

На правах рукописи

Подкопаева Татьяна Генриевна

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

14.01.16 – фтизиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Мордык Анна Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, **Зоркальцева Елена Юльевна**
заведующий кафедрой туберкулеза
Иркутской государственной
медицинской академии
последипломного образования
(г. Иркутск)

доктор медицинских наук, профессор, **Сметанин Александр Георгиевич**
заведующий кафедрой фтизиатрии
Алтайского государственного
медицинского университета
(г. Барнаул)

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита состоится «____» _____ 2014 г. в «____» часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный пр., д. 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

Автореферат разослан «____» _____ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Н. Г. Патурина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Туберкулез у детей и подростков является серьезной проблемой фтизиатрии (Аксенова В.А., 2010). Значимыми факторами, предопределяющими заболевание туберкулезом детей, являются наличие тесного контакта с больным туберкулезом (87,2 %), неблагоприятный соматический фон (58,2 %), низкая эффективность вакцинации БЦЖ (36,7 %) (Губкина М.Ф. и соавт., 2007: 53-54); Моисеева О.В., 2010). Выявление факторов риска и особенностей течения раннего периода первичной туберкулезной инфекции (РППТИ) большинством исследователей проводилось у городских детей (Суменко В.В. и соавт., 2011; Литвинов В.И., 2005; Сиренко Н.А. и соавт., 2006). Подобные исследования, касающиеся живущих в селе детей, отсутствуют.

В нашей стране основным методом выявления туберкулезной инфекции у детей является туберкулинодиагностика (Губкина М.Ф., 2011; Юрасова Е.Д. и соавт., 2009). Интерпретация ее результатов затруднена при наличии у ребенка неспецифических очагов хронической инфекции или аллергопатологии (Богданова Е.В. и соавт., 2008). Результаты пробы с Диаскинтестом, созданным на базе двух рекомбинантных белков (ESAT-6/CFP-10) и предназначенным для постановки внутрикожной пробы в интересах оптимизации диагностики туберкулеза, не всегда однозначны (Аксенова В.А. и соавт., 2009; Аксенова В.А. и соавт., 2010; Киселев В.И. и соавт., 2008). В современных условиях важным является накопление и обобщение опыта по его применению в детской практике.

До настоящего времени, несмотря на внедрение современных технологий, по-прежнему высок (34 % – 40 %) удельный вес ошибочной диагностики туберкулеза (Павлова М.В. и соавт., 2007; Старшинова А.А., Довгалоук И.Ф., 2011). Перспективным для раннего выявления туберкулезной инфекции являются специфические иммунологические методы (Клочкова Л.В. и соавт., 2004; Слогодская В.Л. и соавт., 2010; Ferrand R.A. et al., 2005). Имеющиеся работы выявляют противоречия в толковании иммунологических изменений, характерных для РППТИ. По мнению ряда авторов, основные иммунологические показатели детей в РППТИ не отличаются от показателей здоровых (Позднякова А.С., 2010; Тюлькова Т.Е. и соавт., 2010), по мнению других, – для РППТИ характерны иммунологические нарушения (Сиренко Н.А., 2001; Мордовская Л.Н. и соавт., 2009; Губкина М.Ф. и соавт.,

2007: 3-5). В связи с этим сохраняется необходимость серьезного изучения функционирования иммунной системы как при клинически выраженном, так и при латентном туберкулезе

Цель исследования. Выявление эпидемиологических, 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 годы 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. Изучить клинико-иммунологические аспекты раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей, проживающих в селе.

4. Оценить значимость Диаскинтеста для выбора тактики профилактического наблюдения, лечения детей в РППТИ.

5. Разработать способ подготовки к ежегодной туберкулинодиагностике для повышения качества выявления РППТИ у детей.

Научная новизна исследования. В работе впервые дана оценка эпидемиологических аспектов РППТИ у детей, проживающих в селе, за 24-летний период. 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 за исследуемый период составила $57,6 \% \pm 21,9 \%$. Наиболее высокий прирост первичного инфицирования регистрировался в младшем школьном возрасте (7 лет), составляя 7,7 % при районном показателе 1,8 %.

Основными факторами риска первичного инфицирования являются: 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. Развитию первичного инфицирования МБТ детей в очагах туберкулезной инфекции способствовали такие факторы, как

низкий социальный статус семьи, отсутствие образования у родителей и, как следствие, невыполнение ими противоэпидемических мероприятий.

Впервые для совершенствования подготовки к пробе Манту с 2 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 предотвратить гипердиагностику РППТИ. Внедрена 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.

2. РППТИ у сельских детей сопровождается рядом клинических и иммунологических нарушений: наличием вегето-сосудистых проявлений у каждого седьмого, 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 полисорба в подготовке к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л способствует уменьшению 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 аллергии и парааллергии.

Апробация результатов работы. Основные результаты работы доложены на 19-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2010), на 15-й Международной научной конференции (Торремолинос, Испания, 2011), на 9-м съезде фтизиатров России (Москва, 2011), на Всероссийской научно-практической конференции «Социальные аспекты проблемы детского туберкулеза» (Омск, 2011), на Межрегиональной научно-практической конференции по вопросам туберкулеза (Омск, 2013). 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/г).

Внедрение результатов исследования. По результатам исследования изданы методические рекомендации для педиатров, фтизиатров «Ранний период первичной туберкулезной инфекции». Результаты работы внедрены в практику Казенного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4», Городской детской клинической больницы № 2 им. В.П. Бисяриной (г. Омск), Любинской центральной районной больницы (Омская область). Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии и кафедры госпитальной педиатрии Омской государственной медицинской академии.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 23 работы, из них 1 монография под редакцией и в соавторстве с научным руководителем, 1 патент и 9 статей в научных изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых журналов для публикаций материалов диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста, иллюстрирована 47 таблицами, 19 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, главы описаний результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 169 источников на русском и 35 на иностранном языках.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Омской государственной медицинской академии (ОмГМА), выполнено на базе БУЗОО «Любинская ЦРБ» (Омская область) и кафедре фтизиатрии и фтизиохирургии ОмГМА.

Для решения первой задачи проведен анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Омской области, г. Омске и Любинском районе области, который по результатам ежегодного ранжирования районов занимал средние рейтинговые позиции. Выделены показатели, определяющие уровень инфицированности и заболеваемости детей, рассчитаны корреляционные связи между показателями, определяющими распространение туберкулезной инфекции среди детского населения.

Для решения 2-й и 3-й задач по выявлению факторов риска и аспектов РППТИ проведено простое сравнительное исследование, в которое включено 640 детей, проживающих в Любинском районе. Основную группу составили 269 детей в РППТИ, группу сравнения – 269 не инфицированных МБТ детей. С целью изучения дополнительных факторов риска первичного инфицирования МБТ проведено сравнительное изучение 52 очагов туберкулеза, в которых проживали 102 ребенка. Сбор материала осуществлялся с помощью одномоментного метода эпидемиологического и гигиенического обследования.

Для изучения иммунного статуса обследованы 24 ребенка в РППТИ и 24 ребенка, не инфицированных МБТ. Проведено иммунофенотипирование лимфоцитов с помощью моноклональных антител. Для изучения гуморального звена иммунитета выявляли концентрацию сывороточных иммуноглобулинов, основных цитокинов, количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Проведено иммунологическое обследование с определением информативности показателя пролиферации лимфоцитов (индекс стимуляции – ИС) при стимуляции туберкулином в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ с ППД-Л) у 124 детей, взятых на учет фтизиатром в «0» группу, в последующем 62,1 % (77 детей) из них переведено в VIA группу.

Для решения 4-й задачи проведено простое одномоментное исследование оценки информативности пробы с Диаскинтестом у 765 сельских детей, разделенных на исследовательские группы. Первую группу составили дети с диагнозом парааллергия из «0» группы диспансерного учета ($n = 133$); 2-ю группу – дети в РППТИ ($n = 74$); 3-ю – дети с гиперергической реакцией на

туберкулин ($n = 10$); 4-ю – дети с нарастанием туберкулиновой пробы за год на 6 мм и более ($n = 9$); 5-ю – дети из очагов туберкулезной инфекции ($n = 190$); 6-ю – ранее инфицированные МБТ дети, не состоявшие на учете у фтизиатра ($n = 208$); 7-ю группу – здоровые, не инфицированные МБТ ($n = 141$).

Для решения 5-й задачи проведено исследование по разработке способа подготовки к пробе Манту детей с отягощенным аллергологическим анамнезом с помощью энтеросорбента полисорб («ЗАО «Полисорб», Россия), в которое включено 68 детей в возрасте от 4 до 6 лет, состоящих на учете у фтизиатра по «0» диагностической группе, разделенных на равные группы. Пациенты 1-й группы в качестве подготовки к пробе получали полисорб в возрастной дозе 10 дней, пациенты 2-й группы получали антигистаминные препараты в соответствии с рекомендациями Приказа МЗ РФ № 109 (2003 г.)

Статистическая обработка результатов включала расчет репрезентативности выборок по формуле Н.А. Плохинского (1982). Достоверность различий определяли в зависимости от характера распределения с помощью параметрических и непараметрических критериев: Стьюдента (t), Манна-Уитни (U), Крускала-Уоллиса (H), при множественных сравнениях – с помощью дисперсионного анализа, при динамическом наблюдении в группах – критерием Вилкоксона (W), при оценке качественных показателей – по критерию хи-квадрат (χ^2). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программ Biostat и Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление эпидемиологических аспектов РПТИ в селе. Заболеваемость туберкулезом на территории области в 2010 году начала снижаться с сохранением тенденции до 2012 года (103,3 на 100 тыс.). На территории Любинского района в 2012 г. отмечено увеличение заболеваемости до 124,6 случаев на 100 тыс. населения. Показатель распространенности туберкулеза к 2012 году снизился до 232,9, в Любинском районе области он был 284 на 100 тыс. населения района. Показатель смертности от туберкулеза по Омску и области к 2012 г. снизился до 16,0, в Любинском районе он составил 24,9 на 100 тыс. населения. До 2010 года сохранялся высокий удельный вес (4,7 %) пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом на территории области, на территории сельского района в 2011 – 6,9 %. На территории района заболеваемость детей претерпевала значительные колебания, в 2012 составила

39,9 случаев на 100 тыс. детского населения, значительно превышая средние областные и российские показатели. За 20-летний период с 1988 (1,2 %) по 2008 год (2,3 %) произошел рост в 2 раза количества детей в РППТИ.

В сельском районе основную долю детей с выражением туберкулиновых проб составляли дети младшего школьного возраста, на долю которых приходилось от 33,1 % до 85,7 % от общего числа детей в РППТИ в разные годы ($\chi^2 = 411,996$ степеней свободы 60; $p < 0,001$). Это впервые выявленная особенность, по-видимому, является исключительно сельской и объясняется более поздним расширением контактов в условиях села. По мнению ряда авторов (Васильев А.В., Мосина А.В., 2008; Амосова Е.А., 2007, 2011), анализирующих городскую популяцию, основная масса впервые инфицированных – дошкольники.

Анализируя ситуацию в очагах туберкулеза за 16-летний период, установили рост детской заболеваемости в 5 раз; в 2010 году она достигла 2392 на 100 тыс. детского населения, проживающего в условиях контакта, в 63 раза превышая риск развития туберкулеза у детей без установленного контакта, в 14 раз – детскую заболеваемость в районе. Установили, что в среднем ежегодно в очагах вновь заражается 16,7 % детей, что больше среднего уровня ежегодного инфицирования детей района в 8 раз.

Таким образом, неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Омской области отразилась на заболеваемости детского населения ($r = 0,43$). На одного больного туберкулезом, бактериовыделителя, в условиях села приходится до восьми впервые инфицированных детей в год.

Выявление факторов риска развития РППТИ у сельских детей. В группе детей в РППТИ, в 12 раз чаще был установлен контакт с больным туберкулезом, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 101,168$; $p < 0,001$). Больше, чем в группе сравнения, количество впервые инфицированных сельских детей проживали в социально-дезадаптированных и социопатических семьях ($\chi^2 = 17,736$; $p < 0,001$). Дети с выражением туберкулиновых проб проживали в 36 % случаев в неблагоустроенных домах ($\chi^2 = 69,461$; $p < 0,001$), в 8 % – в общежитии, 6 % – в интернате ($\chi^2 = 42,641$; $p < 0,001$), в семьях с материальным достатком ниже прожиточного минимума ($\chi^2 = 4,069$; $p = 0,044$).

Проведением дисперсионного анализа с ранжированием показателей установили, что факторами риска развития РППТИ у детей в селе являются: неизвестный фтизиатру контакт с больным туберкулезом ($F = 708,4$; $p < 0,001$),

низкий социальный статус семьи ($F = 302,5$; $p < 0,001$), установленный контакт с больным туберкулезом ($F = 76,16$; $p < 0,001$), низкий материальный достаток семьи ($F = 47,28$; $p < 0,001$), отсутствие благоустройства жилья ($F = 33,66$; $p < 0,001$).

Для выявления факторов риска РППТИ в очагах проведено обследование 52 семей, больных туберкулезом, при этом 21 ребенок проживал в социально-сохранных, 25 детей – в социально-дезадаптированных и 56 детей – в социопатических семьях. Основная масса детей (61,8 %) проживали в условиях контакта с бактериовыделителями. У детей из социально-сохранных очагов условия проживания чаще были благоустроенными, чем у детей в социально-дезадаптированных и социопатических очагах ($\chi^2 = 6,875$; $p = 0,009$). Родители в социопатических и социально-дезаптированных очагах имели чаще только среднее образование ($\chi^2 = 32,886$; $p < 0,001$). С помощью кластерного анализа установили, что в социопатических очагах большую роль в инфицировании детей играет несоблюдение родителями противоэпидемических мероприятий. Коэффициент корреляции между уровнем образования родителей и качеством противоэпидемических мероприятий в очагах составлял 0,37 ($p < 0,05$). В социально-сохранных очагах половина детей относились к 1-й группе здоровья, в социально-дезадаптированных очагах – ко 2-й группе ($\chi^2 = 5,047$; $p = 0,08$).

В очагах туберкулеза было инфицировано 60,8 % детей, вираж туберкулиновых проб был зарегистрирован у 16,6 % детей, что в 8,9 раза чаще, чем у детей из здоровых семей. Большой процент впервые инфицированных детей (75 %) был в социопатических очагах ($\chi^2 = 20,521$; $p < 0,001$). Развитию РППТИ у детей в очагах туберкулеза способствовали 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 уровень здоровья детей ($F = 10,86$; $p < 0,001$, ранг 4).

Клинико-иммунологические аспекты РППТИ у детей, проживающих в селе. Признаки интоксикационного синдрома выявлены у 40 (14 %) детей в РППТИ и у 13 (5,2 %), не инфицированных МБТ ($\chi^2 = 4,356$; $p = 0,037$). У детей в РППТИ чаще встречалось пониженное питание ($\chi^2 = 7,404$; $p = 0,007$), усиление сосудистого рисунка по передней грудной стенке ($\chi^2 = 3,935$; $p = 0,047$), гипергидроз конечностей ($\chi^2 = 4,918$; $p = 0,027$).

Проявление параспецифических реакций (увеличение периферических лимфатических узлов, систолический шум на верхушке, блефариты, артралгии, гепатомегалия) установили у 198 (73,6 %) детей в РППТИ. Подобные

функциональные нарушения здоровья, связанные с другими причинами, отмечены у 157 (58,4 %) не инфицированных МБТ детей ($\chi^2 = 13,288$, $p = 0,010$).

Соматическая патология чаще встречалась в группе детей в РППТИ (43,5 %), чем в группе не инфицированных МБТ (27,8 %) ($\chi^2 = 23,817$; $p < 0,001$). В структуре соматической патологии в РППТИ достоверно чаще диагностировались болезни органов дыхания ($\chi^2 = 4,121$; $p = 0,042$), эндокринной ($\chi^2 = 4,356$; $p = 0,037$) и нервной системы ($\chi^2 = 12,157$; $p < 0,001$).

Результаты иммунологического обследования детей из групп сравнения представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Характеристика основных рецепторов на лимфоцитах, моноцитах в группах сравнения

Показатель	Нормы	Основная группа, дети в РППТИ, n = 24	Группа сравнения, 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

Достоверных различий по средним значениям основных подклассов лимфоцитов, моноцитов в группах сравнения выявлено не было (табл. 1). Обращает на себя внимание тенденция к более высокому уровню лимфоцитов подклассов CD19+, CD5+CD19+ в РППТИ, что может свидетельствовать о более выраженной активации гуморального звена иммунитета у этих детей.

Отмечается увеличение выше нормальных значений IL-1 β , IL-6, ЦИК-Digon, ЦИК-Ig G у детей в обеих группах (табл. 2). Выше нормы были показатели – IL-1 β – у 47,6 % детей основной группы и 6,3 % из группы сравнения ($\chi^2 = 5,591$; $p = 0,018$), IL-6 был выше у 43,8 % детей основной группы и у 28,6 % из группы сравнения ($\chi^2 = 0,093$; $p = 0,760$). Выявленная

тенденция к более значительному повышению у детей в РППТИ уровня ИФН- α , ИФН- γ стимулированного, IL-1 β показывает, что имеющаяся активация гуморального звена иммунитета может способствовать развитию первичного инфицирования.

Таблица 2 – Показатели иммунологического исследования в группах сравнения

Показатель	Нормы	Основная группа, дети в РППТИ, n = 24	Группа сравнения, не инфицированные МБТ дети, n = 24	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
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

По результатам специфического иммунологического исследования у не инфицированных МБТ детей пролиферация лимфоцитов на туберкулин в РБТЛ не выражена, у инфицированных МБТ – выражена, ИС – 3,3-19,1 единиц (p = 0,000). Изменения, характеризующие наличие специфического процесса, установлены только при проведении мРБТЛ с ППД-Л, что позволяет использовать метод как дополнительный в диагностике РППТИ.

Оценка диагностической значимости препарата Диаскинтест в выявлении первичного инфицирования МБТ. Результаты пробы с Диаскинтестом представлены в таблице 3, положительные пробы выявлены у части детей в каждой группе, кроме не инфицированных МБТ. В РППТИ положительный результат пробы с Диаскинтестом отмечен у 32,5 % детей, в группе детей с гиперергической реакцией на туберкулин – у 40 %, в группе с приростом туберкулиновой пробы за год на 6 мм и более – у 77,8 %, что позволяло говорить о наличии латентной туберкулезной инфекции и требовало обследования этих детей, включающего МСКТ ОГК. У детей из контакта 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 %.

Таблица 3 – 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, инф. МБТ	208	149	71,6	12	5,8	41	19,7	6	2,9
7-я, не инф. МБТ	141	141	100	0	0	0	0	0	0
Всего	765	548	71,6	42	5,5	136	17,7	43	5,6

Установили высокую специфичность (100 %) и низкую чувствительность Диаскинтеста (34,8 %) для диагностики РППТИ. Наличие положительного Диаскинтеста свидетельствовало о высоком риске формирования туберкулеза и требовало проведения диагностических мероприятий для его исключения.

Разработка способа подготовки к ежегодной туберкулинодиагностике.

Основная часть детей сравниваемых групп имела 2-ю (55,9 % и 61,8 %) ($\chi^2 = 0,003$, $p = 0,959$) и 3-ю группу здоровья (20,6 % и 11,8 %) ($\chi^2 = 0,265$, $p = 0,607$). По количеству перенесенных ОРЗ в течение года ($\chi^2 = 0,087$, $p = 0,768$) и наличию хронических очагов инфекции ($\chi^2 = 0,115$, $p = 0,735$) группы были равнозначны.

По данным копрологического исследования, у 15 детей основной и у 17 детей группы сравнения выявили проявления гнилостной диспепсии, у 16 детей основной и 12 – группы сравнения были признаки бродильного дисбиоза. По результатам контрольного копрологического исследования у

детей основной группы во всех случаях признаки диспепсий были устранены.

По результатам туберкулинодиагностики средний размер инфильтрата в основной группе составил $11,3 \text{ мм} \pm 0,9 \text{ мм}$, в группе сравнения – $9,8 \text{ мм} \pm 0,9 \text{ мм}$ ($p > 0,05$). После проведения подготовки к пробе Манту установлено снижение интенсивности реакции до $8,5 \text{ мм} \pm 0,9 \text{ мм}$ в 1-й группе ($p = 0,03$) и $9,5 \text{ мм} \pm 0,9 \text{ мм}$ – во 2-й группе ($p = 0,814$). Снижение чувствительности к туберкулину в группе детей, получавших полисорб, произошло у каждого 4 ребенка.

ВЫВОДЫ

1. Обширный резервуар туберкулезной инфекции в сельском районе области поддерживает на высоком уровне количество детей в РППТИ, ведет к высокому уровню детской заболеваемости (корреляция впервые выявленных бактериовыделителей, больных с ФКТ и первичного инфицирования $p = 0,997$). Основными проблемами сельского района можно считать высокую частоту выявления запущенных форм и смертность 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 ($57,6 \% \pm 21,9 \%$) в школьном возрасте (от 7 до 14 лет), показатель выража в возрасте 7 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 РППТИ у детей, проживающих в селе, которыми являлись: 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 такие 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 параспецифические реакции ($73,6 \%$) ($\chi^2 = 13,288$, $p = 0,010$); пониженное питание ($\chi^2 = 7,404$; $p = 0,007$), признаки вегетососудистой 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 в РППТИ и не инфицированных МБТ не отличались. При этом у сельских детей были зарегистрированы превышающие норму средние значения провоспалительных цитокинов и ЦИК. У сельских детей в РППТИ тенденция к повышению уровня провоспалительных цитокинов была более значительной, чем у не инфицированных МБТ, свидетельствуя, что активация гуморального звена иммунитета способствовала развитию первичного инфицирования.

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 РППТИ.

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 низкая чувствительность (34,8 %) Диаскинтеста для диагностики РППТИ.

5. Применение препарата полисорб в подготовке к пробе Манту у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом ведет к снижению туберкулиновой чувствительности у каждого 4 ребенка и эффективнее стандартной схемы подготовки в 3 раза, а также способствует снижению частоты функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

2. В условиях села учитывать социальные факторы риска развития первичного инфицирования. Организовать проведение туберкулинодиагностики 2 раза в год детям из семей социального риска для своевременной постановки диагноза РППТИ с проведением всего комплекса лечебных и профилактических мероприятий для предупреждения перехода инфицирования МБТ в заболевание.

3. Обеспечить проведение 2 раза в год туберкулинодиагностики детям, относящимся к медицинской группе риска по туберкулезу.

4. Детям, наблюдающимся по «0» диагностической группе учета, перед контрольным проведением пробы Манту проводить подготовку с применением препарата полисорб по схеме.

5. Детям из групп риска по туберкулезу обязательно проведение Диаскинтеста для выявления скрытых проявлений активности туберкулезной инфекции и углубленного обследования (с включением МСКТ ОГК), при исключении туберкулеза – превентивное противотуберкулезное лечение.

6. Для дифференциальной диагностики инфицирования МБТ с другими состояниями в комплексное обследование детей включать мРБТЛ с ППДЛ.

7. Учитывать дополнительные медицинские и социальные факторы риска развития инфицирования МБТ у детей, проживающих в очагах туберкулеза. Обеспечивать изоляцию детей из социопатических очагов в санаторные учреждения даже при отсутствии бактериовыделения у источника инфекции.

8. 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Медицинские, психологические, социальные аспекты помощи детям, проживающим в очагах туберкулезной инфекции : **монография** / под ред. А.В. Мордык, М.А. Плехановой. – Омск : Полигр. центр КАН, 2010. – 192 с. [С. 27 – 86, **Подкопаева Т. Г.** и др.].

2. Медико-социальная и психологическая реабилитация детей в очагах туберкулезной инфекции / А.В. Мордык и др. [**Т.Г. Подкопаева**] // **Туберкулез и болезни легких.** – 2011. – № 5. – С. 55 – 56.

3. Социальные и эпидемиологические факторы риска развития туберкулеза у детей раннего возраста / А.В. Мордык и др. [**Т.Г. Подкопаева**] // **Российский педиатрический журнал.** – 2011. – № 2. – С. 56 – 59.

4. Применение специфических иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции у детей в практике врача-педиатра / М.А. Плеханова и др. [**Т.Г. Подкопаева**] // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2011. – № 3. – С. 132 – 134.

5. **Подкопаева Т.Г.** Клинико-иммунологические особенности РППТИ у

детей сельской местности / **Т.Г. Подкопаева** // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2011. – № 6(72). – С. 17-21.

6. Малыш А.В. Эпидемиология первичной туберкулезной инфекции у детей, проживающих в сельской местности / А.В. Малыш, **Т.Г. Подкопаева** // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2011. – № 6 (72). – С.56– 59.

7. Туберкулез в Омске за период с 1991 по 2009 год / Ж.В. Гудинова и др. [**Т.Г. Подкопаева**] // **Омский научный вестник.** – 2011. – № 1 (104). – С. 13-17.

8. Мордык А.В. Социальный статус пациентов противотуберкулезного диспансера и его влияние на отношение к лечению / А.В. Мордык, Л.В. Пузырева, **Т.Г. Подкопаева** // **Социология медицины.** – 2011. – № 2. – С. 44-47.

9. Информативность туберкулинодиагностики на педиатрическом этапе / П.Н. Герасимов и др. [**Т.Г. Подкопаева**] // **Омский научный вестник.** – 2013. – № 2 (124). – С. 34-37.

10. **Подкопаева Т.Г.** Применение пробы с диаскинтестом для диагностики туберкулезного процесса / **Т.Г. Подкопаева**, А.В. Мордык, М.А. Плеханова // **Омский научный вестник.** – 2013. – № 2 (124). – С. 51-54.

11. Состояние здоровья и особенности течения туберкулезного процесса у детей в современных условиях (обзор литературы) / А.В. Мордык и др. [**Т.Г. Подкопаева**] // **Омский научный вестник.** – 2009. – № 1 (84). – С. 98-101.

12. Влияние социальных факторов на развитие инфицирования микобактериями туберкулеза у подростков / А.В. Мордык и др. [**Т.Г. Подкопаева**] // **Социальная педагогика и социальная работа в Сибири.** – 2010. – № 12. – С. 50 – 54.

13. Проблемы туберкулеза в Омской области / А.В. Мордык и др. [**Т.Г. Подкопаева**] // **Социальная педагогика и социальная работа в Сибири.** – 2010. – № 12. – С.45-49.

14. Использование специфических иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции у детей / М.А. Плеханова и др. [**Т.Г. Подкопаева**] // **Сборник трудов 20-го Национального конгресса по болезням органов дыхания.** – Москва : Дизайн Пресс, 2010. – С. 348-349.

15. Мордык А.В. Социальные проблемы семей, являющихся очагами туберкулезной инфекции / А.В. Мордык, М.А. Плеханова, **Т.Г. Подкопаева** // **Здоровье семьи – XXI век : материалы 15-й международной научно-практической конференции.** – Испания, 2011. – Часть II. – С. 54 – 57.

16. Факторы риска развития РППТИ у детей, проживающих в селе /

Т.Г. Подкопаева и др. // Сборник трудов 23-й Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Казань, 2013. – С. 290.

17. Иммунологические особенности РППТИ у детей, проживающих в селе / **Т.Г. Подкопаева** и др. // Сборник трудов 23-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Казань, 2013. – С. 290-291.

18. **Подкопаева Т.Г.** Подготовка к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей с аллергопатологией / **Т.Г. Подкопаева**, А.В. Мордык, М.А. Плеханова // Социальные аспекты проблемы детского туберкулеза : материалы Российской научно-практической конференции. – Омск, 2011. – С.38-42.

19. Социальные и педиатрические аспекты профилактики туберкулеза у детей / М.А. Плеханова и др. [**Т.Г. Подкопаева**] // Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний : материалы 6-го Российского форума. – Санкт-Петербург, 2012. – С.133-135.

20. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей на современном этапе (обзор литературы) / **Т.Г. Подкопаева** и др. // Оказание медицинской помощи больным туберкулезом с МЛУ : материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Омск, 2011. – С. 48-50.

21. Латентная туберкулезная инфекция, ранний период первичной туберкулезной инфекции у детей, факторы риска (обзор литературы) / **Т.Г. Подкопаева** и др. // Оказание медицинской помощи больным туберкулезом с МЛУ : материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Омск, 2011. – С. 51-53.

22. Скачков С.А. Динамика эпидемиологических показателей по туберкулезу в Любинском районе с 1999 по 2009 год / С.А. Скачков, **Т.Г. Подкопаева**, Т.А. Чегодаева // Современные направления развития регионального здравоохранения : материалы научно-практической конференции. – Омск, 2010. – С. 116-117.

23. Пат. 2466730 Российская Федерация. МПК А61К 33/08 А61Р 1/06 Способ подготовки к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом / Мордык А.В., Плеханова М.А., **Подкопаева Т.Г.**; Омская государственная медицинская академия (RU). — № 2011145550/15; заяв. 09.11.2011; опубл. 20.11.2012. – Бюл. № 32. – 10 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЦЖ	живая вакцина противотуберкулезная штамм <i>Mycobacterium tuberculosis bovis</i> BCG
ИС	индекс стимуляции
МБТ	микобактерии туберкулеза
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
ОГК	органы грудной клетки
ППД-Л	очищенный белковый дериват туберкулина, модификация Линниковой (purified protein derivative-PPD)
РБТЛ	реакция бластной трансформации лимфоцитов
РППТИ	ранний период первичной туберкулезной инфекции
ТЕ	туберкулиновая единица
ФКТ	фиброзно-кавернозный туберкулез
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
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

Ссылка *на сайт организации*, где размещена основная информация о защите (пункт 26 Положения):

<http://www.ngmu.ru/dissertation/326>