ (43,5 %), тогда как в группе не инфицированных МБТ детей она была у 27,8 % детей ($\chi^2 = 23,817$; $p < 0,001$). В структуре соматической патологии у детей в РППТИ чаще 2,2 % ($\chi^2 = 4,121$; $p = 0,042$) диагностировалась патология органов дыхания (бронхиальная астма), эндокринной в 5,2 % случаев ($\chi^2 = 4,356$; $p = 0,037$) (сахарный диабет, экзогенно-конституциональное ожирение) и нервной системы 13,1 % ($\chi^2 = 12,157$; $p < 0,001$) (детский церебральный паралич, олигофрения).

Данные ежегодной диспансеризации сравниваемых групп детей, согласно Приложению № 2, утвержденному Приказом МЗ РФ от 30.12.2003 г. № 621, представлены в таблице 3.26.

Таблица 3.26 – Распределение детей по группам здоровья

Группы	Дети в РППТИ n=269		Не инфицированные МБТ n=269		χ^2 , p
	абс.	%	абс.	%	
I	0	0	76	28,1	$\chi^2 = 65,405$; p = 0,001
II	221	81,8	143	53,5	$\chi^2 = 9,502$; p = 0,002
III	24	9	13	4,9	$\chi^2 = 2,530$; p = 0,112
IV	24	9	3	1,2	$\chi^2 = 14,126$; p = 0,001
Инвалидность	20	7,5	3	1,2	$\chi^2 = 10,684$; p = 0,001

Основная масса детей в группах сравнения по результатам диспансеризации была отнесена ко II группе здоровья (81,8 % и 53,5 %). По I группе здоровья из детей, взятых на учет с РППТИ, никто не наблюдался. Выявлены достоверные различия при распределении детей по группам здоровья, при этом у детей основной группы чаще регистрировали II ($\chi^2 = 9,502$; p = 0,002) и IV группу здоровья (18 % и 5,9 %) ($\chi^2 = 93,174$; p < 0,001).

Результаты клинико-иммунологического исследования среди детей в РППТИ (основная группа, n = 269) и детей, не инфицированных МБТ (группа сравнения, n = 269), представлены в таблицах 3.26 – 3.30.

Таблица 3.27 – Картина периферической крови у детей в группах сравнения

Показатели крови	В РППТИ n = 269	Не инфицированные МБТ n = 167
	M ± m	M ± m
Гемоглобин, г/л	126,0 ± 2,1	120,2 ± 1,3
СОЭ, мм/ч	4,6 ± 0,8	4,9 ± 0,3
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,4 ± 0,5	6,7 ± 0,3
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,08
Сегментоядерные нейтрофилы, %	42,3 ± 2,7	53,1 ± 1,2

Продолжение таблицы 3.27

Показатели крови	В РППТИ n = 269	Не инфицированные МБТ n = 167
	М ± m	М ± m
Лимфоциты, %	48,7 ± 3,1	39,6 ± 2,3
Эозинофилы, %	4,1 ± 0,9	3,9 ± 0,4
Моноциты, %	4,6 ± 0,8	5,1 ± 0,8
Базофилы, %	0,07 ± 0,07	0,2 ± 0,1

По данным таблицы 3.27, результаты исследования периферической крови в группах не инфицированных МБТ и впервые инфицированных МБТ достоверно не различались ($p > 0,05$).

Таблица 3.28 – Характеристика основных рецепторов на лимфоцитах, моноцитах в группах сравнения

Показатель	Нормы	Основная группа, дети в РППТИ n = 24	Группа сравнения, здоровые не инфицированные МБТ дети n = 24	Достоверность различий между группами, t, p
CD3+	61–80	71,8 ± 2,2	65,1 ± 3,4	t = -1,371; p = 0,180
CD4+	31–49	42,1 ± 3,7	38,9 ± 2,5	t = -0,073; p = 0,942
CD8+	19–30	28,8 ± 4,4	19,6 ± 1,4	t = -0,139; p = 0,890
CD19+	3–15	20,2 ± 5,1	15,8 ± 1,6	t = 0,133; p = 0,895
CD5+CD19+	<5	8,7 ± 5,2	2,9 ± 0,6	t = -0,811; p = 0,424
CD16+CD56+	5–19	17,8 ± 4,7	12,9 ± 2,2	t = -0,138; p = 0,890
CD25+	0–6	5,99 ± 5,3	0,39 ± 0,08	t = -1,741; p = 0,09
CD50+	60–90	68,8 ± 2,8	61 ± 5,2	t = -1,192; p = 0,244
CD95+	0–6	7,2 ± 5,2	0,3 ± 0,08	t = -1,111; p = 0,276
HLA-DR+	5–18	20,7 ± 4,6	16,9 ± 1,4	t = 0,322; p = 0,750
FAL	–	68,8 ± 2,8	67,1 ± 3,1	t = -0,032; p = 0,974
CD14+HLA-DR+	75–100	69,3 ± 6,8	71,1 ± 7,5	t = -0,395; p = 0,697

По результатам иммунологического обследования крови у детей из групп сравнения, представленным в таблице 3.28, достоверных различий и патологии по

средним значениям основных подклассов лимфоцитов, моноцитов в группах сравнения выявлено не было. Однако обращает на себя внимание тенденция к более высокому уровню лимфоцитов подклассов CD19+, CD5+CD19+, что может свидетельствовать о более выраженной активации гуморального звена иммунитета у недавно инфицированных детей.

Таблица 3.29 – Показатели иммунологического исследования в группах сравнения

Показатель	нормы	Основная группа, дети в РПТИ n = 24	Группа сравнения, не инфицированные МБТ дети n = 10	Достоверность различий между группами, t, p
IFN- α	0–50	9,6 \pm 2,8	4,8 \pm 1,8	t = 1,140; p = 0,093
IFN- γ	0–50	14,6 \pm 5,27	12,4 \pm 5,6	t = -0,250; p = 0,784
IFN- γ stim	1000–2000	1741 \pm 536,5	1116,7 \pm 393,2	t = -0,541; p = 0,113
IL-1 β	< 50	348,6 \pm 161,6	127,5 \pm 111,8	t = 0,563; p = 0,155
IL-2	< 50	16,6 \pm 4,2	44,3 \pm 20,7	t = 0,000; p = 1,000
IL-4	< 50	0,55 \pm 0,2	1,3 \pm 0,9	t = 0,431; p = 0,205
IL-6	< 5	10,4 \pm 3,7	8,25 \pm 2,1	t = 0,037; p = 0,487
IL-8	< 50	92,6 \pm 32,1	36,9 \pm 23,5	t = 0,658; p = 0,097
TNF- α	< 50	96,7 \pm 60,8	1,49 \pm 1,3	t = 0,958; p = 0,289
Lactoferrin	700–1500	935,2 \pm 264,4	834,2 \pm 241,9	t = -0,149; p = 0,895
ЦИК–Digon	271–371	840,5 \pm 173,8	808,2 \pm 392,4	t = -0,916; p = 0,367
ЦИК–Razmer	средний	1,1 \pm 0,4	1,0 \pm 0	t = -0,879; p = 0,387
ЦИК–Ig G	< 31	90,7 \pm 67,9	118,6 \pm 98,4	t = -0,047; p = 0,962

При дополнительном анализе установили, что показатели CD19+, CD5+CD19+, HLA-DR+ в группе впервые инфицированных МБТ детей были выше нормы у 42,8 %, 23,8 % и 28,6 % детей соответственно. При этом, отмечалось увеличение этих показателей в группе сравнения у 37,5 % ($\chi^2 = 0,000$; $p = 0,993$), 12,5 % ($\chi^2 = 0,199$; $p = 0,655$), и 25 % ($\chi^2 = 0,146$; $p = 0,703$) детей соответственно, что может свидетельствовать о наличии сопутствующей неспецифической патологии у детей в обеих группах.

По средним значениям основных иммунологических показателей достоверных отличий в группах сравнения не выявлено (табл. 3.29). При этом отмечается увеличение выше нормальных значений отдельных показателей иммунограммы у детей в обеих сравниваемых группах: IL-1 β , IL-6, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК–Digen, ЦИК–Ig G).

Дополнительный анализ количества детей с измененными показателями иммунограммы позволил выявить, что выше нормы были показатели – IL-1 β у 47,6 % детей основной группы и у 6,3 % детей из группы сравнения ($\chi^2 = 5,591$; $p = 0,018$), IL-6 был выше у 28,6 % основной группы и у 43,8 % ($\chi^2 = 0,093$; $p = 0,760$), детей из группы сравнения; ЦИК–Digen были выше у 85,7 % детей основной группы и у 81,3 % детей из группы сравнения ($\chi^2 = 0,007$; $p = 0,932$), ЦИК–Ig G были выше у 38,1 % детей из основной группы и у 31,3 % ($\chi^2 = 0,007$; $p = 0,933$) детей соответственно из группы сравнения. В основной группе дополнительно еще был высокий уровень IL-8 и TNF- α у 18 % детей. На наш взгляд, выявленное повышение уровня провоспалительных цитокинов и циркулирующих иммунных комплексов в обеих группах детей явилось отражением имеющейся у них сопутствующей патологии.

Нами также была исследована информативность показателей гуморального и клеточного иммунитета при стимуляции неспецифическими (ФГА) и специфическими митогенами (ППД-Л) у 94 инфицированных МБТ детей, из которых 77 находились в РПТИ, и у 30 не инфицированных МБТ детей. Результаты иммунологического исследования крови детей, находящихся в раннем

периоде туберкулезной инфекции, и не инфицированных МБТ, представлены в таблице 3.30.

Таблица 3.30 – Параметры иммунологического анализа крови детей, впервые инфицированных и не инфицированных МБТ

Показатели	Инфицированные МБТ		Не инфицированные МБТ		χ^2 ; p
	n	M ± m	n	M ± m	
Иммуноглобулин G, г/л	70	8,55 ± 1,08	21	8,59 ± 0,46	$\chi^2 = 0,490$ p = 0,484
Иммуноглобулин A, г/л	70	0,83 ± 1,43	21	0,69 ± 4,59	$\chi^2 = 0,072$ p = 0,789
Иммуноглобулин M, г/л	70	0,96 ± 0,08	21	0,86 ± 0,11	$\chi^2 = 0,009$ p = 0,924
РБТЛ:–спонтанная, имп/мин	94	53 ± 8,29	30	56,39 ± 7,77	$\chi^2 = 0,443$ p = 0,506
стимулированная ФГА, имп/мин	94	14839 ± 807,42	30	14815 ± 1457,74	$\chi^2 = 0,005$ p = 0,945
Т-лимфоциты, абс.	94	3,60 ± 0,18	30	3,59 ± 0,2	$\chi^2 = 1,563$ p = 0,211
Т-лимфоциты, %	94	51,50 ± 1,3	30	48,0 ± 2,52	$\chi^2 = 0,001$ p = 0,975

По результатам таблицы 3.30 достоверных различий по средним значениям иммунологических показателей в группах инфицированных и не инфицированных МБТ детей не выявлено.

Индивидуальный анализ выявил, что у детей в РПТИ и не инфицированных МБТ с одинаковой частотой отмечали снижение ответа на фитогемаглютинин (ФГА) в РБТЛ (26,6 % и 30 %; $\chi^2 = 0,005$; p = 0,945), снижение спонтанного синтеза лимфоцитов (81,8 % и 63,3 %, соответственно; $\chi^2 = 1,563$; p = 0,211). При этом у этих детей выявили увеличение удельного веса Т-лимфоцитов (22,2 % и 18,8 %, соответственно; $\chi^2 = 0,001$; p = 0,975), что можно расценить, как количественную компенсацию снижения их функциональной

активности. В обеих группах отмечали пониженный уровень IgA у (1,4 % и 9,5 %; $\chi^2 = 0,072$; $p = 0,789$) детей, IgM (1,4 % и 4,8 %; $\chi^2 = 0,009$; $p = 0,924$) и снижение IgG у (2,8 % и 9,5 %; $\chi^2 = 0,490$; $p = 0,484$) соответственно.

Величина индекса стимуляции лимфоцитов в мРБТЛ с ППД-Л у детей, инфицированных и не инфицированных МБТ, представлена в таблице 3.31.

Таблица 3.31 – Величина индекса стимуляции в мРБТЛ с ППД-Л в группах сравнения

Группы наблюдения	n	Индекс стимуляции в мРБТЛ с ППД-Л	
		М ± m	Доверительный интервал
Не инфицированные МБТ дети	30	2,1 ± 0,14*	1,78–2,34
Инфицированные МБТ дети	94	7,4 ± 0,4*	3,5–11,3
Из них дети в РППТИ («вираж»)	77	5,9 ± 0,37*	3,3–19,1

Примечание – *Достоверность различий между группами, критерий Крускала-Уоллиса.

У не инфицированных МБТ детей пролиферация лимфоцитов на туберкулин в мРБТЛ не выражена, индекс стимуляции (ИС) в пределах 1,78–2,34. У детей, инфицированных МБТ без локальных проявлений инфекции, была выражена пролиферация лимфоцитов на туберкулин в мРБТЛ, при этом ИС был достоверно выше ($p < 0,001$), чем у детей, не инфицированных МБТ. В раннем периоде первичной туберкулезной инфекции индекс стимуляции находился в пределах 3,3–19,1.

Таким образом, установили, что у детей в РППТИ, проживающих в условиях села, часто выявляли проявления параспецифических реакций (73,6 %) ($\chi^2 = 13,288$, $p = 0,010$), подобные функциональные нарушения здоровья у неинфицированных детей отмечались в 58,3 % случаев и были связаны с другими причинами. В группе впервые инфицированных детей достоверно чаще, чем у неинфицированных встречались признаки интоксикационного синдрома ($\chi^2 = 4,356$; $p = 0,037$), пониженное питание ($\chi^2 = 7,404$; $p = 0,007$), признаки вегето-сосудистой дистонии в виде гипергидроза ($\chi^2 = 4,918$; $p = 0,027$), усиление

сосудистого рисунки на грудной стенке ($\chi^2 = 3,935$; $p = 0,047$). Дети в РППТИ имели более высокий уровень сопутствующей патологии ($\chi^2 = 23,817$; $p < 0,001$), чем неинфицированные дети.

Средние значения иммунологических показателей у детей, находящихся в РППТИ, и не инфицированных МБТ детей достоверно не отличались. При этом у детей, проживающих в селе, были зарегистрированы превышающие норму средние значения провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , количества циркулирующих иммунных комплексов, что вероятнее объяснялось высоким распространением соматической патологии, у этих детей.

Изменения, подчеркивающие специфичность инфицирования МБТ установлены только при проведении мРБТЛ с ППД-Л, в показателе индексе стимуляции лимфоцитов, что позволяет использовать данный метод как дополнительный в диагностике раннего периода первичной туберкулезной инфекции.

3.4 Диагностическая значимость препарата Диаскинтест у детей из групп риска по туберкулезу

Проведено исследование оценки информативности пробы с Диаскинтестом у 765 детей, которые были разделены на исследовательские группы (табл. 2.6).

Кожная проба с препаратом Диаскинтест (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения) проводилась одномоментно во всех группах в мае 2010 года, одновременно с проведением туберкулинодиагностики (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л).

Оценка пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей из групп сравнения представлена в таблице 3.32.

Таблица 3.32 – Результаты проведения пробы Манту в исследовательских группах

Группы сравнения	Всего	Результат пробы с диаскинтестом							
		отрицательная		сомнительная		положительная нормергическая		положительная гиперергическая	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%).
1-я «О»	133	107	80,5	5	3,8	15	11,2	6	4,5
2-я VIA	74	45	60,8	5	6,8	15	20,3	9	12,2
3-я VIB	10	2	20	0	0	4	40	4	40
4-я VIB	9	1	11,1	1	11,1	7	77,8	0	0
5-я IV	190	104	54,7	19	10	49	25,8	18	9,5
6-я, инфицированные МБТ	208	149	71,6	12	5,8	41	19,7	6	2,9
7-я, не инфици. МБТ	141	141	100	0	0	0	0	0	0
Всего	765	548	71,6	42	5,5	136	17,7	43	5,6

Оценка пробы с Диаскинтестом – в таблице 3.33.

Таблица 3.33 – Результаты проведения диаскинтеста в исследовательских группах

Группы сравнения	Всего	Результат пробы с диаскинтестом							
		отрицательная		сомнительная		положительная нормергическая		положительная гиперергическая	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%).
1-я «О»	133	107	80,5	5	3,8	15	11,2	6	4,5
2-я VIA	74	45	60,8	5	6,8	15	20,3	9	12,2
3-я VIB	10	2	20	0	0	4	40	4	40
4-я VIB	9	1	11,1	1	11,1	7	77,8	0	0
5-я IV	190	104	54,7	19	10	49	25,8	18	9,5
6-я инфици. МБТ	208	149	71,6	12	5,8	41	19,7	6	2,9
7-я, не инфици. МБТ	141	141	100	0	0	0	0	0	0
Всего	765	548	71,6	42	5,5	136	17,7	43	5,6

Дети, наблюдавшиеся по «0» группе диспансерного учета, имели

положительный результат пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, при этом у 15,7 % детей он сопровождался положительным ответом на пробу с Диаскинтестом, что свидетельствует о наличии активной туберкулезной инфекции и является дополнительным критерием для углубленного обследования с целью выявления локального туберкулезного процесса.

У всех детей из 2-й группы сравнения, находящихся в РППТИ, результат пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л был положительным, однако при проведении пробы с Диаскинтестом положительная реакция отмечена только у 32,5 % детей. Несомненно, это диктует необходимость дифференцированного подхода к проведению профилактических мероприятий при выраже туберкулиновых проб.

В 3-й группе сравнения у детей, состоящих в VIБ группе диспансерного учета (ранее инфицированные МБТ, с гиперергической реакцией на туберкулин), установили в 40 % случаев и гиперергическую реакцию на Диаскинтест. По результатам углубленного обследования данной группы детей не было установлено ни одного случая локального туберкулезного процесса.

У детей из 4-й группы, с приростом туберкулиновой пробы за год на 6 мм и более, в 77,8 % отмечалась положительная реакция на Диаскинтест, что свидетельствует о наличии у них латентной туберкулезной инфекции.

У детей, состоящих в контакте с больными туберкулезом (5-я группа сравнения), инфицирование МБТ по данным туберкулинодиагностики отмечено в 62,7 % случаев. При этом признаки активности туберкулезной инфекции по результатам пробы с Диаскинтестом отмечены в 35,3 %.

Ранее инфицированные МБТ дети, не подлежащие учету у фтизиатра (VI) составившие в нашем исследовании 6-ю группу сравнения, были обычными школьниками, подлежащими ежегодной туберкулинодиагностике, которым после получения информированного согласия родителей были одновременно поставлены обе пробы. При этом у 22,6 % детей результат пробы с Диаскинтестом оказался положительным, что потребовало дополнительного обследования и последующего наблюдения у фтизиатра. Во всех случаях по результатам углубленного обследования локальный туберкулезный процесс

выявлен не был, однако превентивное лечение противотуберкулезными препаратами этим детям было проведено.

Не инфицированные МБТ по результатам ежегодной туберкулинодиагностики дети в исследовании составили 7-ю группу сравнения, все в 100 % случаев отрицательно прореагировали на Диаскинтест.

Данные по среднему размеру инфильтрата на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и на пробу с Диаскинтестом представлены в таблице 3.34, рис. 3.16 и 3.17.

Таблица 3.34 – Средний размер инфильтрата на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтест в исследовательских группах

Группа наблюдения	Кол-во детей	Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л		Проба с Диаскинтестом	
	n	М ± m, мм	Доверительный интервал, мм	М ± m	Доверительный интервал, мм
1-я группа «0»	133	9,0 ± 0,1	8,9-9,2	1,1 ± 0,1 ^{У*}	0,9-1,3
2-я группа «VIA»	74	9,4 ± 0,2	9,0-9,7	1,7 ± 0,2 ^{У*}	1,2-2,1
3-я группа «VIB»	10	15,1 ± 0,4	14,2-15,9	7,7 ± 0,9 ^{У*}	5,9-9,5
4-я группа VIB	9	11,9 ± 0,5	10,9-12,9	3,6 ± 0,9 ^{У*}	1,8-5,4
5-я группа IV	190	6,4 ± 0,2	6,0-6,7	2,2 ± 0,2 ^{У*}	1,9-2,5
6-я группа тубинф	208	6,5 ± 0,3	5,9-7,1	1,1 ± 0,2 ^{У*}	0,7-1,6
7-я группа здоровые	141	0,4 ± 0,05	0,3-0,5	0	0

Примечания:

1. ^У – достоверность различий между 1-й группой и группами сравнения, $p = 0,000$ (критерий Стьюдента);
2. * – достоверность различий между 2-й группой и группами сравнения, $p = 0,000$ (критерий Стьюдента);
3. [^] – достоверность различий между 3-й группой и группами сравнения, $p = 0,000$ (критерий Стьюдента);
4. " – достоверность различий между 4-й группой и группами сравнения, $p = 0,000$ (критерий Стьюдента);
5. [`] – достоверность различий между 5-й группой и группами сравнения, $p = 0,000$ (критерий Стьюдента);
6. [←] – достоверность различий между 6-й группой и группами сравнения, $p = 0,000$ (критерий Стьюдента).

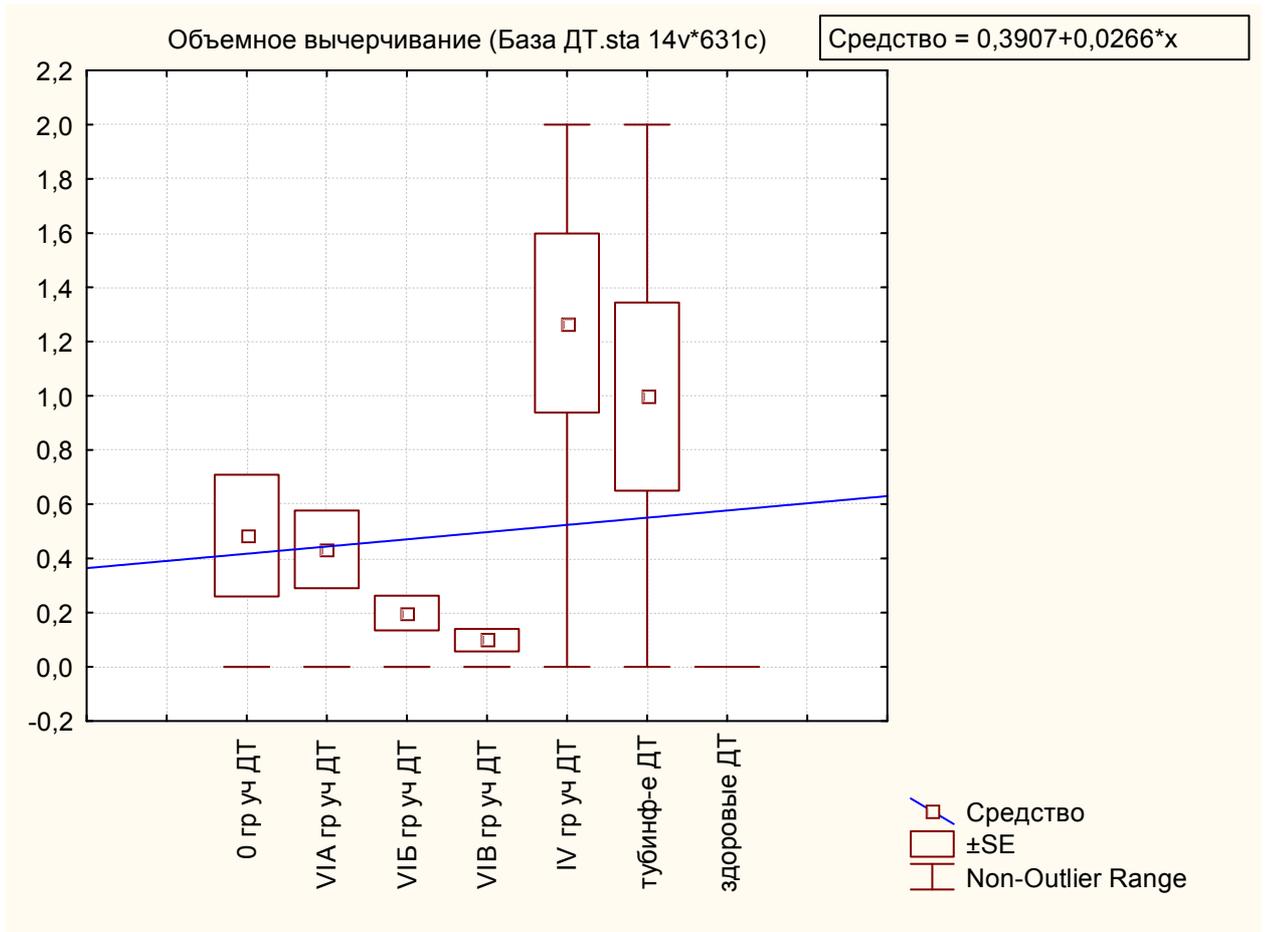


Рисунок 3.17. Средние значения по результатам пробы с Диаскинтестом в группах сравнения в Любинском районе

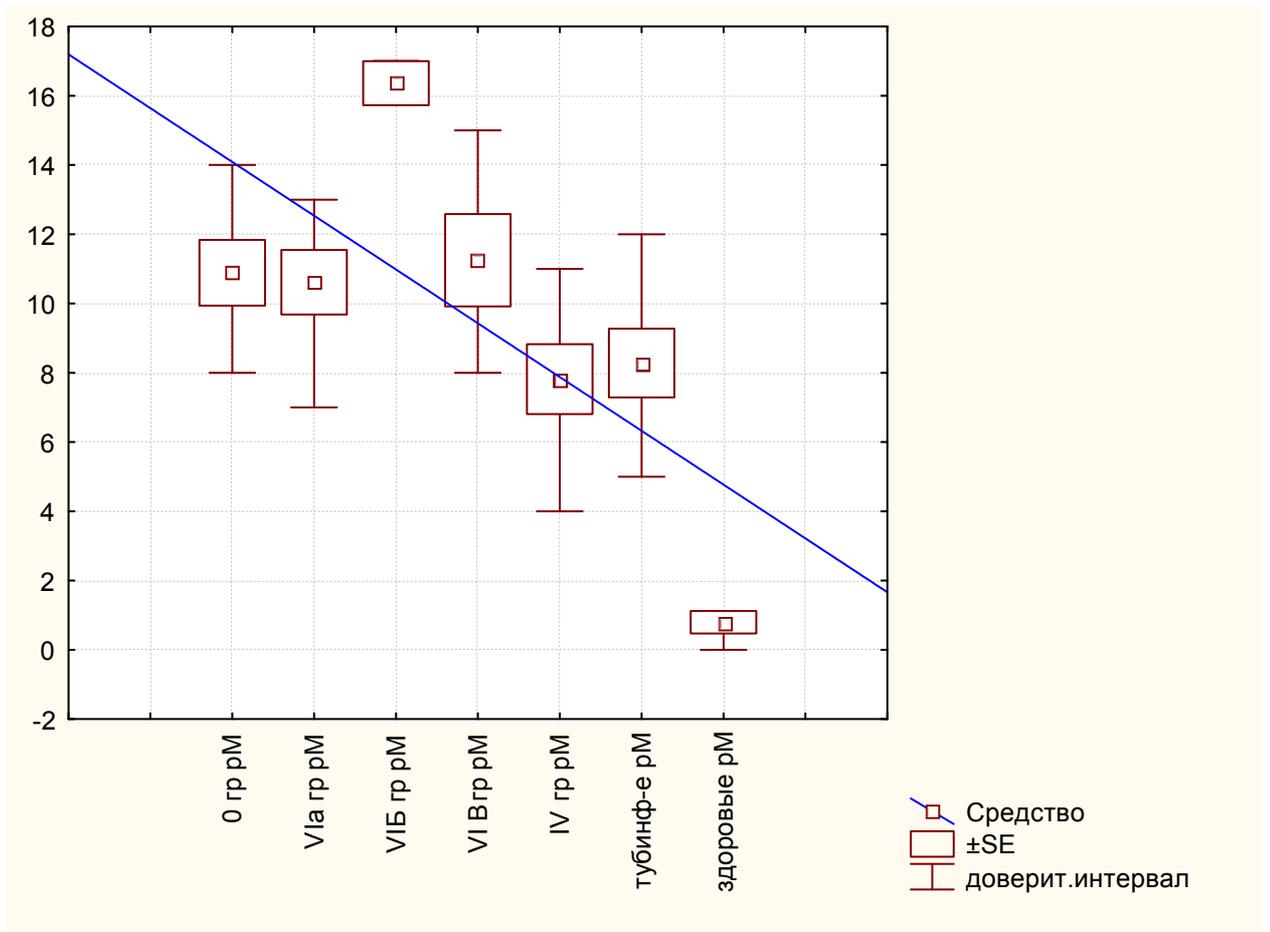


Рисунок 3.18. Средние значения по результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД–Л в группах сравнения в Любинском районе

Исходя из данных таблицы 3.34, средний размер инфильтрата на пробу Манту с 2 ТЕ ППД–Л в исследуемых группах варьировал от $6,4 \pm 0,2$ мм в 5-й группе инфицированных МБТ детей, до $15,1 \pm 0,4$ мм в 3-й группе детей с гиперпробами. Средний размер инфильтрата при постановке пробы с Диаскинтестом варьировал от $1,1 \pm 0,1$ мм в 1-й группе до $7,7 \pm 0,9$ мм в 3-й группе.

Сравнивая размер инфильтрата на пробу Манту с 2 ТЕ ППД–Л и пробу с Диаскинтестом в группах наблюдения, установили умеренно выраженную корреляцию между размером инфильтрата при пробе Манту с 2 ТЕ ППД–Л и Диаскинтестом в 4-й и 5-й группе детей. Дети, которые находились в контакте с больными туберкулезом ($r = 0,41$), и у детей, ранее инфицированных МБТ с

нарастанием туберкулиновой чувствительности ($r = 0,34$), что может подтверждать высокий уровень активности туберкулезной инфекции в данных группах. В остальных группах сравнения, установили низкий уровень корреляционной зависимости между величиной ответной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтест (от $r = 0,13$ до $r = 0,24$), подтверждая тот факт, что в данных группах у большей части детей отсутствовала активная туберкулезная инфекция.

По результатам ответной реакции на Диаскинтест достоверных различий не выявили между группами детей, впервые инфицированных МБТ и находящихся в контакте с больными туберкулезом ($p = 0,121$), также между группами детей с неуточненным диагнозом и ранее инфицированных МБТ ($p = 1,000$).

Таким образом, анализируя полученные данные, установили высокий уровень специфичности Диаскинтеста (100 %) и при этом низкий уровень чувствительности (34,8 %) для диагностики раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей. При этом наличие положительного Диаскинтеста свидетельствует о высоком риске формирования туберкулеза и требует проведения дополнительных диагностических мероприятий с целью уточнения локального специфического процесса.

3.5 Разработка способа подготовки к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л для повышения качества выявления РППТИ у детей

Проведено исследования эффективности препарата «Полисорб МП» производства фирмы ЗАО «Полисорб» (Россия) при подготовке к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л у 68 детей.

По возрастно-половому составу, уровню соматического здоровья сравниваемые группы были сопоставимы (табл. 2.7, табл. 2.8). Средний возраст детей в группах сравнения был $6,8 \pm 2,0$ года. По данным анамнеза, противотуберкулезную вакцинацию в роддоме получили все дети. У 5-ти детей (14,7 %) из основной группы не было кожного знака после прививки, у 3-х детей

проведена ревакцинация, рубчик не был сформирован у одного ребенка. В группе сравнения у 3-х (8,8 %) детей не было кожного знака, из 5-ти ревакцинированных детей, не имели рубчика 2 ребенка.

Распределение детей по группам здоровья, оценке физического развития и наличию соматической патологии представлено в таблице 3.35.

Таблица 3.35 – Соматическое здоровье детей в группах сравнения

Признаки	Основная группа n = 34 (%)	Группа сравнения n = 34 (%)
Группа здоровья		
I	7(20,6)	9(26,5)
II	19(55,9)	21(61,8)
III	7(20,6)	4(11,8)
IV	1(2,9)	0
Физическое развитие:		
ДМТ	4(11,8)	9(26,5)
Нормальное развитие	29(85,3)	25(73,5)
Избыточная масса	1(2,9)	0
Клинические признаки иммунодефицита в анамнезе		
Хроническая патология	5(14,7)	5(14,7)
Часто болеющий ОРВИ ребенок	5(14,7)	3(8,8)
Аллергия в анамнезе	19(55,9)	17(50)
Признаки дисплазии соединит. ткани	4(11,8)	7(20,6)

По данным анамнеза, основная часть детей, основной группы и группы сравнения, имела II группу здоровья ($\chi^2 = 0,003$; $p = 0,959$) и III группу здоровья ($\chi^2 = 0,265$; $p = 0,607$). Большая часть детей имела нормальное физическое развитие ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,823$).

Аллергологический анамнез был отягощен у половины детей в каждой группе ($\chi^2 = 0,004$; $p = 0,949$). По количеству перенесенных ОРЗ в течение года обе группы были равнозначны ($\chi^2 = 0,087$; $p = 0,768$), также как и по наличию хронических очагов инфекции (хронический тонзиллит, синусит, пиелонефрит) ($\chi^2 = 0,115$; $p = 0,735$).

Клинические признаки иммунодефицита в анамнезе, такие как: гнойничковые поражения кожи, стоматит, гнойный отит, гиперплазия периферических лимфатических узлов, диарея с явлением дисбактериоза, пневмония, аденоиды, конъюнктивит, были в половине случаев, как у детей основной группы, так и из группы сравнения ($\chi^2 = 0,005$; $p = 0,945$). Паразитарные и грибковые заболевания были диагностированы у 4-х (8 %) детей основной группы, у 1-го (2,9 %) ребенка из группы сравнения ($\chi^2 = 0,693$; $p = 0,405$).

Все дети по результатам клинико-рентгенологического обследования не имели признаков локального туберкулеза.

Таким образом, до проведения подготовки к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л между группами наблюдения различий не выявили.

В период проведения подготовки с использованием препарата полисорб проявлений нежелательных реакций на препарат не отмечено, все дети препарат переносили хорошо.

Дополнительно, до проведения подготовки к реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л и после подготовки у части детей было проведено копрологическое исследование, результаты представлены в таблицах 3.36 и 3.37.

Таблица 3.36 – Результаты копрологического обследования детей (n=34) основной группы до и после применения препарата Полисорб (абс.ч.)

Показатели	До Полисорба (абс.ч.)	После Полисорба (абс.ч.)	χ^2	p
Соединительная ткань	2	0	0,515	0,473
Мышечные волокна	18	15	0,235	0,627
Нейтральный жир	8	5	0,380	0,537
Мыла	5	4	0,000	1,000
Непереваренная клетчатка	14	12	0,062	0,803
Переваренная клетчатка	25	14	6,012	0,014
Крахмал	11	3	4,407	0,036
Лейкоциты	9	5	0,810	0,368
Стеркобилин	8	0	0,942	0,008
Слизь	3	0	1,395	0,238

Таблица 3.37 – Результаты копрологического обследования детей (n = 34) в группе сравнения до и после традиционной подготовки к пробе Манту (абс.ч.)

Показатели	До подготовки к пробе (абс.ч.)	После подготовки (абс.ч.)	χ^2	p
Соединительная ткань	4	1	0,863	0,353
Мышечные волокна	18	11	2,164	0,141
Нейтральный жир	3	3	0,183	0,669
Мыла	1	2	0,000	1,000
Непереваренная клетчатка	17	13	2,581	0,108
Переваренная клетчатка	16	14	0,531	0,466
Крахмал	5	3	0,142	0,707
Лейкоциты	7	6	0,000	1,000
Стеркобилин	2	1	0,000	1,000
Слизь	1	0	0,000	1,000

По показателям копрограммы выявили проявления гнилостной диспепсии в основной группе у 25 детей и у 17 детей группы сравнения ($\chi^2 = 2,530$; $p = 0,640$), а также признаки бродильного дисбиоза (основная группа в 16 случаях и группа сравнения в 12 случаях) ($\chi^2 = 1,706$; $p = 0,870$).

По результатам контрольного копрологического исследования у детей основной группы во всех случаях установили нормализацию показателей ($\chi^2 = 4,396$; $p = 0,006$), в группе сравнения сохранялись изменения в половине случаев ($\chi^2 = 4,104$; $p = 0,392$).

Результаты туберкулинодиагностики в группах сравнения представлены в таблице 3.38.

Таблица 3.38 – Результаты туберкулинодиагностики в группах сравнения

Группа наблюдения	n	Средний размер инфильтрата на пробу Манту, мм			
		До подготовки M ± m	Доверительный интервал	После подготовки M ± m	Доверительный интервал
Основная группа	34	11,3 ± 0,9*	10,2-11,9	8,5 ± 0,9*	8,0-9,5
Группа сравнения	34	9,8 ± 0,9	9,1-10,4	9,5 ± 0,9	8,2-10,1

Примечание – *Достоверные различия в группах сравнения критерий Стьюдента, $p \leq 0,05$.

По результатам туберкулинодиагностики до начала подготовки средний размер инфильтрата пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в основной группе составлял $11,3 \pm 0,9$ мм, в группе сравнения $9,8 \pm 0,9$ мм ($p > 0,05$).

После проведения подготовки к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л было установлено снижение туберкулиновой чувствительности по среднему размеру инфильтрата в обеих группах, так в основной группе он составил $8,5 \pm 0,9$ мм и достоверно различался с результатами до проведения подготовки в данной группе ($p = 0,03$), в группе сравнения $9,5 \pm 0,9$ мм, при этом достоверных различий по результатам подготовки в данной группе выявлено не было ($p = 0,814$). Сравнивая полученные данные после подготовки к реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л препаратом Полисорб в основной группе и полученные данные после стандартной подготовки к пробе, в группе сравнения получены достоверные различия ($\chi^2 = 66,153$; $p < 0,001$).

После проведения подготовки к пробе в основной группе только 25 (73,5 %) детей были взяты на диспансерный учет по VI группе (группе риска по туберкулезу) в противотуберкулезное учреждение. Установлено, что 9 детей учету у фтизиатра не подлежали ввиду снижения чувствительности к туберкулину до прежней у 5-ти детей (до результатов предыдущего года) и угасания чувствительности до сомнительной, что позволяло отказаться от диагноза инфицирование МБТ (4 ребенка). В группе сравнения на учет у фтизиатра взяты 31 ребенок (91,2 %), а 3 ребенка со снижением чувствительности к туберкулину с диагнозом инфицирование МБТ продолжили наблюдение только на педиатрическом участке. Выявлены различия по количеству детей, взятых на учет у районного фтизиатра ($\chi^2 = 6,530$; $p = 0,042$) (табл. 3.39).

Таблица 3.39 – Диспансерное наблюдение у фтизиатра в группах сравнения

Группа наблюдения	n	Диагноз до обследования	n	Диагноз после обследования	n
1-я группа	34	VIA? «0»	27	VIA	22
		VIB? «0»	3	VIB	1
		VIB? «0»	4	VIB	2
2-я группа	34	VIA? «0»	30	VIA	26
		VIB? «0»	0	VIB	4
		VIB? «0»	4	VIB	1

Таким образом, проведенное клиническое исследование по использованию препарата полисорб в подготовке к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л установило его высокую эффективность.

Применение препарата полисорб в подготовке к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л способствовало снижению туберкулиновой чувствительности у каждого 4-го ребенка и эффективнее стандартной схемы подготовки в 3 раза, а также способствует снижению частоты функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Полученные данные позволяют рекомендовать этот препарат к широкому применению в комплексной подготовке к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей с проявлениями аллергии в анамнезе.

Примерами информативности применения препарата полисорб для подготовки к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей могут служить следующие выписки из амбулаторных карт.

Пример 1. Дима Ж., 10.03.02 г.р., направлен в противотуберкулезный кабинет Любинской ЦРБ по результатам туберкулинодиагностики в мае 2011 г. с диагнозом: «Выраж туберкулиновых проб?». Из анамнеза известно, что ребенок организованный, из социально-дезадаптированной семьи, отец находился в местах лишения свободы. В течение года у ребенка регистрировали до 4-х эпизодов острых респираторных заболеваний, отягощен аллергологический анамнез, выявлен дисбиоз кишечника. Контакт с большим туберкулезом не установлен. По результатам ревакцинации против туберкулеза (август 2009 г.)

регистрировали формирование рубца до 4-х мм, проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л через год после вакцинации отрицательная, что свидетельствовало о малоэффективной ревакцинации. В динамике от 15.05.11 г. проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – папула 13 мм, впервые положительная реакция, что может свидетельствовать о первичном инфицировании. В октябре 2011 г. взят на учет в «О» группу (диагностическую) диспансерного учета, проведенный объем исследований (рентгенодиагностика: рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции, томография срединные срезы 4 и 5 см 26.10.11г.) свидетельствовал об отсутствии локального туберкулеза. Рекомендована и проведена подготовка к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л: Полисорб по 2,0 г 3 раза в день, курсом 10 дней, гипоаллергенная диета. По результатам контрольного обследования после проведенной подготовки: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л от 31.01.12 г. – гиперемия 8 мм, проба с Диаскинтестом от 31.01.12 г. – отрицательная. На основании полученных результатов установили отсутствие инфицирования микобактериями туберкулеза, ребенок был снят с учета с диагнозом: Поствакцинальная аллергия, парааллергия. Рекомендовано: проведение пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л на фоне гипосенсибилизирующей подготовки по плану в условиях общей лечебной сети.

Пример 2. Юлия Ш., 07.05.96 г.р. направлена на консультацию в противотуберкулезный кабинет Любинской ЦРБ по результатам туберкулинодиагностики в октябре 2010 г. с диагнозом: «Тубинфицирование с гиперпробой?» В анамнезе: гнойничковые поражения кожи, гнойный отит, ушиб позвоночника, кифосколиоз, плоскостопие, лямблиоз. Контакт с больным туберкулезом в 2004 году, кратковременный, установлен по случаю смерти больного. По результатам вакцинации против туберкулеза (в роддоме) регистрировали формирование рубца до 5-ти мм. В динамике проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л положительна с 2005 года, что свидетельствовало о выраже туберкулиновых проб (тубинфицирование с 2005 года), направлена с результатом от 04.10.10 г. – везикула 7 мм (гиперергическая реакция на туберкулин). В октябре 2010 г. взята на учет по «0» группе (диагностической) диспансерного учета, проведенный объем исследований (рентгенодиагностика: рентгенография

органов грудной клетки в прямой проекции от октября 2010 г. без патологии; ультразвуковое исследование (УЗИ-абдоминальное – врожденная аномалия почек, удвоение почек слева; общий анализ крови (ОАК) и общий анализ мочи (ОАМ) от октября 2010 г. без патологии) свидетельствовал об отсутствии формирования локального туберкулеза. Рекомендована и проведена подготовка к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л: Полисорб ПМ по 4,0 г 3 раза в день, курсом 10 дней, гипоаллергенная диета. По результатам контрольного обследования после проведенной подготовки: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л от 29.11.10 г. – папула 8 мм (слабо положительная реакция), проба с Диаскинтестом от 29.11.10 г. – отрицательная. На основании полученных результатов установили отсутствие активной туберкулезной инфекции, ребенок был снят с учета с диагнозом: «Тубинфицирование, парааллергия». Рекомендовано: проведение пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л на фоне гипосенсибилизирующей подготовки по плану в условиях общей лечебной сети.

Таким образом, на фоне эффективной подготовки к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л Полисорбом подтверждено отсутствие активной туберкулезной инфекции и положительный результат в первом примере, и гиперергическая чувствительность к туберкулину во втором примере, обусловлены влиянием парааллергии, что позволило правильно оценить сложившуюся ситуацию и исключить гипердиагностику как первичного инфицирования, так и отнесения ребенка к группе риска по развитию локального туберкулеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с ростом заболеваемости туберкулезом в современной литературе продолжают широко обсуждаться такие актуальные вопросы, как своевременное выявление раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей и совершенствование профилактических мероприятий с учетом возрастных, социальных и эпидемических факторов [78, 87].

Целью настоящего исследования явилось: выявление эпидемиологических и клинико-иммунологических аспектов и факторов риска развития раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей, проживающих в сельской местности.

Проведена оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу на территории Омской области и города Омска за период с 1988 по 2012 годы. В результате Любинский муниципальный район Омской области признан типичным районом, имеющим средние рейтинговые показатели, и выбран в качестве территории для проведения настоящего исследования. Рассматривался риск возможного влияния отдельных показателей на развитие инфицирования и заболевания туберкулезом детей и подростков. Для анализа использовались ежегодные отчетные статистические формы № 8 и № 33.

Для характеристики эпидемического процесса туберкулеза в целом у населения, и у детей применялись следующие показатели: заболеваемость, распространенность, доля фиброзно-кавернозного туберкулеза среди впервые выявленных больных и в контингентах, составляющая основное «бациллярное ядро», которое представляет собой наиболее эпидемиологически опасную группу больных туберкулезом, смертность от туберкулеза, первичное инфицирование микобактериями туберкулеза, инфицированность МБТ.

Дополнительно при оценке риска развития туберкулеза у детей и подростков рассчитывали оценочный риск заболевания среди пациентов подверженных и неподверженных фактору [166], представляющий интерес (контакт с больным туберкулезом).

За анализируемый период отмечался рост общей заболеваемости туберкулезом. Учитывая наличие большого резервуара туберкулезной инфекции, показатель «виража» туберкулиновых проб в течение последних лет ежегодно составлял $2,0 \pm 0,12$ %. К подростковому возрасту количество инфицированных МБТ детей составило 52 %.

Анализируя данные по эпидемиологической ситуации в очагах туберкулеза за 16-летний период, установили рост случаев туберкулеза среди детей, проживающих с источником МБТ, в 5 раз. Этот показатель к 2010 году составлял 2392 на 100 тыс. детского населения, проживающего в условиях контакта, что в 63 раза выше показателя уровня детской заболеваемости по району, которая составляла 38,1 на 100 тыс. детского населения.

Оценивая риск развития туберкулеза среди детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, за 16-летний период установили показатель на уровне $0,13 \pm 0,036$ условных единиц, который превышал риск развития туберкулеза среди детей без установленного контакта в 14 раз.

Анализируя уровень первичного инфицирования МБТ среди детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, установили, в среднем ежегодно заражается 16,7 % детей, что больше по сравнению со средним уровнем ежегодного инфицирования среди всех детей по району в 8 раз.

С целью оценки развития эпидемиологической ситуации провели сравнительный анализ по трем пятилетним периодам: 1-й – с 2006 по 2010 гг., 2-й – с 2000 по 2005 гг., 3-й – с 1995 по 1999 гг. Средний уровень заболеваемости туберкулезом детей в очаге в 1-й период составил $1450 \pm 489,5$ случая на 100 тыс. детей, проживающих в очагах; во 2-й период – $915,9 \pm 601,8$; в 3-й период – $297,6 \pm 297,7$ случая на 100 тыс. детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции. Достоверных различий по трем сравниваемым периодам не выявлено (критерий Крускала-Уоллиса, $p = 0,202$). Однако, сравнивая уровень риска заболевания туберкулезом в очагах, установили достоверные различия в показателях между 1-м ($0,15 \pm 0,04$ условных единиц) и 3-м ($0,08 \pm 0,01$ условных

единиц) периодами ($p = 0,07$), что подтверждает повышение риска заболевания туберкулезом за последние 5 лет.

В сравниваемых периодах установили высокий уровень первичного инфицирования МБТ детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, в 1-м периоде он составил $15,7 \% \pm 1,95 \%$; во 2-м периоде – $19,7 \% \pm 4,4 \%$; в 3-м периоде – $14,9 \% \pm 0,7 \%$ без достоверных различий (Крускала-Уоллиса, $p = 0,565$), который был в 5-16 раз выше по сравнению с детьми без установленного контакта, находящихся в РППТИ, соответственно в 1-м периоде – $1,96 \% \pm 0,04 \%$; во 2-м – $1,82 \% \pm 0,05 \%$; 3-м – $1,75 \% \pm 0,19 \%$.

За последние 24 года отмечен рост первичного инфицирования в два раза, и чаще первичное инфицирование в сельском районе регистрировалось среди детей школьного возраста ($57,6 \%$) ($\chi^2 = 411,996$ степеней свободы 60; $p < 0,001$), а именно в семилетнем возрасте, что свидетельствует о более позднем инфицировании в условиях села. По литературным данным чаще инфицируются МБТ дети дошкольного возраста и в основном это данные исследований, проведенные на уровне мегаполиса [6, 16].

Таким образом, неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Омской области способствовала высокой распространенности туберкулеза с бактериовыделением, что напрямую отразилось на заболеваемости не только взрослого, но и детского населения ($r = 0,43$), при этом ежегодно каждый бактериовыделитель в условиях села способен заражать до пяти детей в год ($t = 0,127$; $p = 0,905$).

На втором этапе исследования был проведен анализ клинического состояния детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции по результатам наблюдений за 269-ю детьми, состоявшими на диспансерном учете у районного фтизиатра БУЗОО Любинская ЦРБ по VIA группе учета. В группу сравнения вошли 269 не инфицированных МБТ детей, находящихся под наблюдением участковых педиатров БУЗОО Любинская ЦРБ.

По результатам анамнеза и объективного исследования детей в РППТИ и детей из группы сравнения выявлены достоверные различия ($\chi^2 = 83,815$ степеней

свободы 44; $p < 0,001$). Так при обследовании детей выявлены признаки интоксикационного синдрома (утомляемость, слабость, эмоциональная лабильность), которые были отмечены у 15,2 % детей из основной группы и у 3 % неинфицированных МБТ детей ($\chi^2 = 4,356$; $p = 0,037$). Пониженное питание было также у 15,2 % детей основной группы и у 6,6 % неинфицированных МБТ детей ($\chi^2 = 7,404$; $p = 0,007$); усиление сосудистого рисунка по передней грудной стенке у 3 % детей основной группы и у 0,6 % неинфицированных МБТ детей ($\chi^2 = 3,935$; $p = 0,047$); гипергидроз конечностей и обложенность языка соответственно в группах сравнения ($\chi^2 = 4,918$; $p = 0,027$), ($\chi^2 = 4,045$; $p = 0,044$). Данная группа детей была обследована дополнительными методами исследования – мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, постановка иммунологической пробы с «Диаскинтестом», данные за специфическую инфекцию выявлены у трех детей, которые в анамнезе были из очага смерти, у остальных детей проявления интоксикационного синдрома нами расценено как проявления соматической патологии.

Анализ анамнестических данных в основной группе и группе сравнения показал, что каждый третий ребенок относился к группе часто болеющих острыми респираторными заболеваниями ($\chi^2 = 0,006$; $p = 0,932$), что подтверждается рядом авторов [110, 139]. Проявление параспецифических реакций (увеличение периферических лимфатических узлов, гепатомегалия, систолический шум на верхушке) установили у 73,6 % детей, находящихся в РППТИ. Подобные функциональные нарушения здоровья, связанные с другими причинами, были зарегистрированы у 58,3 % не инфицированных МБТ детей ($\chi^2 = 13,288$, $p = 0,010$).

По результатам проведенного исследования установлено, что соматическая патология также чаще встречалась в группе детей, находящихся в РППТИ (43,5 %), тогда как в группе не инфицированных МБТ она была у 27,8 % детей ($\chi^2 = 23,817$; $p < 0,001$).

Также в группе детей в РППТИ в 12 раз чаще был установлен источник заражения ребенка, чем в группах сравнения ($\chi^2 = 101,168$; $p < 0,001$).

Установлено, что наибольшее количество детей из основной группы проживали в социально-дезадаптированных (39 %) и социопатических (25,3 %) семьях ($\chi^2 = 17,736$; $p < 0,001$).

Сельское население в большей степени проживает в частных домах, при этом основная масса жилья неблагоустроена в связи с тем, что нет возможности иметь централизованное отопление, водоснабжение. Так по результатам нашего наблюдения, дети основной группы проживали в неблагоустроенных условиях только в 44,9 % случаев, в группе сравнения таких детей оказалось достоверно больше 75 % ($\chi^2 = 69,461$; $p < 0,001$), что никак не отразилось на уровне первичного инфицирования МБТ среди этой категории детей. При этом среди детей из основной группы чаще регистрировали проживания в условиях либо интерната, либо общежития ($\chi^2 = 42,641$; $p < 0,001$), что подтверждает наличие высокого риска инфицирования МБТ (закрытые учреждения, проживание в условиях общежития является отягощающим фактором при определении эпидемиологической опасности) [105]. Анализируя ситуацию, установили, что большая часть детей, основной группы, проживала в семьях с низким материальным достатком, при этом 47,2 % семей имели доход ниже прожиточного минимума ($\chi^2 = 4,069$; $p = 0,044$).

При проведении дисперсионного анализа с ранжированием его результатов установлено, что основными факторами риска инфицирования МБТ детей в условиях села являлись неизвестный тубдиспансеру контакт с больным туберкулезом, неблагополучный социальный статус семьи, в которой проживал ребенок, известный контакт с больным туберкулезом, низкий материальный достаток и отсутствие благоустройства жилья.

С целью выявления дополнительных факторов риска в развитии РППТИ проведен сравнительный анализ среди детей ($n = 102$), проживающих в условиях очага туберкулезной инфекции.

Основная масса детей, проживающих в туберкулезном очаге, была из контакта с больными бактериовыделителями, 61,8 % случаев ($\chi^2 = 9,688$; $p = 0,008$). Большая часть очагов туберкулезной инфекции нами были признаны

социопатическими семьями. Большая часть детей из очагов проживали в неблагоустроенных условиях ($\chi^2 = 8,954$; $p = 0,003$). Оценивая уровень образования родителей из очагов туберкулеза, установили, что большая часть родителей имела лишь среднее образование ($\chi^2 = 32,886$; $p < 0,001$).

Оценивая уровень инфицирования МБТ детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, установили, что наименьшее количество не инфицированных МБТ детей было в социопатическом очаге ($\chi^2 = 12,254$; $p = 0,016$). Вираз туберкулиновых проб был зарегистрирован у 16,6 % детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции ($\chi^2 = 8,378$; $p = 0,015$).

При оценке уровня здоровья детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, учитывали группу здоровья. Чаще регистрировали вторую группу здоровья, для которой были характерны функциональные нарушения, в социально-дезадаптированных и социопатических очагах часто отмечалась хроническая патология, относившая ребенка к III или IV группам здоровья ($\chi^2 = 5,047$; $p = 0,08$).

После проведения дисперсионного анализа с ранжированием показателей установили, что факторами риска развития РППТИ у детей из очагов туберкулезной инфекции в селе являются: низкий социальный статус семьи ($F = 159,06$; $p < 0,001$, ранг 1); отсутствие образования у родителей ($F = 121,51$; $p < 0,001$, ранг 2); отсутствие благоустройства жилья ($F = 37,42$; $p < 0,001$, ранг 3); низкий индекс здоровья ребенка ($F = 10,86$; $p = 0,001$, ранг 4).

При лабораторном обследовании у половины детей (53,4 %) в раннем периоде туберкулезной инфекции отклонений от возрастной нормы не было. Выявленные изменения со стороны периферической крови не были патогномичны для туберкулезной инфекции, так как с той же частотой отмечались и среди не инфицированных детей. Отражением раннего периода туберкулезной инфекции может являться снижение уровня гемоглобина [163], что также может свидетельствовать о нарушении в системе клеточного и гуморального иммунитета. В период «виража» анемия была установлена у 14,5 % детей. При этом данные достоверно не различались с результатами обследования

не инфицированных МБТ детей, что также не позволило полученные результаты расценить как проявление специфического воспаления.

При исследовании иммунологического статуса детей в период «виража» также не были отмечены специфические изменения. Достоверные отличия выявлены лишь по одному показателю в группах сравнения IL-1 β , который был выше нормы у 47,6 % детей основной группы ($\chi^2 = 5,591$; $p = 0,018$). Была тенденция к более высокому содержанию в крови и других провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- α , ИНФ- α , ИНФ- γ стимулированного), что говорило об активации гуморального звена иммунитета у детей с виражом, которое возможно способствовало инфицированию.

Также была исследована информативность показателя пролиферации лимфоцитов при стимуляции туберкулином (мРБТЛ с ППД-Л). У детей в РППТИ была выражена пролиферация лимфоцитов на туберкулин в мРБТЛ, при этом ИС был достоверно выше ($p = 0,000$), чем у не инфицированных МБТ детей.

Таким образом, результаты полученных исследований согласуются с мнением ряда исследователей, что клинические, лабораторные данные и данные иммунологических исследований при отсутствии локальных проявлений туберкулезной инфекции не могут с определенностью говорить о ее наличии [74, 142]. По результатам оценки иммунологических показателей у детей, находящихся в РППТИ выявленные изменения обусловлены, вероятно, влиянием неспецифической патологии, так как были выявлены в группе инфицированных и не инфицированных МБТ пациентов. Изменения, характеризующие наличие специфического процесса, установлены только при проведении мРБТЛ с ППД-Л, что позволяет использовать данный метод как дополнительный в диагностике раннего периода первичной туберкулезной инфекции.

На третьем этапе нашего исследования с целью совершенствования диагностики РППТИ исследовалась информативность применения препарата Диаскинтест и эффективность подготовки к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л с применением препарата Полисорб.

В исследовании по оценке информативности пробы с Диаскинтестом участвовало 765 детей и подростков, проживающих на территории обслуживания БУЗОО Любинская ЦРБ, состоящих на диспансерном учете у фтизиатра, из групп риска развития туберкулеза, из них 141 здоровый ребенок, наблюдаемых в общей лечебной сети. Всем детям, включенным в исследование, были поставлены кожные пробы, Манту с 2ТЕ ППД-Л и Диаскинтест, которые проводили одновременно на обеих руках.

Проведенная корреляция по Спирмену между результатами реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л и результатами Диаскинтеста достоверно различна при сравнении внутри каждой группы. Дети, наблюдающиеся по «0» группе диспансерного учета в 15,7 % детей отреагировали положительным ответом на Диаскинтест, что характеризует наличие активной туберкулезной инфекции и является дополнительным критерием для углубленного обследования с целью выявления локального туберкулезного процесса.

У детей, находящихся в РППТИ, положительный результат с Диаскинтестом отмечен у 32,5 % детей. Несомненно, это также диктует необходимость дифференцированного подхода к проведению профилактических мероприятий при выраже туберкулиновых проб [122].

В группе детей с гиперергической реакцией на туберкулин установлен положительный результат с Диаскинтестом в 40 % случаев. У детей из группы с приростом туберкулиновой пробы за год на 6 мм и более в 77,8 % отмечалась положительная реакция на Диаскинтест, что позволяет говорить о наличии латентной туберкулезной инфекции и требует углубленного обследования этих детей, включающего МСКТ органов грудной клетки (ОГК).

У детей, состоящих в контакте с больными туберкулезом, признаки активности туберкулезной инфекции по результатам пробы с Диаскинтестом отмечены в 35,3 % случаев. У ранее инфицированных МБТ детей в 22,6 % случаев результат пробы с Диаскинтестом оказался положительным, что потребовало дополнительного обследования и последующего наблюдения у фтизиатра. Не инфицированные МБТ дети все отрицательно прореагировали на Диаскинтест.

Сравнивая размер инфильтрата на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробу с Диаскинтестом в группах наблюдения, установили умеренно выраженную корреляцию между размером инфильтрата при пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтестом в группе детей, которые находились в контакте с больными туберкулезом ($r = 0,41$), и у детей, ранее инфицированных МБТ с нарастанием туберкулиновой чувствительности ($r = 0,34$), что может подтверждать высокий уровень активности туберкулезной инфекции в данных группах.

Таким образом, анализируя полученные данные, установили высокий уровень специфичности Диаскинтеста (100 %) и низкий уровень чувствительности (34,8 %) для диагностики раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей. При этом наличие положительного Диаскинтеста свидетельствует о высоком риске формирования туберкулеза и требует проведения дополнительных диагностических мероприятий с целью уточнения локального специфического процесса.

При оценке эффективности применения препарата «Полисорб МП» производства фирмы ЗАО «Полисорб» (Россия) для подготовки к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л из групп риска по туберкулезу с отягощенным аллергоанамнезом. Некоторым детям дополнительно было назначено копрологическое обследование до и после постановки пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Проведенное клиническое исследование по использованию препарата Полисорб в подготовке к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л установило его высокую эффективность.

Применение препарата Полисорб в подготовке к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л способствовало снижению туберкулиновой чувствительности у каждого четвертого ребенка и эффективнее стандартной схемы подготовки в три раза, а также способствовало снижению частоты функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Об этом свидетельствовали нормализация показателей переваривающей способности кишечника, уменьшение признаков гнилостной и бродильной диспепсии в основной группе, в группе сравнения изменения сохранялись в половине случаев.

Полученные данные позволяют рекомендовать этот препарат к широкому применению в комплексной подготовке к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей с отягощенным аллергическим анамнезом.

ВЫВОДЫ

1. Обширный резервуар туберкулезной инфекции в сельском районе области поддерживает на высоком уровне количество детей в РППТИ, что ведет также к высокому уровню детской заболеваемости (корреляция впервые выявленных бактериовыделителей, больных с ФКТ и первичного инфицирования $r = 0,997$). Основными проблемами сельского района можно считать высокую частоту выявления запущенных форм и высокий уровень смертности от туберкулеза.

Бактериовыделитель в условиях села способен заражать от трех до восьми детей в год. В условиях села отмечается тенденция к наиболее частому развитию первичного инфицирования детей ($57,6 \pm 21,9 \%$) в школьном возрасте (от 7 до 14 лет), показатель виража в возрасте семи лет у сельских детей был максимальным и составлял 7,7 %, что связано с социально-экономическими особенностями села и более поздним расширением контактов.

2. Выявлены факторы риска развития раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей и подростков, проживающих в селе. Установлено, что основными факторами риска инфицирования МБТ детей в условиях села являются: неизвестный тубдиспансеру контакт с больным туберкулезом ($F = 708,7$; $p < 0,001$), неблагополучный социальный статус семьи ($F = 302,5$; $p < 0,001$), в которой проживал ребенок, известный контакт с больным туберкулезом ($F = 76,16$; $p < 0,001$), низкий материальный достаток ($F = 47,28$; $p < 0,001$) и отсутствие благоустройства жилья ($F = 33,66$; $p < 0,001$).

Развитию первичного инфицирования МБТ детей в очагах туберкулезной инфекции способствовали в большей степени такие социальные факторы, как низкий социальный статус семьи ($F = 159,06$; $p < 0,001$, ранг 1); отсутствие образования у родителей ($F = 121,51$; $p < 0,001$, ранг 2); отсутствие благоустройства жилья ($F = 37,42$; $p < 0,001$, ранг 3); низкий индекс здоровья ребенка ($F = 10,86$; $p = 0,001$, ранг 4).

3. У детей в РППТИ, проживающих в условиях села, часто выявляли проявления параспецифических реакций (73,6 %) ($\chi^2 = 13,288$, $p = 0,010$); пониженное питание ($\chi^2 = 7,404$; $p = 0,007$), признаки вегето-сосудистой дистонии ($\chi^2 = 3,935$; $p = 0,047$), более высокий уровень сопутствующей патологии ($\chi^2 = 23,817$; $p < 0,001$).

Средние значения иммунологических показателей у детей, находящихся в РППТИ и не инфицированных МБТ, достоверно не отличались. При этом у детей, проживающих в селе, были зарегистрированы превышающие норму средние значения провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , количества циркулирующих иммунных комплексов. У сельских детей, находящихся в РППТИ, тенденция к повышению уровня провоспалительных цитокинов, ИНФ- α , ИНФ- γ стимулированного, была более значительной, чем у не инфицированных МБТ, это может свидетельствовать о том, что активация гуморального звена иммунитета способствовала развитию первичного инфицирования у этих детей.

Изменения, подчеркивающие специфичность инфицирования МБТ установлены только при проведении мРБТЛ с ППД-Л, в показателе индексе стимуляции лимфоцитов, что позволяет использовать данный метод как дополнительный в диагностике раннего периода первичной туберкулезной инфекции.

4. Использование Диаскинтеста у детей, подлежащих ежегодной туберкулинодиагностике, одновременно с пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л позволило у каждого десятого ребенка выявить признаки активности туберкулезной инфекции. Установлена высокая специфичность (100 %) и низкий уровень чувствительности (34 %) Диаскинтеста для диагностики РППТИ.

5. Применение препарата Полисорб в подготовке к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом способствует снижению туберкулиновой чувствительности у каждого четвертого ребенка и эффективнее стандартной схемы подготовки в три раза, а также способствует снижению частоты функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Педиатрам:

1. При организации раннего выявления туберкулеза у детей в условиях села учитывать наиболее подверженный первичному инфицированию возраст от 7 до 14 лет, избегать уклонений от проведения ежегодной туберкулинодиагностики детей данной возрастной группы. Показатель охвата туберкулинодиагностикой приближать к 100 %.

2. В условиях села учитывать социальные факторы риска развития первичного инфицирования. Считаю целесообразным организацию проведения туберкулинодиагностики два раза в год детям из семей социального риска для своевременной постановки диагноза ранний период первичной туберкулезной инфекции с проведением всего комплекса лечебных и профилактических мероприятий для предупреждения перехода инфицирования МБТ в заболевание.

3. Учитывать наличие сопутствующих заболеваний 2-х кратная постановка туберкулинодиагностики детям, относящимся к медицинской группе риска по туберкулезу.

Фтизиопедиатрам:

1. Детям, наблюдающимся по «0» диагностической группе ДУ перед контрольным проведением пр. Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводить подготовку с применением препарата Полисорб МП по схеме.

2. Детям из групп риска по туберкулезу обязательно проведение пробы с Диаскинтестом для выявления группы детей со скрытыми проявлениями активности туберкулезной инфекции для их углубленного обследования (с включением мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОГК) и при исключении локального туберкулеза проведения превентивного лечения противотуберкулезными препаратами.

3. Для проведения дифференциальной диагностики состояний, связанных с инфицированием МБТ, в комплексном исследовании рекомендовано проведение иммунологических тестов мРБТЛ с ППДЛ.

4. Учитывать дополнительные медицинские и социальные факторы риска развития инфицирования МБТ у детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции. В обязательном порядке обеспечивать изоляцию детей из социально-дезаптированных и социопатических очагов туберкулеза в санаторные учреждения даже при отсутствии диагностированного бактериовыделения у источника инфекции.

5. Обеспечивать оздоровление детей из очагов туберкулезной инфекции в санаториях, включая противотуберкулезные, при наличии у них функциональных и хронических заболеваний.

6. В РППТИ при проявлении параспецифических реакций проведение полного комплекса обследования и проведения лечебно–профилактических мероприятий.

7. Проведение санитарно-просветительной работы в средствах массовой информации, индивидуальная работа в очагах с привлечением работников социальной службы.

Фтизиатрам:

1. При выявлении больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом и бактеровыделителей взрослых считать расширением границ очага туберкулезной инфекции: жители одного подъезда, пользующиеся общей лестничной клеткой, одним двором, жители близлежащих домов, выходящих на одну улицу, жители небольшого села в которых проводить весь комплекс противоэпидемических мероприятий.

Районной администрации и руководителям детских школьных учреждений:

1. Для снижения уровня первичного инфицирования детей в условиях села, связанного с расширением контактов, обеспечить районной администрации доставку детей школьников до места учебы в индивидуальных школьных автобусах, запретив водителям сбор попутных пассажиров.

2. Приобретение передвижной флюорографической установки, обеспечивающей выявление не только туберкулеза, но и онкологической патологии у жителей сел.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БЦЖ	живая вакцина противотуберкулезная штамм <i>Mycobacterium tuberculosis bovis</i> BCG
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГЗТ	гиперчувствительность замедленного типа
ГДКБ	городская детская клиническая больница
ДУ	диспансерный учет
ЗД	заболеваемость туберкулезом детская
ЗО	заболеваемость туберкулезом общая
ЗП	заболеваемость туберкулезом подростков
ИРИ	иммунорегуляторный индекс
ИС	индекс стимуляции
МБТ	микобактерии туберкулеза
МЗ РФ	Министерство здравоохранения Российской Федерации
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
НСТ	нитросиний тетразолий
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОГК	органы грудной клетки
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ОРИ	острая респираторная инфекция
ППД-Л	очищенный белковый дериват туберкулина, модификация Линниковой (purified protein derivative-PPD)
ПТАТ	противотуберкулезные антитела
ПТД	противотуберкулезный диспансер
ПТК	первичный туберкулезный комплекс
Р	ранг
РГНФ	Российский государственный научный фонд
РБТЛ	реакция бластной трансформации лимфоцитов

РНГА	реакция непрямой гемагглютинации
РППТИ	ранний период первичной туберкулезной инфекции
РФ	Российская Федерация
С	смертность от туберкулеза
СФО	Сибирский Федеральный округ
ТВЛУ	туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
ТЕ	туберкулиновая единица
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФГА	фитогемагглютинин
ФКТ	фиброзно-кавернозный туберкулез
ХЛ	хемилюминесценция
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЧБД	часто болеющие дети
CD4 +	Т-лимфоциты хелперы
CD8 +	Т-лимфоциты киллеры
CFP-10	culture filtrate protein
ESAT-6	early secreted antigenic target
IFN- γ	интерферон-гамма
IL	интерлейкин
Ig	иммуноглобулин
TNF α	фактор некроза опухоли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдиенко, В. Г. Противотуберкулезные IgE-антитела (II часть). Исследование концентрации при различных формах туберкулеза / В. Г. Авдиенко, Г. А. Космиади, А. В. Баенский // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 3. – С. 45–48.
2. Аксенова, В. А. Влияние вакцинопрофилактики и химиопрофилактики на заболеваемость детей туберкулезом при напряженной эпидемической ситуации / В. А. Аксенова // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 1. – С. 12–14.
3. Аксенова, В. А. Диаскинтест при оценке активности туберкулезного процесса у детей и подростков / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, Л. А. Барышникова // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 10. – С. 15–18.
4. Аксенова, В. А. Дифференциальный подход к профилактическому лечению детей / В. А. Аксенова, Л. И. Мордовская, С. С. Гаврильева // Иммунология. – 2001. – № 2. – С. 14–17.
5. Аксенова, В. А. Туберкулез у детей и подростков : учеб. пособие / В. А. Аксенова. – М., 2007. – 256 с.
6. Аксенова, В. А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей в РФ / В. А. Аксенова // Туберкулез в России сегодня : материалы 8-го Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 207.
7. Амосова, Е. А. Факторы риска инфицирования микобактериями туберкулеза детей в крупном промышленном центре : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Амосова Евгения Андреевна. – Самара, 2007. – 23 с. : ил.
8. Атауллаханов, Р. И. Иммуитет и инфекция: динамическое противостояние живых систем / Р. И. Атауллаханов., А. Л. Гинцбург // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 47–61.
9. Аутеншмос, А. П. Антитела к антигенам микробактерий у больных туберкулезом легких / А. П. Аутеншмос., А. Н. Шкунов // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 11. – С. 37–39.
10. Бабочкин, Б. П. Туберкулез у детей и подростков / Б. П. Бабочкин. –

Челябинск, 2005. – 400 с.

11. Бармина, М. Н. Эффективность применения ронколейкина в комплексной терапии инфильтративного туберкулеза у подростков : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Н. Бармина. – СПб, 2008. – 24 с.

12. Барышникова, Л. А. Туберкулез у детей различного возраста: вакцинация, химиопрофилактика, особенность выявления, клинического течения / Л. А. Барышникова // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 6. – С. 16–19.

13. Белиловский, Е. М. Неоднородность эпидемической ситуации по туберкулезу в России: Роль анализа данных в системе мониторинга туберкулеза / Е. М. Белиловский, В. Якубовяк // Туберкулез в России сегодня : материалы 8-го Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 10–11.

14. Бородулина, Е. А. Особенности диагностики инфицирования туберкулезом при atopических заболеваниях и у часто болеющих детей : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Е. А. Бородулина. – М., 2007. – 43 с.

15. Васильев, А. В. Применение стандартизированного многоуровневого алгоритма иммунодиагностики туберкулеза различных локализаций в современной эпидемиологической обстановке / А. В. Васильев, Р. И. Шендерова, К. М. Чужакова. – СПб., 2000. – 243 с.

16. Васильева, Е. Б. Клиническая и эпидемиологическая характеристика у детей раннего возраста / Е. Б. Васильева, А. В. Мосина // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 11. – С. 24–27.

17. Васильева, С. Н. Экспериментальное обоснование использования глутоксима в качестве средства сопровождения этиотропной терапии генерализованного туберкулеза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Н. Васильева. – М., 2004. – 23 с.

18. Влияние вирусных инфекций на состояние гуморального и клеточного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями / П. И. Балоболкин [и др.] // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 21–26.

19. Выявление антигенсвязывающих лимфоцитов при диагностике туберкулеза / Н. А. Гнусарева [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 5. – С.

41–42.

20. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска по заболеванию туберкулезом с использованием препарата «Диаскинтест» / В. А. Аксенова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2010. – № 2. – С. 13–20.

21. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена Диаскинтест : метод. рек. – М., 2011. – 19 с.

22. Глазунова, С. Н. Возрастные особенности морфофункционального развития и психоэмоционального состояния тубинфицированных детей и подростков : автореф. дис. ... канд. биол. наук / С. Н. Глазунова. – Тюмень, 2007. – 25 с.

23. Голикова Т. А. Об итогах работы Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации в 2009 г. и задачах на 2010 г. : докл министра здравоохранения и социального развития РФ / Т. А. Голикова // Главврач. – 2010. – № 6. – С. 27–67.

24. Грицова, Н. А. Влияние экологических факторов на состояние иммунологической реактивности детей, инфицированных МБТ / Н. А. Грицова // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 9. – С. 27–30.

25. Губкина, М. Ф. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания у детей и подростков без обнаружения микобактерий при выявлении заболевания : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Губкина Марина Федоровна. – М., 2004. – 41 с.

26. Губкина, М. Ф. Опыт применения дифференцированных схем к лечению «малых форм» внутригрудного туберкулеза у детей / М. Ф. Губкина // Проблемы туберкулеза и болезней органов дыхания. – 2007. – № 5. – С. 23–26.

27. Губкина, М. Ф. Основные факторы риска развития туберкулеза у детей и подростков / М. Ф. Губкина, Е. С. Овсянкина // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 6. – С. 10–13.

28. Губкина, М. Ф. Особенности туберкулиновой чувствительности у

больных туберкулезом детей и подростков / М. Ф. Губкина // Проблемы туберкулеза и болезней органов дыхания. – 2007. – № 6. – С. 53–56.

29. Гуцуляк, С. А. Клинико-эпидемиологические особенности бронхиальной астмы в сочетании с туберкулезной инфекцией у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. А. Гуцуляк. – Иркутск, 2008. – 23 с.

30. Демихова, О. В. Международные подходы к организации выявления туберкулеза в современных эпидемических условиях / О. В. Демихова, Е. Д. Юрасова, В. В. Пунга // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 9. – С. 3–7.

31. Дерябин, В. Е. Влияние некоторых биологических факторов на соматический статус детей 3–5 лет / В. Е. Дерябин, Т. К. Федотова, А. К. Горбачева // Педиатрия. – 2007. – № 5. – С. 15–20.

32. Диаскинтест – новый метод выявления туберкулеза / Л. В. Слогоцкая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 17–22.

33. Диаскинтест. Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, раствор для внутрикожного введения [Электронный ресурс]: инструкция по применению / утв. 19.06.2008 г. (№101–11/99–08) // Электронная энциклопедия лекарств РЛС – 2013.21 (Регистр лекарственных средств России). – Режим доступа : <http://www.rlsnet.ru/>

34. Дмитриева, Н. В. Иммунный статус детей с различными формами бронхолегочной патологии инфекционно-воспалительного генеза / Н. В. Дмитриева, В. В. Сперанский, Р. М. Зарипова // Педиатрия. – 2001. – № 1. – С. 98–100.

35. Дубровин, М. М. Развитие иммунной системы плода / М. М. Дубровин, Е. С. Дубровина, А. Г. Румянцев // Педиатрия. – 2001. – № 4. – С. 23–28.

36. Елуфимова, В. Ф. Показатели иммунитета у детей, перенесших внутригрудной туберкулез / В. Ф. Елуфимова, Л. А. Митинская, И. В. Юхименко // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 2. – С. 23–25.

37. Ерохин, В. В. Иммунокоррекция лейкинфероном при туберкулезе легких : метод. пособие для врачей / В. В. Ерохин, Л. Е. Гедымин, В. Я. Гергерт. –

М., 2003. – 51 с.

38. Ерохин, В. В. Формирование показателя смертности от активного туберкулеза на территориях зоны курации центрального НИИ туберкулеза РАМН / В. В. Ерохин, В. В. Пунга, Е. И. Скачкова // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 12. – С. 8–10.

39. Жаднов, В. З. Диагностическая значимость показателей иммунитета у детей с локальными формами первичного туберкулеза / В. З. Жаднов, С. И. Кочеткова, Н. Б. Репин // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 4. – С. 42–44.

40. Значимость групп риска в детской фтизиатрии / Н. А. Сиренко [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 10. – С. 31–36.

41. Ильницкая, Л. И. Выявление туберкулеза органов дыхания среди подросткового населения на этапе первичного лечебного звена / Л. И. Ильницкая // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 11. – С. 28–30.

42. Ильницкая, Л. Н. Состояние и современные подходы к улучшению фтизиопульмонологической помощи различным возрастным группам населения в условиях высокой заболеваемости туберкулезом / Л. Н. Ильницкая // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 5. – С. 12–14.

43. Иммунный статус больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, страдающих частой респираторной вирусной инфекцией / Ю. Г. Суховой [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 11. – С. 28–31.

44. Индукция γ -интерферона в образцах цельной крови *in vitro* – тест для определения туберкулезного инфицирования детей и подростков / Л. И. Мордовская [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 6. – С. 19–24.

45. Инфицированность туберкулезом детей и характер туберкулиновой чувствительности у инфицированных / Н. А. Сиренко [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 3. – С. 13–14.

46. Использование полимеразной цепной реакции для диагностики туберкулеза у детей с патологией бронхолегочной системы / Л. В. Клочкова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 6. – С. 49–51.

47. Калущкий, П. В. Показатели иммунной системы у часто и длительно

болеющих детей, проживающих в экологически неблагоприятных районах Приднестровья / П. В. Калущий, Е. С. Шварцкопф, Р. В. Окушко // Педиатрия. – 2011. – № 2. – С. 124–126.

48. Карзакова, Л. М. Особенности клинико–иммунологической манифестации инфильтративного туберкулеза в условиях естественного дефицита цинка / Л. М. Карзакова, Л. В. Мохирева, Ж. В. Еленкина // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 6. – С. 36–38.

49. Клевно, Н. И. Проблемы сочетания ВИЧ и туберкулезной инфекции у детей (эпидемиология, вакцинопрофилактика, диагностика и превентивное лечение) / Н. И. Клевно, В. А. Аксенова // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 11. – С. 30–35.

50. Клинико-иммунологические особенности у детей с выражением туберкулиновых проб в зависимости от установления контакта с бактериовыделителем / Т. Е. Тюлькова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С. 25–30.

51. Клинические исследования нового кожного теста Диаскинтест для диагностики туберкулеза / В. И. Киселев [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 2. – С. 1–8.

52. Клиническое значение оценки уровня секреторного иммуноглобулина А в динамике различных курсов реабилитации у детей группы риска / О. Ю. Карпова [и др.] // Туберкулез в России сегодня : материалы 8-го Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 276.

53. Кожная проба с препаратом диаскинтест (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл р–р для в/к введения) для идентификации туберкулезной инфекции : пособие для врачей / М. А. Пальцев [и др.]. – М., 2009. – 31с.

54. Козлова, О. Ф. Влияние атопического дерматита на чувствительность к туберкулину у детей раннего и дошкольного возрастов / О. Ф. Козлова // Туберкулез в России сегодня : материалы 8-го Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 234.

55. Кондакова, М. Н. Современные принципы лечения туберкулеза органов дыхания у подростков / М. Н. Кондакова, М. В. Павлова // Педиатрия. – 2010. – № 4. – С. 58–60.
56. Король, И. О. Туберкулез у детей и подростков : рук. для врачей / И. О. Король, М. Э. Лозовская. – СПб., 2005. – 432 с.
57. Кудрин, В. С. Оценка медицинской деятельности: концепция, методология, организация : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. С. Кудрин. – М., 2003. – 42 с.
58. Кусельман, А. И. Состояние здоровья детей, обучающихся по различным школьным программам / А. И. Кусельман, И. Л. Соловьева, А. П. Черданцев // Педиатрия. – 2002. – № 6. – С. 53–57.
59. Лазарева, Л. В. Компьютерная томография легких и средостения у детей с риском заболевания туберкулезом / Л. В. Лазарева // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 1. – С. 17–19.
60. Лазарева, Я. В. Значение компьютерной томографии в диагностике и классификации туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / Я. В. Лазарева // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 12. – С. 14–18.
61. Лебедева, Л. В. Диагностика малых форм и скрытой активности туберкулеза у детей и подростков с помощью нитрасинего тетразолиевого теста / Л. В. Лебедева, М. П. Грачева // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 5. – С. 45–51.
62. Лебедева, Л. В. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза у детей / Л. В. Лебедева, С. Г. Грачева // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 10. – С. 5–9.
63. Левашев, Ю. Н. Внелегочный туберкулез в России: официальная статистика и реальность / Ю. Н. Левашев., А. Ю. Мушнин., А. Н. Гришко // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 10. – С. 3–9.
64. Левашев, Ю. Н. Динамика развития эпидемической ситуации с туберкулезом на территории Северо-Западного федерального округа РФ в 2001–2006 гг. / Ю. Н. Левашев, А. В. Шеремет, А. Н. Гришко // Проблемы туберкулеза и

болезни легких. – 2008. – № 12. – С. 3–5.

65. Левашов, Ю. Н. Современные эпидемиологические тенденции туберкулеза в СЗФОРФ (2001–2005 годы) / Ю. Н. Левашов, А. В. Шерemet, А. Н. Гришко // Туберкулез в России сегодня : материалы 8-го Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 27–28.

66. Ленский, Е. В. Достоверность причин смерти от туберкулеза в сельских районах Иркутской области / Е. В. Ленский // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 11. – С. 44–47.

67. Литвинов, В. И. Латентная туберкулезная инфекция – миф или реальность? / В. И. Литвинов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 3–9.

68. Литвинов, В. И. Проблемы туберкулеза в мегаполисе / В. И. Литвинова // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 8. – С. 3–5.

69. Литвинов, В. И. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и организация противотуберкулезной помощи населения Москвы (2007 г.) / В. И. Литвинов // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 6. – С. 3–9.

70. Лукашова, Е. Н. Выявление и профилактика туберкулеза у подростков в современных условиях / Е. Н. Лукашова, С. В. Смердин, Н. Ф. Копылова // Педиатрия. – 2007. – № 5. – С. 125–127.

71. Майорова, А. А. Микобактерии – общая характеристика и таксономия / А. А. Майорова, В. Н. Степаньшина, И. Г. Шемякин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 11. – С. 3–8.

72. Махамотов, К. М. Мембранозависимые эффекты при первичных формах туберкулеза органов дыхания / К. М. Махамотов, В. И. Крылов // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 5. – С. 16–18.

73. Мейснер, А. Ф. Маркетинг как эффективный инструмент преодоления системных проблем в организации противотуберкулезной помощи детскому населению / А. Ф. Мейснер, С. А. Ростовцев, Л. Б. Стахеева // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 6. – С. 6–13.

74. Мейснер, А. Ф. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая

(латентная) туберкулезная инфекция? / А. Ф. Мейснер., Е. С. Овсянкина., Л. Б. Стахеева // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 6. – С. 29–32.

75. Методика оценки эпидемиологических показателей по туберкулезу и эффективности противотуберкулезных мероприятий / И. М. Сон [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 4. – С. 56–63.

76. Методические основы и механизмы обеспечения качества медицинской помощи : учеб. пособие / О. П. Щепик [и др.]. – М., – 2002. – 112 с.

77. Митинская, Л. А. Иммунопатогенетические механизмы действия вакцин БЦЖ и БЦЖ-М / Л. А. Митинская // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 2. – С. 25–28.

78. Моисеева, О. В. Риск первичного инфицирования и инфицированность микобактериями туберкулеза детей и подростков Удмурдской республики / О. В. Моисеева // Педиатрия. – 2010. – № 3. – С. 137–139.

79. Морозова, Т. И. Современные технологии лабораторной диагностики туберкулеза (эффективность использования в клинической практике) / Т. И. Морозова, Т. Ю. Салина // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 11. – С. 42–44.

80. Морфофункциональные константы детского организма : рук. для врачей / В. А. Доскин [и др.]. – М. : Медицина, 1997. – 315 с.

81. Мохночевская, А. И. Факторы риска заболевания туберкулезом органов дыхания у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких / А. И. Мохночевская., В. А. Аксенова // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 1. – С. 6–9.

82. Нетребенко, О. К. Аллергия или пищевая толерантность: два пути развития иммунной системы / О. К. Нетребенко // Педиатрия. – 2010. – № 1. – С. 122–128.

83. Нечаева, О. Б. Туберкулез у детей Свердловской области / О. Б. Нечаева, Г. Г. Попкова, Е. И. Скачкова // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 1. – С. 16–19.

84. Новые возможности применения фагоцитарного теста во фтизиопедиатрии / Л. П. Санакоева [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2004. – №

6. – С. 42–48.

85. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT–CFP / В. И. Киселев [и др.] // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 28–34.

86. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации [Электронный ресурс] : приказ МЗ РФ №109 от 21.03.2003 // КонсультантПлюс. – Электрон. данные.

87. Овсянкина, Е. С. Совершенствование выявления, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков из групп риска на эпидемически неблагоприятных территориях : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. С. Овсянкина. – М., 1993. – 42 с.

88. Овсянкина, Е. С. Эффективность превентивной химиотерапии у детей и подростков из очагов бактериовыделения туберкулезной инфекции / Е. С. Овсянкина, О. В. Насимцева, И. А. Васильева // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 1. – С. 3–9.

89. Озере, И. Первичный туберкулез органов дыхания у детей – гипердиагностика или гиподиагностика? / И. Озере, А. Озолина, О. Бобрикова // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 9. – С. 23–26.

90. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей раннего возраста с бронхиальной астмой / В. К. Котлуков [и др.] // Педиатрия. – 2007. – № 4. – С. 25–29.

91. Особенности физического развития и заболеваемость хроническими болезнями школьников в йоддефицитном регионе / Л. Н. Марочкина [и др.] // Педиатрия. – 2002. – № 6. – С. 50–53.

92. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика : науч.-практ. программа. – М., 2007. – 73 с.

93. Перельман, М. И. Вакцинация против туберкулеза / М. И. Перельман // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 1. – С. 3–5.

94. Перельман, М. И. Фтизиатрия : учеб. пособие для врачей / М. И. Перельман, В. А. Корякин, И. В. Богодельникова. – М., 2004. – 240 с.

95. Петлюк, Н. В. Характеристика эпидемиологических показателей по туберкулезу у детей на отдельных территориях Северо-Западного федерального округа / Н. В. Петлюк, И. Ф. Довгалюк // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С. 7–9.
96. Петлюк, Н. В. Характеристика эпидемиологических показателей по туберкулезу у детей на отдельных территориях Северо-Западного федерального округа / Н. В. Петлюк, И. Ф. Довгалюк // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С. 7–9.
97. Петракова, И. Ю. Оценка эффективности лечения и выбор сроков контрольной компьютерной томографии у детей с малыми формами внутригрудного туберкулеза / И. Ю. Петракова, М. Ф. Губкина, Я. В. Лазарева // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 6. – С. 35–39.
98. Плеханова, М. А. Ранняя диагностика туберкулеза и его профилактика у детей дошкольного возраста из групп «риска» : дис. ... канд. мед. наук / М. А. Плеханова. – Новосибирск, 2005. – 157 с.
99. Поддубная, Л. В. Значение противотуберкулезных антител в определении активности туберкулезной инфекции / Л. В. Поддубная, В. В. Романов // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 3. – С. 37–39.
100. Поддубная, Л. В. Методы выявления туберкулеза у детей и подростков / Л. В. Поддубная // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 114–115.
101. Подход к диагностике у детей туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы / М. В. Павлова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 12. – С. 14–17.
102. Подход к диагностике у детей туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов парааортальной группы / А. А. Старшинова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 12. – С. 14–17.
103. Позднякова, А. С. Состояние иммунологической реактивности у детей с латентной туберкулезной инфекцией / А. С. Позднякова // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 10. – С. 41–44.

104. Показатели приобретенного иммунитета и катионных белков нейтрофильных гранулоцитов при туберкулезе легких / И. Я. Сахарова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 10. – С. 50–52.
105. Поспелов, А. Л. Уровень синтеза IFN- γ , IL-1 β , IL-10 на разных этапах лечения туберкулеза у детей и подростков / А. Л. Поспелов, М. Я. Авербах, М. Ф. Губкина // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 36–40.
106. Прогностические критерии перехода латентного туберкулеза в клинически активный / Т. Е. Тюлькова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 2. – С. 29–34.
107. Пузик, В. И. Патоморфология начальных форм первичного туберкулеза : учеб. пособие / В. И. Пузик. – М., 1958. – 316 с.
108. Пучков, К. Г. Туберкулез у детей раннего возраста / К. Г. Пучков, С. А. Рачинский // Туберкулез сегодня : материалы 7-го съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 189–191.
109. Распространение туберкулеза среди детей и подростков в РФ (анализ официальной статистики) / Ю. В. Михайлова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 1. – С. 5–10.
110. Распространенность детей с первой и второй группами здоровья в зависимости от уровня и характера антропогенного загрязнения территорий их проживания / В. В. Суменко [и др.] // Педиатрия. – 2011. – № 6. – С. 147–151.
111. Рачина, Н. В. Особенности диагностики и лечения различных вариантов инфильтративного туберкулеза легких / Н. В. Рачина, Л. Н. Петрухина, В. М. Коломиец // Туберкулез в России сегодня : материалы 8-го Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 295–296.
112. Рачинский, С. В. Хронические бронхиты у детей / С. В. Рачинский, Н. К. Волков // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 1. – С. 36–39.
113. Роль специфических иммуноглобулинов классов IgG, IgE, подклассов IgG1, IgG4 в диагностике туберкулеза у детей с гиперергической чувствительностью к туберкулину / М. Ф. Губкина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней органов дыхания. – 2007. – № 7. – С. 3–5.

114. Романенко, В. Ф. Генетическая обусловленность адаптивной изменчивости микробактерий туберкулеза / В. Ф. Романенко // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 6. – С. 33–36.

115. Ростовцев, С. А. Маркетинг как эффективный инструмент преодоления системных проблем в организации противотуберкулезной помощи детскому населению / С. А. Ростовцев, А. Ф. Мейснер, Л. Б. Стахеева // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 5. – С. 7–13.

116. Русова, Т. В. Состояние здоровья младших школьников с различным умственным и физическим развитием / Т. В. Русова, Л. А. Жданова, Р. Р. Шилиев // Школа здоровья. – 1996. – № 2. – С. 5–12.

117. Сазыкин, В. Л. Комплексная оценка эпидемической ситуации по туберкулезу в России / В. Л. Сазыкин., И. М. Сон // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 10. – С. 65–69.

118. Сазыкин, В. Л. Система отбора показателей для характеристики эпидемической ситуации по туберкулезу и качество противотуберкулезной работы / В. Л. Сазыкин // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 4. – С. 54–59.

119. Сазыкин, В. Л. Характеристика эпидемической ситуации по туберкулезу в России в динамике на основе интегральных оценок / В. Л. Сазыкин // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 5. – С. 36–39.

120. Салина, Т. Ю. Диагностическое значение интерферона- γ в сыворотке крови больных туберкулезом и онкологических заболеваний легких / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 8. – С. 22–24.

121. Салина, Т. Ю. Иммунологические методы в дифференциальной диагностике / Т. Ю. Салина, Т. Л. Морозова // Проблемы туберкулеза. – 2011. – № 11. – С. 50–53.

122. Салина, Т. Ю. Современные технологии лабораторной диагностики туберкулеза (эффективность использования в клинической практике) / Т. Ю. Салина., Т. И. Морозова // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 11. – С. 42–43.

123. Самсыгина, Г. А. Проблемы диагностики и лечения, часто болеющих

детей на современном этапе / Г. А. Самсыгина, Г. С. Коваль // Педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 134–145.

124. Севостьянова, Т. А. Диаскинтест в диагностике локальных поствакцинальных осложнений на вакцины BCG и BCG-M / Т. А. Севостьянова, Ф. А. Батыров, В. А. Аксенова // Проблемы туберкулеза. – 2011. – № 9. – С. 33–37.

125. Сельцовский, П. П. Социальные аспекты эпидемиологической ситуации по туберкулезу / П. П. Сельцовский, В. И. Литвинов. – М., 2004. – 224 с.

126. Симованьян, Э. Н. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения / Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко, А. В. Григорян // Педиатрия. – 2007. – № 4. – С. 79–85.

127. Сиренко, Н. А. Диагностическая значимость иммуногормональных взаимосвязей у подростков в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции / Н. А. Сиренко, А. Н. Зосимов // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 2. – С. 41–45.

128. Сиренко, Н. А. Иммунологическая реактивность у подростков с различными проявлениями туберкулезной инфекции / Н. А. Сиренко // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 1. – С. 38–41.

129. Сиренко, Н. А. Течение туберкулезной инфекции при различном состоянии иммунологической реактивности у подростков : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. А. Сиренко. – М., 1992. – 39 с.

130. Соколова, Е. И. Клиническая иммунология : рук. для врачей / Е. И. Соколова. – М., 1998. – 253 с.

131. Сон, И. И. Динамика показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза в России в 2005 году / И. И. Сон, Э. Б. Цыбикова // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 3. – С. 8–11.

132. Сон, И. М. Надзор за туберкулезом и система статистической отчетности в РФ / И. М. Сон, Е. И. Скачкова // Туберкулез в РФ 2007 г. : Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в РФ. – М., 2008. – С. 8–9.

133. Сон, И. М. Оценка достоверности показателя заболеваемости

туберкулезом легких / И. М. Сон, Э. Б. Цыбикова // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 4. – С. 3–6.

134. Сон, И. М. Характеристика эндемии туберкулеза в Москве : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / И. М. Сон. – М., 2003. – 43 с.

135. Сопутствующие инфекции у детей, больных туберкулезом / Е. В. Богданова [и др.] // Вестн. РУДН. Сер. Медицина. – 2008. – № 7. – С. 59–65.

136. Социально-эпидемические аспекты туберкулеза у детей раннего возраста / О. П. Король [и др.] // Здоровая женщина – здоровый новорожденный : сб. материалов 1-й междисциплин. конф. по акушерству, перинатологии, неонатологии. – СПб., 2006. – С. 56–57.

137. Сравнительный анализ заболеваемости туберкулезом детей и подростков в Москве и Пензенской области / А. В. Филиппов [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 1. – С. 6–10.

138. Ставицкая, Н. В. Показатели иммунологической реактивности детей и их значение в определении лечебной тактики при инфицировании микобактериями туберкулеза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Ставицкая. – Краснодар, 2003. – 22 с.

139. Стародубов, В. И. Концепция Федерального атласа «Региональные факторы и особенности состояния здоровья детского населения Российской Федерации» / В. И. Стародубов, А. А. Бараков, В. Ю. Альбицкий // Педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 10–11.

140. Туберкулиновая чувствительность у вакцинированных БЦЖ детей с аллергодерматозами / О. Ф. Козлова [и др.] // Туберкулез сегодня : материалы 7-го Рос. съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 150.

141. Тунгусова, О. С. Использование математических моделей интерпритации эпидемической ситуации по туберкулезу / О. С. Тунгусова, А. О. Марьяндышев // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 9. – С. 23–29.

142. Тхабисимова, И. К. Первичное инфицирование и инфицированность микобактериями туберкулеза детей и подростков из семейных очагов туберкулезной инфекции / И. К. Тхабисимова // Проблемы туберкулеза. – 2004. –

№ 1. – С. 11–13.

143. Тюлькова, Т. Е. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции / Т. Е. Тюлькова, Ю. П. Чугаев, Э. А. Кошуба // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 11. – С. 48–56.

144. Федотова, Т. К. Влияние экологии современного мегаполиса на ростовые процессы дошкольников / Т. К. Федотова // Педиатрия. – 2006. – № 6. – С. 41–45.

145. Флетчер, И. Н. Новые подходы к диагностике и профилактике детского туберкулеза / И. Н. Флетчер, Н. В. Жебуртович // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 4. – С. 3–5.

146. Хадеева, П. В. К вопросу эффективности вакцинации БЦЖ / П. В. Хадеева, Ю. А. Морозов, Е. С. Козьянова // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 11. – С. 9–11с.

147. Хаитов, Р. В. Современные представления о защите организма от инфекции / Р. В. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61–64.

148. Характер специфического иммунного ответа и продукции цитокинов мононуклеарами крови больных разными формами туберкулеза легких / Б. Е. Кноринг [и др.] // Мед. иммунология. – 2001. – № 1. – С. 61–68.

149. Часто болеющие дети / В. Ю. Альбицкий [и др.]. – Н. Новгород : НГМА, 2003. – 180 с.

150. Чеботарева, А. А. Причины развития и пути выявления локальных форм первичного туберкулеза у детей в условиях района с высокой заболеваемостью взрослого населения / А. А. Чеботарева // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 4. – С. 3–6.

151. Челнокова, О. Г. Проблемы выявления туберкулеза у детей и подростков, контактирующих с больными туберкулезом / О. Г. Челнокова, Б. С. Кибрин // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 6. – С. 31–34.

152. Чернов, М. Т. Влияние путей выявления больных по характеру туберкулезного процесса и эффективности лечения / М. Т. Чернов // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 11. – С. 19–23.

153. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтест) при туберкулезной инфекции у детей и подростков / Л. В. Слогоцкая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С. 10–15.
154. Чугаев, Ю. П. Прогнозирование основных эпидемиологических показателей по туберкулезу среди детей Удмурдской республики / Ю. П. Чугаев, Д. И. Голубев, О. В. Моисеева // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 6. – С. 5–6.
155. Чугаев, Ю. П. Туберкулез у детей. Диагностика, клиника, профилактика, лечение : учеб. пособие для фтизиопедиатров и педиатров / Ю. П. Чугаев. – Екатеринбург, 2000. – 314 с.
156. Шарапова, О. В. Охрана здоровья школьников в Российской Федерации / О. В. Шарапова // Педиатрия. – 2006. – № 3. – С. 5–6.
157. Шестаков, М. Б. Динамика и социально–демографическая структура туберкулеза в РФ, его зависимость от уровня жизни / М. Б. Шестаков, Е. И. Скачкова, С. Ю. Темирджанова // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 7. – С. 4–8.
158. Энтеросорбент-Полисорб-МП : метод. рек. по клин. применению. – Челябинск, 2002. – 67 с.
159. Юкелис, Л. И. Проблема раннего выявления и диагностики туберкулеза / Л. И. Юкелис, П. В. Садиков, Л. В. Ефтильевский // Рус. мед. журн. – 2002. – № 16 (160). – С. 699–700.
160. Юрасова, Е. Д. Международные подходы к организации выявления туберкулеза в современных эпидемических условиях / Е. Д. Юрасова, О. В. Демихова, В. В. Пунга // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 7. – С. 4–8.
161. Яицкий, Ю. А. Интегральное влияние факторов среды на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Ю.А. Яицкий. – Волгоград, 2007. – 34с.
162. Янченко, Е. Н. Туберкулез у детей и подростков : рук. для врачей / Е. Н. Янченко, М. С. Греймер. – 2-е изд. – СПб., 1999. – 336 с.
163. Ярцев, М. Н. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети /

М. Н. Ярцев, К. П. Яковлев, М. В. Плохтиенко // *Consilium Med. Прил.: Педиатрия*. – 2006. – № 1. – С. 13–18.

164. Ahmad, S. Pathogenesis, immunology. And latent *Mycobacterium tuberculosis* infection / S. Ahmad // *Clinical and Deverlopmental Immunology*. – New York, 2010. – P. 1–17.

165. American Thoracic Society/Centers for Disease control and Prevention Infectious Diseases Society of America: Controlling Tuberculosis in the United States // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2005. – Vol. 172. – P. 1169–1227.

166. Aviva, P. Medical statistics at a Glance / P. Aviva, C. Sabin // Blackwell Publishing. – London, 2009. – P. 166.

167. Cardona, P. A. Dinamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection / P. A. Cardona // *Infection*. – 2009. – Vol. 37. – P. 80–86.

168. Cellular immune responses to ESAT–6 discriminate between patients with pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex and those with pulmonary disease due to *Mycobacterium tuberculosis* / A. Lein [et al.] // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 1999. – Vol. 6. – P. 606–6209.

169. Comparative evaluation of low-molecular-mass T-cell antigens from *Mycobacterium tuberculosis* identifies members of the ESAT-6 family as immunodominant / R. Skjot [et al.] // *Infect. Immun.* – 2000. – Vol. 68. – P. 214–220.

170. Comparison of T-cell – based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak / K. Ewer [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 1168–1173.

171. Comparison pf Th1 and Th2 response in tuberculous patients and healthy contacts / Y. Winek [et al.] // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2009. – Vol. 77. – P. 446–452.

172. Composneto, A. Evolution of DPPD, a single recombinant *Mycobacterium tuberculosis* protein as an alternative antigen for the Mantoux test / A. Composneto // *Tuberculosis*. – 2001. – № 5. – P. 353–358.

173. Dilberovska, M. Tuberculosis in children–risk factors / M. Dilberovska, D. Dacevski // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2705–2709.

174. Dynamic antigen-specific T-cel responses after point-sourse exposure to

Mycobacterium tuberculosis / K. Ewer [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – P. 831–839.

175. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG / M. Harboe [et al.] // *Infect. Immun.* – 1996. – Vol. 64. – P. 16–22.

176. Exchanging ESAT-6 with TB 10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine efficacy / J. Dietrich [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 6332–6339.

177. Fjallbrand, H. BCG vaccination and the tuberculin skin test in a country with low prevalence of tuberculosis. Epidemiological und immunological studies in healthy subjects / H. Fjallbrand. – Stockholm : Sahlgrenska and University of Gothenburg, 2008. – 111 p.

178. Flunn, Jo Anne C. Why is INF – insufficient to control tuberculosis? / Jo Anne C. Flunn // *Trend. Microbiol.* – 1999. – Vol. 7, № 12. – P. 477–478.

179. Guidelines for using the Quanti FERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection / D. Mazurek [et al.] // *United States. MMWR Recomm. Rep.* – 2005. – Vol. 54. – P. 49–55.

180. Heifets, L. B. Mycobacterial infection caused by no tuberculosis mycobacterium / L. B. Heifets // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 24, № 3. – P. 283–297.

181. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis* – specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients / T. M. Doherty [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 704–706.

182. Interferon-gamma responses to ESAT-6 in tuberculosis patients early into and after anti-tuberculosis treatment / R. A. Ferrand [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2005. – Vol. 9, № 9. – P. 1034–1039.

183. Murray, C. J. L. Expanding the WHO tuberculosis control strategy: thinking the role of active case-finding / C. J. L. Murray, J. A. Sulomon // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – Vol. 3, № 4. – P. 9–15.

184. Neuberger, E. Latent tuberculosis infection / E. Neuberger, W. R. Bishel, J.

H. Grosse // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 25, № 3. – P. 317–336.

185. Pai, M. Meta-analysis: New Test for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research March / M. Pai, D. Menzies, G. Comstoch // *Ann. Int. Med.* – 2007. – Vol. 146, № 5. – P. 340–354.

186. Pai, M. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis : part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev* / M. Pai, S. Kalantri, K. Dheda // *Mol. Diagn.* – 2006. – Vol. 6. – P. 413–422.

187. Pai, M. T-cell – based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update / M. Pai, A. Zwerling, D. Menzies // *Ann. Int. Med.* – 2008. – Vol. 149, № 3. – P. 177–184.

188. Pulmonary surfactant – update on function, molecular biology and clinical implications / J. Floras [et al.] // *Cur. Resp. Med. Rev.* – 2005. – Vol. 11. – P. 77–87.

189. Quanti FERRON – TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases / F. Bartalesi [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 586–593.

190. Reichman, L. B. Tuberculosis elimination – what to stop us? / L. B. Reichman // *Jnt. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1997. – Vol. 1, № 1 – P. 3–11.

191. Shi, L. Effect of growth state on transcription levels of genes encoding major secreted antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in the mouse lung / L. Shi, R. North, M. L. Gennaro // *Infect. Immun.* – 2004. – Vol. 72, № 4. – P. 2420–2424.

192. Simondon, K. Prolonged breast feeding is not the cause of impaired growth / K. Simondon // *Fiche. Actual. Scient. Inst. Rech. Dev.* – 2001. – Vol. 139. – P. 1–2.

193. Sitona, M. The latent tuberculosis infection among household contacts of newly diagnosed patients with putom–positive pulmonary tuberculosis / M. Sitona // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, suppl. 45. – P. 937.

194. Sitona, M. The latent tuberculosis infection among household contacts of newly diagnosed patients with putom–positive pulmonary tuberculosis / M. Sitona // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, suppl. 45. – P. 937.

195. Specific immunobased diagnosis of tuberculosis / P. Andersen [et al.] // *Lancet.* – 2006. – Vol. 356. – P. 1099–1104.

196. The design of multi – stage tuberculin surveys. Some suggestions for sampling / N. S. Nagelkerke [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Disease.* – 2000. – Vol. 4. – № 4. – P. 314–320.

197. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? / P. Andersen [et al.] // *Trends. Mol. Med.* – 2007. – Vol. 13. – P. 175– 182.

198. World Health Organization Thomas tuberculosis: case detection, treatment and monitoring: questions and answers. – 2-nd ed. – Geneva, 2004. – 331 p.