

ИРКУТСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ – ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Пугачева Светлана Витальевна

**ТУБЕРКУЛЁЗ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ СНИЖАЮЩЕЙСЯ
ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ – КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЕ,
ПРОФИЛАКТИКА**

3.1.26. Фтизиатрия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Зоркальцева Елена Юльевна

Иркутск – 2025, Новосибирск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	17
1.1 Эпидемиологическая обстановка по туберкулёзу в мире и в Российской Федерации на современном этапе.	17
1.2 Клиника и профилактика туберкулёза у детей и подростков в Российской Федерации и Иркутской области.	27
1.3 Эффективность лечения туберкулёзной инфекции.	38
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	43
2.1 Материал исследования.	43
2.2 Методы исследования.	47
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	49
3.1 Характеристика эпидемиологической ситуации по туберкулёзу среди детского и взрослого населения на территории Иркутской области.	49
3.2 Социальная и эпидемиологическая характеристика больных туберкулёзом детей.	66
3.3 Профилактика туберкулёза у детей в санаторных и амбулаторных условиях.	78
3.4 Клинические проявления и эффективность лечения туберкулёза у детей.	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	105
ВЫВОДЫ.	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	122
ПРИЛОЖЕНИЕ А (обязательное) Алгоритм организации химиопрофилактики детям латентной туберкулёзной инфекцией.	145
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (обязательное) Алгоритм организации химиопрофилактики детям из очагов туберкулёзной инфекцией.	146
ПРИЛОЖЕНИЕ В (обязательное) Чек-лист (заполняется при поступлении пациента)	147

ВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Распространенность туберкулёза в мире в настоящее время остается высокой, поэтапная реализация программ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) привела к прекращению роста заболеваемости туберкулёзом (ТБ) в 2014 году, с 2016 года начата стратегия по ликвидации туберкулёза как эпидемии, поддержанная Московской декларацией от 2017 года, согласно которой к 2030 году в мире, по отношению к 2015 году, смертность от ТБ снизится на 90,0 %, заболеваемость – на 80,0 % [34].

Эпидемия COVID-19 оказала влияние на заболеваемость и структуру впервые выявленного туберкулёза. Три года (с 2021 по 2023 гг.) прослеживался рост заболеваемости ТБ в мире в результате эпидемиологических ограничений, ухудшивших доступность диагностики и лечения туберкулёза. К 2023 году показатель вернулся на уровень 2018 года. В глобальном масштабе уровень заболеваемости туберкулёзом с 2015 года к 2023 году снизился на 8,3 %, при целевом показателе Стратегии ВОЗ – 50 % снижения к 2025 году. Сбои во время пандемии COVID-19 и после нее, по оценкам ВОЗ, привели к возникновению почти 700 000 дополнительных смертей от туберкулёза за четыре года (2020–2023 гг.) [25].

Увеличение эпидемиологической опасности и продолжительности контакта с больными ТБ взрослыми во время пандемии COVID-19 повлекло за собой рост заболеваемости ТБ детей [171].

В Российской Федерации заболеваемость, распространенность и смертность от туберкулёза снижаются, однако распространенность туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) возбудителя и рифампицин-резистентным (РР) ТБ остаются высокими – 18,1 на 100 000 в 2021 г. [25, 196]. Эффективность лечения больных МЛУ-ТБ не достигает целевых показателей [62, 150].

Проблема туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, не теряет своей актуальности, т. к. увеличивается доля лиц с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, заболеваемость их может достигать 5–15 % в год в зависимости от уровня распространенности туберкулёза в регионе [87]. Менее благоприятная эпидемиологическая ситуация сохраняется в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (УФО, СФО и ДФО) [88, 137, 141]. На фоне постепенного снижения основных эпидемиологических показателей в этих территориях также все большее значение приобретают МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекция, негативно влияющие на все эпидемиологические показатели [96]. В СФО после периода снижения заболеваемости ТБ был выявлен заметный рост показателей в 2021–2022 гг. Снижение заболеваемости в 2020 г. скорее всего было вызвано снижением доступности медицинской помощи в период пандемии COVID-19.

В Иркутской области имеется устойчивая тенденция к снижению основных эпидемиологических индикаторов, однако эпидемиологической напряженности способствуют значительный резервуар МЛУ-ТБ, и распространенность ВИЧ-инфекции [12, 56, 83, 95].

Заболеваемость туберкулёзом детей является важным прогностическим показателем, отражающим сдвиги в эпидемиологической обстановке [91]. Как у детей, так и в подростковом возрасте наличие контакта с больным ТБ значительно повышает риск развития заболевания. Показатели заболеваемости ТБ детей 0–14 лет снизились с 2005 по 2019 гг. в 2,2 раза, подростков в 2,3 раза, что связано с общим улучшением эпидемиологической ситуации в стране [58, 86, 106, 120].

В Иркутской области сложная эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу среди взрослых отражается на индикаторах среди детей [47]. В СФО и ДФО заболеваемость детей и подростков почти вдвое выше, чем в центральных, южных и западных субъектах Российской Федерации [143]. Среди всех детей и подростков, больных ТБ в России, одна четвертая часть проживает в СФО и ДФО, тогда как доля детско-подросткового населения этих федеральных округов в структуре всего населения страны этой возрастной группы составляет только 13 % [128].

Дефицит коечного фонда, преждевременная выписка из стационара, низкая приверженность к лечению больных ТБ взрослых сказываются на показателях заболеваемости детей и подростков из очагов туберкулёза. Среди заболевших туберкулёзом детей в Иркутской области около половины составляют пациенты из очагов туберкулёзной инфекции [156].

Наиболее опасными для окружающих с эпидемиологических позиций, и особенно для детского населения, представляются больные с МЛУ-ТБ. Проблема лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулёзным препаратам становится проблемой и во фтизиатрии детского возраста [20, 59, 116].

Подходы к лечению основываются на стандартных режимах химиотерапии [15], среди заболевших высока доля детей из очагов с МЛУ-ТБ [3].

Назначение химиотерапии осуществляется с учетом лекарственной устойчивости у источника заражения ребенка. Возрастные ограничения к применению ряда противотуберкулёзных препаратов приводят к их назначению off label [74], поэтому важным с позиции переносимости лечения и минимизации побочных эффектов является изучение возможностей использования укороченных схем химиотерапии [107]. Показана высокая эффективность и хорошая переносимость у детей безинъекционных режимов химиотерапии с включением бедаквилина, фторхинолонов [21], не вызывающих серьезных нежелательных реакций [69].

Повышение эффективности профилактики заболевания ТБ у детей и дальнейшее снижение детской заболеваемости ТБ является приоритетной задачей детской фтизиатрии. Современная концепция организации санаторного лечения определяет важную роль фтизиатрических санаториев в осуществлении профилактических оздоровительных мероприятий в группах риска, в том числе среди детей и подростков из очагов туберкулёзной инфекции [16].

Иркутская область, характеризующаяся на сегодняшний день достаточно сложной эпидемиологической ситуацией по туберкулёзу, обусловленной высокой распространенностью МЛУ-ТБ, значительной заболеваемостью детей из контактов, высоким показателем поражённости населения ВИЧ-инфекцией,

а также сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулёз [48, 163], может быть моделью изучения эффективности лечения и возможностей специфической профилактики туберкулёза у детей.

Степень разработанности темы диссертации

В настоящее время имеются научные работы, отражающие вопросы туберкулёза у детей на современном этапе.

Рост заболеваемости ТБ детей 7–14 лет в 2021 г. связывают с увеличением эпидемической опасности и продолжительности контакта с больными ТБ взрослыми во время пандемии COVID-19 [171]. Ряд авторов отмечают снижение заболеваемости ТБ взрослого и детского населения и ухудшение клинической структуры впервые выявленного ТБ [24, 149].

Показана значимая роль в развитии туберкулёза таких факторов риска, как контакт с больным ТБ, неконтролируемая химиопрофилактика, гипотрофия, ВИЧ-инфекция, алкоголизм, наркомания у матери, ранний возраст, гетерозиготный генотип интерферона-гамма [75, 110, 132].

Внедрение компьютерной томографии и Диаскинтеста привело к увеличению доли детей с впервые выявленными кальцинатами в легких и внутригрудных лимфатических узлах и с малыми формами туберкулёза [7, 19].

Изучение возможности сокращения сроков лечения туберкулёза, эффективности безинъекционных режимов химиотерапии является важной задачей детской фтизиатрии [21, 172].

Показана важная роль фтизиатрических санаториев в осуществлении профилактических оздоровительных мероприятий в группах риска среди детей и подростков [16].

Недостаточно данных о факторах, которые влияют на развитие туберкулёза в период снижения детской заболеваемости. Нуждаются в дополнительном изучении вопросы клиники туберкулёза на фоне применения новых диагностических методов и коротких режимов лечения туберкулёза. Подходы к

профилактике туберкулёза нуждаются в совершенствовании для дальнейшего снижения заболеваемости туберкулёзом детей.

Цель исследования

Совершенствование подходов к профилактическим и лечебным мероприятиям у детей в условиях снижающейся заболеваемости населения туберкулёзом.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию по туберкулёзу в Иркутской области за период с 2012 по 2023 гг.

2. Изучить социальные и эпидемиологические факторы, способствующие заболеванию туберкулёзом детей, и разработать алгоритм организации профилактического лечения детям на основании этих факторов.

3. Изучить эффективность профилактического лечения детей из групп риска и определить роль комплексного контролируемого лечения в условиях детского туберкулёзного санатория.

4. Оценить клинические проявления и эффективность лечения туберкулёза у детей на стационарном этапе в периоды различной эпидемиологической ситуации и усовершенствовать подходы к этиотропной химиотерапии с учётом клинических проявлений и эпидемиологических характеристик очага туберкулёзной инфекции.

Научная новизна

Впервые установлено влияние пандемии COVID-19 и периода устранения ее последствий на эпидемиологическую ситуацию по туберкулёзу в Иркутской области, выражающееся в замедлении снижения показателей заболеваемости туберкулёзом детей, подростков и взрослых в 2020–2023 гг. по сравнению с 2013–2019 гг. На фоне снижения заболеваемости туберкулёзом населения в

2012–2023 гг. выявлен рост доли впервые выявленных больных с МЛУ-ТБ как среди взрослых, так и среди детей и подростков.

Впервые показано, что социально-эпидемиологическая характеристика заболевших туберкулёзом детей в период снижения заболеваемости определялась уменьшением доли социально неблагополучных семей и установленных контактов с больными туберкулёзом и ростом доли детей, заболевших в очагах МЛУ-ТБ.

Установлено, что отражением индуцированного патоморфоза клинической структуры впервые выявленного туберкулёза у детей является увеличение доли первичного туберкулёзного комплекса и уменьшение доли туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов.

Впервые изучена переносимость противотуберкулёзных препаратов у детей в зависимости от полиморфизма гена N-ацетилтрансферазы-2 (NAT2), позволяющего определить скорость ацетилирования изониазида и выделить детей с разными типами ацетилирования.

Показана высокая эффективность краткосрочных курсов химиотерапии МЛУ-ТБ у детей при ограниченных формах туберкулёза в Иркутской области.

Совершенствование подходов к профилактическим и лечебным мероприятиям у детей в условиях снижающейся заболеваемости туберкулёзом населения позволили достичь значительного снижения заболеваемости туберкулёзом детей (в 1,9 раза); сократить сроки лечения больных туберкулёзом детей; получить у половины больных (53,6 %) ТБ + ВИЧ исход в полное рассасывание специфического процесса в условиях сохраняющейся напряжённой эпидемиологической ситуации среди взрослого населения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что при наличии тесной взаимосвязи заболеваемости туберкулёзом детей, подростков и взрослых в период 2013–2023 гг. влияние пандемии COVID-19 выразилось в увеличении и последующем снижении в

постковидный период заболеваемости туберкулёзом взрослых и замедлении темпов снижения этого показателя у детей и подростков.

Эпидемиологическая напряженность современной ситуации с туберкулёзом в Иркутской области определяется сохраняющимся на высоком уровне удельным весом лиц с бактериовыделением и ростом доли больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с 8,2 % до 22,7 % у впервые выявленных и с 22,3 % до 52,4 % среди контингентов, что проявляется увеличением доли детей с МЛУ-ТБ с 18,8 % до 50,0 %.

Установлено, что в очагах туберкулёза значительно увеличилась доля больных взрослых – источников заражения детей с МЛУ-ТБ (с 5,5 % в 2012–2013 гг. до 52,5 % в 2017–2023 гг.), что обосновывает необходимость изоляции детей из очагов для предотвращения развития у них туберкулёза с МЛУ.

Использование в комплексе обследования больных туберкулёзом детей МСКТ грудной клетки внесло вклад в изучение топографии наиболее часто поражаемых туберкулёзом внутригрудных лимфатических узлов у детей. Наиболее часто туберкулёз развивается в бронхопульмональных, бифуркационных и паратрахеальных лимфатических узлах, реже – в парааортальных и трахеобронхиальных группах. У большинства детей в процесс вовлекаются 1 или 2 группы внутригрудных лимфоузлов.

Определены клинические особенности туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией: более частое выявление процессов в фазе инфильтрации, высокая частота диссеминированного туберкулёза, туберкулёзного менингоэнцефалита, множественных локализаций, более выраженный интоксикационный синдром по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции.

У детей, получавших противотуберкулёзную терапию, определен тип ацетилирования по генетическому полиморфизму NAT2. Доказано, что частота гепатотоксических реакций у медленных и промежуточных ацетиляторов изониазида существенно выше, чем у быстрых.

Совершенствование подходов к профилактическим мероприятиям на основе разработанного алгоритма и лечебным мероприятиям у детей в условиях

напряженной эпидемиологической ситуации по туберкулёзу среди взрослого населения с учетом клинической характеристики источника заражения позволили достичь:

- значительного снижения заболеваемости туберкулёзом детей (в 1,9 раза);
- сокращения сроков лечения больных туберкулёзом детей как с сохраненной лекарственной чувствительностью и без риска МЛУ, так и с МЛУ;
- получить более чем у половины больных (53,6 %) туберкулёзом с сочетанной ВИЧ-инфекцией исход в полное рассасывание специфического процесса.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационное исследование представляет собой решение задачи снижения заболеваемости туберкулёза у детей в условиях значительного резервуара инфекции среди взрослого населения и роста туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью. Представленное в работе многоэтапное обсервационное проспективное исследование проведено на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областная детская туберкулёзная больница» (ГБУЗ ОДТБ). Для достижения поставленных задач проведено исследование эпидемиологической ситуации в области на основании анализа отчетных форм. Объектом исследования явились 292 пациента с активным туберкулёзом в возрасте 0–14 лет, а также 210 пациентов с латентной туберкулёзной инфекцией, из контакта с больными ТБ и с метатуберкулёзными изменениями – детей 1–14 лет.

Предмет исследования – факторы, предрасполагающие к туберкулёзу, режимы химиотерапии туберкулёза у детей.

Для изучения факторов, способствующих развитию туберкулёза, оценивали социальные факторы, наличие контакта и лекарственную устойчивость МБТ у источника заражения ребенка, проведение профилактического лечения. Изучена клиническая структура и исходы туберкулёза у детей в период до и после

внедрения новых методов диагностики (компьютерная томография, Диаскинтест, молекулярно-генетические исследования, посевы на жидкие питательные среды). Оценена эффективность профилактического противотуберкулезного лечения у детей с латентной туберкулезной инфекцией, из контакта с больными ТБ и с метатуберкулезными изменениями в санаторных и амбулаторных условиях.

Исследование проводили в 4 этапа. На первом этапе проведен анализ эпидемиологической ситуации в Иркутской области в период 2012–2023 гг.; на втором этапе изучены социальные особенности семей и эпидемиологические характеристики очагов 292 детей, заболевших ТБ в периоды 2012–2013 гг. и 2017–2023 гг.; на третьем этапе проведено сравнение эффективности профилактики туберкулеза у 156 детей в санаторных и 54 в амбулаторных условиях в период 2018–2023 гг.; на четвертом этапе изучены клинические данные и исходы туберкулеза у детей в периоды 2012–2013 гг. и 2017–2023 гг.

На всем протяжении исследования вмешательства в процесс лечения со стороны исследователя не было, осуществляли наблюдение, по окончании наблюдения фиксировали исход заболевания.

Для статистической обработки использовали описательную статистику: количество наблюдений, их частота, доля (%). Центральные тенденции в группах оценивали, рассчитывая среднее (M), стандартную ошибку среднего (m), стандартное отклонение (σ) (при нормальном распределении). При сравнении качественных переменных в группах использовали χ^2 Пирсона. При наличии наблюдаемых случаев ≤ 10 рассчитывали χ^2 с поправкой Йетса, если наблюдаемых случаев было менее 5 – точный тест Фишера. Для определения взаимосвязи эпидемиологических показателей использовали коэффициент корреляции. Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Биостат, Statistica 6,0 (русифицированная версия). Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при значении «р» менее 0,05.

Положения, выносимые на защиту

1. В Иркутской области многолетний спад заболеваемости туберкулёзом среди детей и подростков происходил с разной интенсивностью в период с 2012 по 2023 гг. Пандемия COVID-19 и ее последствия привели к замедлению динамики спада заболеваемости. На фоне снижения заболеваемости населения туберкулёзом увеличилась доля больных с множественной лекарственной устойчивостью среди впервые выявленных бактериовыделителей.

2. В период снижения заболеваемости изменились социальные и эпидемиологические факторы, способствующие развитию туберкулёза у детей. В очагах туберкулёза среди бактериовыделителей – источников заражения детей, – увеличился удельный вес лиц, выделяющих микобактерии туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью.

3. Проведение профилактического лечения в санаторных условиях детям из социально-неблагополучных семей из контакта с больными туберкулёзом, в том числе с туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), имеет высокую эффективность на территории эпидемиологического неблагополучия по туберкулёзу среди взрослого населения.

4. Клиническая структура впервые выявленного туберкулёза в 2017–2023 гг. по сравнению с 2012–2013 гг. изменилась: снизился удельный вес детей с туберкулёзом внутригрудных лимфатических узлов и увеличился – с первичным туберкулёзным комплексом и с туберкулёзом в фазе обратного развития. Удельный вес осложненных форм туберкулёза снизился. Туберкулёз, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, чаще выявлялся в фазе инфильтрации, характеризовался высокой частотой диссеминированных форм и менингоэнцефалита.

5. Назначение режимов химиотерапии туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью на основании результатов тестов на лекарственную устойчивость у больного или источника заражения ребенка позволяет добиться клинического излечения в короткие сроки при ограниченных формах туберкулёза у детей без сопутствующей ВИЧ-инфекции. Проведение антиретровирусной

терапии и химиотерапии с учетом лекарственной устойчивости в очаге у детей с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией способствует благоприятным исходам в рассасывание.

Степень достоверности

Достоверность полученных в ходе выполнения диссертационного исследования результатов обеспечивается достаточным объемом исходных данных, применением современных методологических подходов, соответствующих поставленным цели и задачам, применением специально разработанных анкет и опросников. Обработка результатов исследования выполнена с использованием современного программного обеспечения и адекватных методов математического анализа. Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается достаточным объемом исследований (502 пациента), представительностью и достоверностью исходных данных. Методологическая база исследования включает применение клинического, лабораторного и статистического методов. Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0 (2013) и Excel 2010 (2010).

Апробация работы

Материалы исследования заслушаны и обсуждены на: заседаниях Областного научного общества фтизиатров (Иркутск, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023); Национальном конгрессе ассоциации фтизиатров с международным участием (Санкт-Петербург, 2012); конференции с международным участием «Мониторинг туберкулёза и сопутствующие заболевания» (Иркутск, 2011); Всероссийском совещании главных врачей и руководителей оргметодотделов противотуберкулёзных учреждений РФ (Москва, 2010); 11-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулёза у детей и подростков» (Нижний Новгород,

2023); 12-м съезде фтизиатров России (Грозный, 2023); 13-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулёза у детей и подростков» (Москва, 2025).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании секции по терапевтическим наукам Научной проблемной комиссии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России и на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, Новосибирск, 2025).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в преподавании на кафедрах Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиале ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России и ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. В учебный процесс для фтизиатров и инфекционистов внедрены учебные пособия «Туберкулёз у детей с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции: эпидемиология, клиника, лечение, профилактика» (2019 г.), «Актуальные вопросы туберкулёза и ВИЧ-инфекции» (2022 г.).

Разработан внутренний приказ ГБУЗ «Областная детская туберкулёзная больница» по обеспечению координации с участковыми фтизиатрами по сбору сведений о лекарственной устойчивости (ЛУ) в очагах туберкулёза у заболевших туберкулёзом детей при поступлении в стационар. Подготовлены распоряжения Министерства здравоохранения Иркутской области:

- распоряжение от 11.02.2022 № 310-мр «Об утверждении методических рекомендаций по организации медицинской помощи населению Иркутской области по профилю «фтизиатрия»;

- распоряжение от 30.05.2023 № 1571-мр «Об утверждении Методических рекомендаций по планированию противотуберкулёзных мероприятий и мониторингу их проведения в Иркутской области»;

- распоряжение от 26.12.2023 № 4254-мр «Об утверждении целевых индикаторов планирования, мониторинга результативности проведения противотуберкулёзных мероприятий».

В работу медицинских организаций Иркутской области были сделаны следующие внедрения: в качестве приложения к распоряжению Министерства здравоохранения Иркутской области разработана форма направления ребенка на стационарное лечение, включающая информацию о ЛУ в очаге туберкулёза; алгоритмы химиопрофилактики детям из очагов туберкулёзной инфекции и детям с латентной туберкулёзной инфекцией. В форму годового отчета медицинских организаций по детскому туберкулёзу включены разделы по направлению на санаторное лечение детей из очагов туберкулёза.

В работу ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулёзная больница» внедрена форма направления детей на стационарное/санаторное лечение.

В работу ГБУЗ «Областная детская туберкулёзная больница» внедрен чек-лист, включающий сбор сведений о лекарственной устойчивости у источника заражения туберкулёзом ребенка.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 6 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 статьи в журналах, входящих в

международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus, Web of Science.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена в виде специально подготовленной рукописи и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, раздела собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Список литературы представлен 197 источниками, из которых 23 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 29 таблиц и 22 Рисунков.

Личный вклад автора

Все этапы исследования – определение цели и задач, разработка дизайна, сбор, анализ и представление данных – выполнены лично автором. Микробиологические и молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лабораторного отделения ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулёзная больница».

Исследования генетической предрасположенности к определенному типу метаболизма ксенобиотиков проведены в ФГБНУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» в лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций под руководством д-ра мед. наук Огаркова Олега Борисовича. Использовали метод, изложенный в патенте «Способ определения генотипа человека, связанного с ацетилированием ксенобиотиков» RU 2756203С1.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологическая обстановка по туберкулёзу в мире и в Российской Федерации на современном этапе

Туберкулёз является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. В конце XVII, на протяжении XVIII и XIX веков туберкулёз во многих странах принял характер широко распространенного заболевания, повсеместно уносившего большое количество людей.

Всемирная организация здравоохранения выделяет 5 основных факторов риска, влияющих на заболеваемость ТБ: недоедание, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, курение и вредное употребление алкоголя [185]. Необходимо отметить существенное влияние иммуноскомпрометированной прослойки лиц на формирование показателя заболеваемости [118, 183].

Истинное значение показателя заболеваемости в любой стране всегда отличается от его регистрируемого значения [45, 46]. Это различие обусловлено наличием и эффективностью выявления, диагностики и регистрации случаев заболевания, в частности ТБ. Эти мероприятия имеют значительные различия в разных странах. Более того, заболеваемость может отличаться и в регионах одной страны. В связи с этим корректное сравнение разных стран по уровню заболеваемости, смертности и распространенности ТБ только на основании регистрации случаев заболевания, смертности, по сути, не представляется возможным.

Всемирная организация здравоохранения предлагает использовать расчетную оценку показателей, отражающую «истинное число» случаев заболевания ТБ [178, 179, 182, 183] и включающую число новых случаев заболевания и рецидивов, возникших в течение года. В российской статистике частота возникновения новых случаев заболевания среди населения регистрируется национальной службой статистики или эпидемиологического надзора и в той или иной мере всегда отличается от реальной ситуации.

Сегодня бремя ТБ в мире остается высоким, и программы борьбы с ним разрабатываются поэтапно. В 1993 году ВОЗ объявила туберкулез как одну из глобальных угроз человечеству, и в 1998 году ею была разработана стратегия «Остановить туберкулез» [119]. В 2014 году констатировано достижение цели – остановлен рост заболеваемости ТБ, а в 2016 году начата стратегия по ликвидации ТБ, как эпидемии, поддержанная Московской Декларацией от 2017 года, согласно которой к 2030 году в мире по отношению к 2015 году смертность от ТБ снизится на 90,0 %, заболеваемость – на 80,0 % [34].

Общее число людей в мире, заболевших ТБ, составило 10,8 миллиона в 2023 году, что соответствует 134,0 на 100 000 населения. Доля ВИЧ-инфицированных среди всех заболевших ТБ составила 6,1 %. Большинство случаев ТБ в 2023 году пришлось на страны Юго-Восточной Азии (45 %), Африки (24 %) и западной части Тихого океана (17 %), тогда как вклад восточной части Средиземноморья составил 8,6 %, Северной и Южной Америки – 3,2 %, Европы – 2,1 %.

В динамике число людей, заболевших ТБ в мире составило: 10,8 млн в 2023 году, 10,7 млн в 2022 году, 10,4 млн в 2021 году и 10,1 млн в 2021 году.

Три года подряд (2021–2023 гг.) прослеживался рост заболеваемости ТБ в мире, в 2023 году показатель вернулся на уровень 2018 года. В глобальном масштабе снижение уровня заболеваемости ТБ с 2015 года к 2023 году составил 8,3 %, при этом целевой показатель Стратегии ВОЗ по ликвидации ТБ предполагает 50 % снижения к 2025 году.

Прирост заболеваемости ТБ в 2021–2023 гг. явился последствием сбоев в диагностике и лечении ТБ во время пандемии COVID-19. Предполагается, что накапливалось число людей с недиагностированным и нелеченным ТБ в 47 странах, а также некоторый уровень занижения данных.

В 2023 году на долю восьми стран приходилось более двух третей мирового показателя: Индия – 26 %, Индонезия – 10 %, Китай – 6,8 %, Филиппины – 6,8 %, Пакистан – 6,3 %, Нигерия – 4,6 %, Бангладеш – 3,5 %, Демократическая Республика Конго – 3,1 %.

Показатели заболеваемости ТБ на 100 000 населения в 2023 г. широко варьировали – от менее 10 до более 500 случаев на 100 000 населения.

Страны с самыми высокими годовыми показателями были в основном в Африке. В мире насчитывалось 60 стран с низкой заболеваемостью ТБ менее 10 случаев на 100 000 населения, в основном это страны Америки и Европейского региона, а также несколько стран Восточного Средиземноморья и западной части Тихого океана.

В 2023 году доля людей с впервые выявленным ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, была самой высокой в странах в Африканском регионе ВОЗ – более 50,0 % в некоторых частях южной Африки. В 2015 г. доля ВИЧ-инфицированных среди впервые выявленных больных ТБ составляла в РФ 9,9 % [145].

Наиболее значительное снижение уровня заболеваемости ТБ по сравнению с 2015 годом приходится на Европейский регион, в котором чистое сокращение на 27,0 % к 2023 году. Снижение заболеваемости было достигнуто в Африканском регионе, где к 2023 году этот показатель уменьшился на 24 %. Снижение уровня заболеваемости к 2023 году по сравнению с 2015 годом было относительно небольшим в трех из оставшихся регионов ВОЗ: Восточное Средиземноморье – 3,4 %, Юго-Восточная Азия – 6,7 %, западная часть Тихого океана – 3,5 %.

В 2021 году из списка стран с высоким бременем ТБ были исключены Зимбабве, Камбоджа и Россия. Одновременно в этот перечень вошли Габон, Монголия и Уганда, где «инцидентность» ТБ в двух последних странах в 2021 году составила 428,0 и 119,0 на 100 тыс. населения [34].

Показатели распространенности ТБ, публикуемые в глобальных отчетах ВОЗ [45], являются оценочными, на основании математического моделирования, и результатов выборочных исследований. Необходимо отметить, что в большинстве стран мира регистрация ограничивается только наблюдением за теми пациентами, которые были взяты на лечение (первично или повторно).

Смертность от ТБ является одним из основных целевых показателей, использованных Партнерством «Остановить ТБ» и Глобальных целей

тысячелетия до 2015 г. [187]. В настоящее время показатель смертности – важнейший индикатор в планах стратегии ВОЗ «Ликвидировать ТБ» на 2016–2035 гг. Во многих государствах случай смерти больного ТБ регистрируют и оценивают лишь как один из исходов лечения. По данным 2009 г., только 89 стран мира, включая Российскую Федерацию, обладали хорошо функционирующей системой ЗАГС, удовлетворяющей следующим требованиям ВОЗ [179].

По оценкам ВОЗ, в мире в 2015 г. от ТБ умерло 1,4 млн. человек, что составляет 19 на 100 000 населения [46]. С 2010 по 2019 годы ежегодное число смертей от ТБ во всем мире снизилось, но в 2020 и 2021 годах эта тенденция повернулась вспять. Предполагаемое увеличение числа смертей от ТБ в этих двух странах лет стало следствием сбоя в диагностике и лечении ТБ во время пандемии COVID-19.

По оценкам ВОЗ, в 2023 году во всем мире было зарегистрировано 1,09 млн смертей от ТБ среди ВИЧ-отрицательных людей и, по оценкам, 161 000 случаев смерти среди людей, живущих с ВИЧ. Сокращение общего числа смертей от ТБ в период с 2015 по 2023 год составило всего 23 %, что далеко от индикатора 2025 года Стратегии ВОЗ по ликвидации ТБ – сокращение на 75 % в период с 2015 по 2025 год.

Сбои во время пандемии COVID-19 и после нее, по оценкам ВОЗ, привели к возникновению почти 700 000 дополнительных смертей от ТБ за четыре года (2020–2023 гг.).

В 2023 году большинство расчетных смертей от ТБ среди людей без ВИЧ-инфекции произошло в Юго-Восточной Азии (54 %) и Африки (27 %), а также в западной части Тихого океана (8,1 %), восточном Средиземноморье (7,7 %), Северной и Южной Америке (2,3 %) и в Европе (1,4 %).

По оценкам ВОЗ в 2023 году умерли от ТБ 646 000 лиц мужского пола в возрасте 15 лет и старше, их них 568 000 среди ВИЧ-отрицательных и 78 000 ВИЧ-инфицированных. Среди женщин от 15 лет и старше умерли от ТБ 352 000 без ВИЧ-инфекции и 58 000 с сочетанной ВИЧ-инфекцией.

В возрасте до 15 лет умерли от ТБ 191 000 человек в 2023 году, из них с ТБ

без ВИЧ-инфекции – 166 000, с ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, – 25 000.

Из трех стран, включенных в глобальный список наблюдения за ТБ, Российская Федерация стоит на пути к достижению целевого показателя 2025 года, смертность от ТБ в России снизилась на 58 % в период с 2015 по 2023 год.

Множественная лекарственная устойчивость развивается в результате селекции естественных хромосомных мутаций. Механизмом, запускающим данную селекцию, является неадекватная химиотерапия, проводимая из-за неправильной лечебной тактики, неэффективности систем здравоохранения, низкого качества фармацевтических препаратов, нарушения пациентом режима лечения или сочетания нескольких из вышеуказанных причин [135, 197].

Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью и рифампицин-резистентностью (PP) остается серьезной проблемой во всем мире и составляет, по оценкам ВОЗ, 400 000 пациентов в 2023 г.

Доля впервые выявленного МЛУ/PP-ТБ в мире снизилась с 4,1 % в 2015 году до 3,2 % в 2023 году. При этом доля ранее леченных пациентов с МЛУ/PP-ТБ составляла 20 % в 2015 г. и 16 % в 2023 г.

На долю пяти стран в 2023 году приходилось более половины мирового числа МЛУ/PP туберкулёза: Индия (27 %), Российская Федерация (7,4 %), Индонезия (7,4 %), Китай (7,3 %), Филиппины (7,2 %). В Европе сосредоточено около 25 % мирового бремени МЛУ-ТБ [191]. Число официально зарегистрированных и фактических случаев МЛУ/PP-ТБ может существенно различаться [177].

По оценочным данным в 2023 г. во всем мире доля случаев с пре-ШЛУ-ТБ (резистентность к любому фторхинолону, на который проводилось тестирование выполнено) составила 19 % [196].

В Российской Федерации ухудшение эпидемиологической ситуации по ТБ началось с 1990-х годов. Самый низкий показатель заболеваемости в России был в 1991 г. – 34,0 на 100 000 населения, смертности – в 1989 г. – 7,4 на 100 000 населения. Уровень заболеваемости ТБ в существенной степени зависит от

эффективности организации выявления заболевания. Самые высокие показатели заболеваемости отмечены в России в 2000 г. (90,4 на 100 000 населения) [34]. В результате проведения комплексных мероприятий по профилактике, выявлению, диагностике и лечению ТБ, регламентированных новыми нормативными документами, заболеваемость ТБ в период с 2010 по 2021 г. имела выраженную тенденцию к снижению, величина показателя заболеваемости снизилась в 2,5 раза, с 77,2 в 2010 г. до 31,2 в 2021 г. на 100 тыс. населения [84]. Показатель заболеваемости выше 100 на 100 тыс. населения был зарегистрирован в 2014 году только в 9 субъектах РФ, на территории которых проживает только одна десятая часть населения страны – 9,6 % [158, 160]. В клинической структуре впервые выявленных больных ТБ легких преобладают инфильтративный и диссеминированный ТБ легких. В 2020–2021 гг. отмечен рост деструктивных форм туберкулёза, а также фиброзно-кавернозного ТБ [25, 40].

Эпидемия COVID-19 оказала влияние на заболеваемость и структуру впервые выявленного ТБ. Снижение заболеваемости ТБ менее прогнозируемого уровня связано как с недовыявлением заболевания из-за ограничительных мероприятий, включающих профилактические флюорографические осмотры так и с более строгими противоэпидемическими мероприятиями, препятствующими распространению не только вирусных инфекций, но и ТБ. Заболеваемость ТБ в РФ в 2019 г. составила 41,2 на 100 000 населения по территории и 35,8 на 100 000 постоянного населения, в 2020 г. эти показатели составили 32,4 и 27,8, в 2021 г. – 31,1 и 26,9 соответственно. Снижение показателя заболеваемости связано в значительной мере с недовыявлением среди лиц БОМЖ (заболеваемость снизилась на 27,4 %). Увеличилась доля больных с деструктивными формами ТБ среди впервые выявленных. Заболеваемость ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, снизилась по сравнению с 2019 годом на 20,5 % и составила в 2020 г. – 7,5, в 2023 г. – 7,3 на 100 000 населения [25].

Одним из наиболее информативных показателей, используемых для оценки эпидемиологической ситуации по ТБ, является показатель смертности населения от ТБ [159]. Показатель смертности населения России от ТБ начал расти с 1991

года, достиг максимального значения (22,6 на 100 000 населения) в 2005 году, увеличившись в 2,3 раза. В 2008 году уровень смертности снизился до 17,5 на 100 000 населения, что соответствовало его значению в 1971–1972 гг. [42, 129, 161]. В 2020 г. уровень смертности составил 4,7 на 100 000 населения [25].

Эпидемиологическая ситуация имеет существенные различия в субъектах РФ, наибольшие показатели по ТБ отмечаются в федеральных округах (ФО), расположенных в азиатской части страны – Уральский, Сибирский и Дальневосточный [28, 94, 148]. Так, в 2021 году заболеваемость ТБ составила в Дальневосточном ФО – 50,9, Сибирском – 55,2, Уральском – 42,1, Приволжском – 39,5, Южном – 31,5, Северо-Западном – 19,7, Центральном – 19,3 и в Северо-Кавказском – 23,4 на 100 000 населения [141].

Показатели распространенности ТБ, так же, как и другие эпидемиологические показатели, существенно различаются по федеральным округам и субъектам РФ, увеличиваясь с запада на восток [44, 64].

Немалую роль для поддержания и распространения туберкулёзной инфекции оказывают лекарственно-устойчивые формы ТБ. Растет число больных туберкулёзом с лекарственно-устойчивыми МБТ к противотуберкулёзным препаратам [36, 72], в том числе впервые выявленных [184]. МЛУ-ТБ имеет свои особенности, но отчасти повторяет факторы риска, связанные с общей заболеваемостью ТБ [189]. Так, МЛУ-ТБ более подвержены пациенты с историей лишения свободы, низким уровнем дохода, безработные и лица БОМЖ. Помимо перечисленных социально-экономических факторов, у таких пациентов имеется стойкая склонность к никотиновой и алкогольной зависимости [23].

Несмотря на снижение основных эпидемиологических показателей эффективность лечения больных МЛУ-ТБ не достигает целевых показателей [62, 150]. Пациенты, страдающие ТБ, вызванным МБТ с лекарственной устойчивостью, наносят обществу большой ущерб, как с позиций распространения туберкулёза с опасными для населения штаммами МБТ, так и для самого пациента, так как данные формы трудно поддаются лечению и чаще приводят к гибели больного [60, 85, 158, 160]. Распространенность МЛУ-ТБ

составила 18,1 на 100 000 в 2021 г. [25].

Динамика распространения МЛУ-ТБ по федеральным округам Российской Федерации характеризуется разнонаправленностью. В Центральном и Северо-Западном федеральных округах отмечается многолетнее достоверное снижение показателя. В Приволжском и Сибирском федеральных округах только намечается тенденция к замедлению темпа прироста на 2–4 % в год. В Южном федеральном округе прирост составил 5 %, в Уральском и Дальневосточном – на 8–9 %, в Крымском и Северо-Кавказском округах – на 15–18 % [36].

На протяжении многих лет определенный вклад в общую распространенность ТБ среди населения Российской Федерации вносит пенитенциарная система. В 1999 г. заболеваемость этой инфекцией в пенитенциарных учреждениях приближалась к 3 000 на 100 000 человек [136]. К 2014 г. наблюдалось почти четырёхкратное снижение заболеваемости ТБ в системе Федеральной службы исполнения наказаний. Высокому уровню заболеваемости в следственных изоляторах, расположенных в СФО и ДФО, соответствовал высокий уровень заболеваемости среди постоянного населения этого округа [65].

В настоящее время весьма весомым фактором, способствующим распространению ТБ, признана ВИЧ-инфекция [41]. Известно, что у лиц, инфицированных ВИЧ и МБТ, ежегодная вероятность развития ТБ составляет около 10 %, тогда как в остальной популяции людей эта вероятность не превышает 10 % на протяжении всей жизни. ВИЧ-инфекция увеличивает естественную тяжесть течения ТБ, приводит к более раннему развитию и прогрессированию клинически выраженных форм туберкулёза, ухудшает прогноз обоих заболеваний [14, 114, 151]. Ассоциация ТБ с ВИЧ-инфекцией обуславливает увеличение частоты случаев МЛУ-ТБ [105, 112, 157]. Различие показателей заболеваемости ТБ лиц с ВИЧ-инфекцией и не зараженного ВИЧ, ежегодно нарастает, так как увеличивается доля лиц с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, заболеваемость которых ТБ максимальная и может достигать 5–15 % в год в зависимости от уровня распространенности ТБ в регионе [87].

Показатель заболеваемости ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, среди постоянного населения России в 2015 г. составил 8,2 [88], в 2021 г. – 7,3 на 100 000 населения [25].

Каждый пятый (20,9 %) впервые выявленный больной ТБ инфицирован ВИЧ, при этом показатель охвата обследования на ВИЧ-инфекцию впервые выявленных больных ТБ достаточно – 95,3 % [89].

Среди пациентов, которые состояли на диспансерном учете по поводу ТБ и умерли от ТБ, уменьшается число пациентов, которые имели ВИЧ-инфекцию (в 2009 г. – 1 148 человек, в 2017 г. – 236 человек). При этом растет число больных ТБ пациентов, инфицированных ВИЧ и умерших от других причин (2009 г. – 2 562 человека, 2017 г. – 8 203). Если пациент с ТБ умирал от туберкулёза, но был инфицирован ВИЧ, даже при количестве клеток CD4 выше 200 и даже 350 в 1 мл крови, он регистрировался как умерший от ВИЧ-инфекции. Это одна из причин резкого снижения показателя смертности от ТБ [87, 89, 144].

В СФО и ДФО на фоне постепенного снижения основных эпидемиологических показателей также все большее значение приобретают лекарственная устойчивость МБТ и ВИЧ-инфекция, опосредованно влияющие на все эпидемиологические показатели [96].

Эпидемиологическую ситуацию в Иркутской и Кемеровской областях отягощает высокий уровень распространения ВИЧ-инфекции и, соответственно, сочетание ВИЧ-инфекции и ТБ, а также высокий уровень распространения ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя [56, 95].

В Иркутской области, как уже отмечалось выше, эпидемиологическая ситуация по ТБ остаётся напряжённой. С 1990 по 2011 гг. был отмечен рост заболеваемости на территории вырос в 3,8 раза – с 36,7 в 1990 до 147,8 на 100 000 населения [168]. С 2012 года началось снижение заболеваемости ТБ. Показатель смертности населения от ТБ также достигал наиболее высоких значений в 2010–2012 гг., затем постепенно снижался [13, 99].

Эпидемиологическая ситуация в ряде территорий Иркутской области оценивается как особо напряжённая и требует разработки дополнительных мер по

усилению эпидемиологического надзора. В частности, сложная эпидемиологическая ситуация в течение последних лет складывается в Усть-Кутском, Заларинском, Куйтунском, Тайшетском, Усольском, Зиминском, Черемховском, Иркутском, Тулунском и Чунском районах области [30, 31]. На территории Иркутской области определяется тенденция к возрастанию количества больных, выделяющих химиорезистентные формы возбудителя ТБ, что снижает возможность химиотерапии заболевания и способствует увеличению резервуара лекарственно-устойчивой инфекции [51, 83].

Анализ структуры заболеваемости позволяет выявить особенности современного патоморфоза туберкулёза XXI века и на территории Иркутской области. Одной из причин сохраняющегося эпидемиологического неблагополучия по ТБ на территории Иркутской области является эпидемия ВИЧ-инфекции [123]. На территории со значительной распространённостью ТБ и ВИЧ-инфекции, даже при снижении заболеваемости ТБ населения, ВИЧ-инфекция оказывает существенное влияние на напряжённость эпидемиологической ситуации по ТБ [122]. Высказано предположение о том, что необходимыми условиями интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и ТБ является высокая активность одномоментного развития обеих инфекций [27, 63].

У больных с впервые выявленным ТБ легких преобладают инфильтративные и диссеминированные формы, низкая доля очагового ТБ, что связано с неуклонным распространением ВИЧ-инфекции [48, 152]. Значительный удельный вес МЛУ среди больных ТБ и ВИЧ-инфекцией требует совершенствования организационных форм лечения [193].

Таким образом, эпидемиологическая ситуация по ТБ имеет устойчивую тенденцию к улучшению как в мире, так и в Российской Федерации, и в Иркутской области. Пандемия COVID-19 оказала негативное влияние на эпидемиологические показатели, Российская Федерация в этот сложный период смогла удержать тенденции к снижению смертности от ТБ. Одной из важнейших проблем фтизиатрии сегодня является распространение МЛУ/преШЛУ/ШЛУ-ТБ, требующее совершенствования подходов к лечению, в том числе разработки и

применения в клинической практике новых противотуберкулёзных препаратов, укороченных режимов химиотерапии, профилактики заболевания в очагах МЛУ/ШЛУ-ТБ.

Замедлилось распространение ВИЧ-инфекции, однако пациенты с иммуносупрессией были и остаются группой высокого риска, требующие эффективной профилактики ТБ, антиретровирусной терапии, профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду. ТБ, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, требует особых подходов к комплексной терапии и формирования приверженности к лечению.

1.2 Клиника и профилактика туберкулёза у детей и подростков в Российской Федерации и Иркутской области

Характеристика эпидемиологической ситуации по ТБ среди детского населения является важной, так как это не только количественная оценка показателей, а, при сопоставлении с эпидемиологическими показателями по ТБ среди взрослого населения, также качественная характеристика и прогноз ситуации по ТБ в целом [91]. Эпидемиологическая ситуация по ТБ у детей находится в прямой зависимости от заболеваемости и смертности от ТБ взрослого населения [68, 80]. Большой резервуар инфекции среди взрослого населения повлечёт за собой и рост заболеваемости детей [67]. Показатель заболеваемости детей ТБ в 90-х годах прошлого столетия составлял 7,5 на 100 000 детского населения, далее отмечался постепенный рост, к 2002 г. показатель достиг 15,9, а к 2007 г. – 16,4 на 100 тыс. детского населения. Темпы роста заболеваемости и распространённости ТБ среди детей и подростков с 1990 по 2002 гг. подтверждают нестабильность эпидемиологической ситуации в этот период [5]. С 2002 по 2007 гг. отмечалось снижение темпов роста заболеваемости и некоторая стабилизация показателей распространённости ТБ среди детского и подросткового населения [142].

Современная эпидемиологическая ситуация по ТБ в нашей стране среди

детей характеризуется положительными тенденциями. Снижение заболеваемости ТБ детей напрямую связано с общим улучшением ситуации по ТБ в стране. Показатели заболеваемости ТБ детей 0–14 лет снизились с 2005 по 2019 г. с 16,4 до 7,7 на 100 000 детей (в 2,2 раза), подростков 15–17 лет – с 37,6 до 16,5 на 100 000 детей (в 2,3 раза). В 2015–2019 гг. в структуре заболеваемости ТБ детей 0–14 лет преобладал возраст 7–14 лет, но доля сократилась до 43–48 %, наибольшие показатели были в возрасте 3–4 лет [86]. Рост показателей заболеваемости ТБ детей в 2010–2012 гг. был обусловлен широким внедрением в работу в медицинских организациях компьютерных томографов и гипердиагностикой активности туберкулёза [6, 89]. В 2021 г. заболеваемость детей составила 6,7, подростков 12,2 на 100 000 населения. Был выявлен рост заболеваемости ТБ детей 7–14 лет, связанный с увеличением эпидемиологической опасности и продолжительности контакта с больными ТБ взрослыми во время пандемии COVID-19 [171].

В разных субъектах РФ в возрастной и клинической структуре ТБ у детей имеются существенные различия: в 2021 году заболеваемость ТБ детей и подростков соответственно составила в Дальневосточном ФО – 11,5 и 24,9, Сибирском – 13,5 и 21,7, Уральском – 9,2 и 15,5, Приволжском – 4,9 и 9,1, Южном – 4,2 и 6,7, Северо-Западном – 4,4 и 6,7, Центральном – 3,8 и 5,8 и в Северо-Кавказском – 6,3 и 13,8 на 100 000 населения [141].

Случаи смерти детей от ТБ в регионах СФО за последние 5 лет являются единичными. Наиболее неблагоприятная ситуация по ТБ среди детей наблюдалась в республике Тыва, Алтайском крае, Томской области. Среди детей и подростков в регионах Сибири сохраняется высокая по сравнению с другими регионами Российской Федерации заболеваемость ТБ, которая регистрируется на фоне большого резервуара туберкулёзной инфекции в округе [102]. В Новосибирской области заболеваемость ТБ среди детей и подростков 0–17 лет с 2008 по 2018 гг. имела тенденцию к снижению (с 26,8 до 24,5 на 100 тыс. контингента). Однако ежегодные темпы снижения заболеваемости ТБ у детей и подростков были ниже, чем темпы снижения общей заболеваемости (0,8 и 3,9 %

соответственно) [111].

В Омской области, несмотря на снижение показателя детской заболеваемости, отмечено увеличение доли детей младшего возраста (0–3 года), инфильтративных форм туберкулёза, а также процессов, сопровождающихся бактериовыделением [113]. Отчасти изменения клинической структуры авторы связывают с внедрением мультисрезовой спиральной компьютерной томографии (МСКТ), и, следовательно, совершенствованием диагностики. Вместе с тем, использование современных методов раннего выявления ТБ (МСКТ, Диаскинтест) привело к увеличению удельного веса детей с впервые выявленными кальцинатами в легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлов [7, 79].

Анализ эпидемиологической ситуации по ТБ в СФО в период 2020–2022 гг. в целом показывает благоприятную картину в 2020 г. и заметный рост показателей в 2021–2022 гг. Снижение данного показателя в 2020 г. скорее всего, было ложным, вызванным «депривацией» медицинской службы в период пандемии COVID-19. Об ухудшении ситуации по ТБ в СФО в этот период также свидетельствовал рост доли впервые выявленных детей 0–14 лет, показателя заболеваемости детей первого года жизни, числа пациентов с деструктивными процессами. Среди подростков в 2022 году существенно увеличилась заболеваемость внеторакальными формами ТБ и ТБ, сочетанного с ВИЧ-инфекцией.

В Смоленской области в период пандемии COVID-19 заболеваемость детей 0–14 лет имела тенденцию к повышению в 1,6 раза, подростков – на 10,8 %, показатели превышали среднероссийский уровень. Рост показателей связывали с введением ограничительных мер по проведению плановых обследований в период пандемии COVID-19. Увеличение доли детей с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя в 2 раза, а у подростков – в 2,8 раза свидетельствует о заражении возбудителем с первичной лекарственной устойчивостью при постоянном внутрисемейном контакте в период локдаунов [73].

В Кировской области в доковидный период отмечены рост заболеваемости

ТБ у детей на 12,3 % и снижение в период пандемии на 64,3 %, что авторы связывают со строгими противоэпидемическими мерами, принятыми в период пандемии: самоизоляция, применение средств индивидуальной защиты, соблюдение дистанции в общественных местах, а также частой обработкой рук антисептиками и меньшее посещение лечебных учреждений [149].

В Республике Саха (Якутия) пандемия новой коронавирусной инфекции и связанные с ней ограничительные мероприятия в целом не оказали существенного влияния на охват профилактическими осмотрами населения на ТБ, кроме снижения охвата ФЛГ осмотрами подростков. Несмотря на это, во время пандемии отмечено снижение основных эпидемиологических показателей по ТБ как среди взрослого, так и среди детского населения. При этом ухудшилась структура случаев впервые выявленного ТБ, что свидетельствует о несвоевременности выявления заболевания. Данный факт может оказать отсроченное отрицательное влияние на эпидемическую ситуацию по ТБ в последующие годы [24].

В период пандемии COVID-19 в Хабаровском крае отмечен рост заболеваемости детей в 2022 вдвое [78].

В целом, коинфекция (ТБ и COVID-19) протекала без взаимного отягощения заболеваний. Возможно, это связано с тем, что иммунная система при туберкулёзной и коронавирусной инфекции имеет общие механизмы защиты. [139].

Предикторами ТБ у детей являются: контакт с больным туберкулёзом, неконтролируемая химиопрофилактика при латентной туберкулёзной инфекции, гипотрофия, ВИЧ-инфекция, алкоголизм, наркомания у матери, проживание в тесном или аварийном жилье [132]. Современные генетические исследования позволили установить, что маркером высокого риска развития ТБ как при первичном (47,5 %), так и вторичном (65,0 %) по генезу варианту заболевания и его неблагоприятном течении является гетерозиготный генотип IFN-G (T-1488C) [110].

Значимым фактором риска ТБ является отсутствие вакцинации БЦЖ [131].

Как у детей, так и в подростковом возрасте наличие контакта с больным ТБ

значительно повышает риск развития заболевания [58, 106, 120], в том числе с больными ТБ с полирезистентностью возбудителя [9, 117, 121].

Показано, что длительность контакта с больным ТБ бактериовыделителем не оказывает существенного влияния на клиническую структуру заболевания у детей – преобладающими формами являются туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) и очаговый туберкулёз [18, 153]. В то же время осложненные формы первичного туберкулёза выявляются у детей в очагах в 23,8 % случаев. Ранний возраст до 3 лет является предиктором неблагоприятного течения ТБ, как правило, дети заражаются из семейного окружения, процесс характеризуется множественностью поражения ВГЛУ, склонностью к осложненному течению, генерализации [75], развитию менингитов и менингоэнцефалитов [154]. Развитие осложненных, несвоевременно диагностированных форм в значительной мере связано с наличием не выявленных туберкулёзных очагов, образованных мигрантами и людьми, не проходящими профилактическое флюорографическое обследование [126].

По данным отечественных исследователей заболеваемость подростков в 2,0–3,7 раза превышает заболеваемость детей в возрасте от 0 до 14 лет [10]. Заболеваемость подростков (15–17 лет) за 2014 год составила 27,8 на 100 000 подросткового населения, в 2017 году – 25,5 на 100 000 подросткового населения. Наиболее часто у подростков выявляются вторичные формы ТБ, увеличилась доля малых форм туберкулёза в виде очагового туберкулёза (58,3 %) среди подростков, выявленных при помощи пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР) по сравнению с остальными методами: при пробе Манту (16,7 %), при флюорографии (13,0 %) и при обращении за медицинской помощью (10,0 %) [19, 82]. В Якутии, напротив, не отмечено существенных изменений в структуре заболеваемости на фоне внедрения новых скрининговых методов [77].

Скрининг при помощи пробы с АТР позволяет наиболее точно сформировать VI группу диспансерного учета, профилактировать случаи заболевания, выявлять ТБ на ранних стадиях [8, 19, 26, 71, 97, 117, 127, 130].

Фактором, значительно повышающим риск развития ТБ, является

ВИЧ-инфекция [163]. Заболеваемость ТБ у детей с ВИЧ-инфекцией в 40 раз выше, чем у детей без ВИЧ-инфекции. Доля детей, больных ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией составляет 1,3–1,5 % всех случаев заболевших ТБ детей. При этом позднее выявление ВИЧ-инфекции является фактором риска развития ТБ у детей. [166]. Течение ТБ у детей с ВИЧ-инфекцией носит неблагоприятный характер, с развитием остро прогрессирующего течения и высокой частотой летальных исходов [125].

Заболеваемость ТБ ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 0–14 лет превышает среднероссийский показатель в 58 раз и составляет 683,9 на 100 000 детей с ВИЧ-инфекцией по сравнению с 11,8 на 100 000 детей в среднем по России. Заболеваемость подросткового населения (15–17 лет) больше в 30 раз (соответственно 773,5 на 100 000 пациентов с ВИЧ-инфекцией и 25,5 на 100 000 подростков в среднем по России).

Заражение детей ВИЧ-инфекцией происходит в подавляющем большинстве случаев вертикальным путем от матери плоду. В 2015 году доля детей с вертикальной передачей ВИЧ-инфекции среди ВИЧ-инфицированных составила 92,3 % (из 9 532 детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте 0–17 лет родились от матерей с ВИЧ-инфекцией 8 794) [88, 89]. В подавляющем большинстве случаев это дети из социально-неблагополучных семей, матери которых не получали антиретровирусную терапию в период беременности [32, 48].

Факторами риска ТБ у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией являются, кроме того, отсутствие надлежащего ФЛГ-обследования членов семьи, неприверженность к наблюдению детей на педиатрическом участке [163]. Наличие туберкулёзного контакта обуславливает необходимость регулярного обследования и превентивного лечения у таких детей [39]. Исследования социального статуса семей больных ТБ детей позволили установить, что спектр негативных социальных факторов риска развития ТБ шире, чем явные и очевидные формы семейного неблагополучия, которые традиционно отражаются такими понятиями, как «социально дезадаптированная» или «асоциальная семья» [133].

В СФО и ДФО заболеваемость детей и подростков почти вдвое выше, чем в центральных, южных и западных субъектах Российской Федерации [143]. При этом отмечены выраженные положительные тенденции в долгосрочном периоде: в Сибири в 1960 и 1965 гг. среди всех заболевших дети составляли 28 %, в 1970 и 1975 гг. – 12,5 и 6,5 % соответственно, в 80–90-е гг. – 5 %. За этот период количество заболевших детей сократилось в 16,5 раза, тогда как взрослых – только в 2 раза, то есть высокие темпы снижения заболеваемости в начале активной борьбы с ТБ в нашей стране произошли за счет детей. Среди всех детей и подростков, больных ТБ в России, одна четвертая часть проживает в СФО и ДФО, тогда как доля детско-подросткового населения этих федеральных округов в структуре всего населения страны этой возрастной группы составляет только 13,0 % [128]. Вследствие снижения риска экзогенного инфицирования и реинфицирования стали реже проявляться первичные формы ТБ, но относительно чаще – вторичные формы из-за реактивации старых очагов под влиянием ослабляющих организм факторов внешней среды [146].

В Иркутской области в 2011 году показатель заболеваемости детей от 0 до 17 лет составил 38,7 на 100 000 населения, при уровне аналогичного показателя в СФО – 28,0, в РФ – 16,6. Ежегодно в регионе регистрировалось около 170 детей с впервые выявленным ТБ различных локализаций [165].

Клиническая структура туберкулёза у детей в Иркутской области в 2011–2012 гг. характеризовалась преобладанием туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов – 79,0 %. Удельный вес других форм легочного туберкулёза распределялся следующим образом: первичный туберкулёзный комплекс – 5,0 %; туберкулёзный плеврит – 3,0 %; генерализованный туберкулёз – 5,0 %; очаговый туберкулёз – 2,0 %; инфильтративный туберкулёз – 3,0 %. Осложнённое течение отмечалось у 36,7 % больных [47].

В Иркутской области, как и в других территориях, остро стоит проблема заболеваемости из туберкулёзного контакта. В 2011 году заболеваемость детей из контакта оставила 695 на 100 000 контактных по Иркутской области, что неразрывно связано с проблемами госпитализации бациллярных больных ТБ из-за

дефицита коек, организации и проведения текущей дезинфекции и контролируемой химиопрофилактики детям, находящимся в контакте с бактериовыделителями (отсутствие туберкулёзного санатория). Дефицит коек санаторного типа и санаторных групп при детских дошкольных учреждениях в муниципальных образованиях Иркутской области непосредственным образом сказывался на эффективности контролируемой химиопрофилактики среди детей [33].

В настоящее время на территории РФ регистрируется неуклонный рост удельного веса МЛУ-ТБ, что создаёт предпосылки для заражения и заболевания детей МЛУ-ТБ [20, 59, 116].

Случаи заболевания туберкулёзом с МЛУ МБТ требуют значительно более дорогостоящего и длительного лечения с применением препаратов, вызывающих побочные реакции [140].

По данным литературы, в половине случаев источником в очаге инфекции являются больные инфильтративным туберкулёзом (58,1 %) с бактериовыделением (63,1 %). Каждый четвёртый (25,5 %) контакт связан с МЛУ или ШЛУ МБТ. Контакт, отягощённый ЛУ МБТ, повышает риск туберкулёза в 2 раза [167].

По данным литературы, при обследовании 48 детей и подростков на базе НИИ Фтизиопульмонологии ПМГМУ им. Сеченова в половине случаев (56,2 %) регистрировался ЛУ ТБ. В структуре клинических форм ТБ у подростков преобладал инфильтративный туберкулёз лёгких, с наличием полостей распада, такие больные являлись массивными бактериовыделителями – 37,5 %. При этом у 60,0 % пациентов регистрировался МЛУ-ТБ и у 30,0 % – полирезистентный ТБ. Спектр лекарственной устойчивости МБТ у ребёнка практически совпадал со спектром у источника заражения [101]. Большая частота случаев заражения идентичными МБТ наблюдалась в очагах смерти [58].

Доля детей 0–14 лет с бактериовыделением стабильно мала и составила среди впервые выявленных лиц с ТБ в возрасте 0–14 лет в 2011 – 4,6 %, в 2012 г. – 4,3 %, в 2015 г. – 4,6 %, в 2016 г. – 5,4 %. При этом в абсолютном выражении

число детей в возрасте 0–17 лет, являющихся бактериовыделителями, резко сократилось (2005 г. – 817 человек, 2019 г. – 251 человек), но среди бактериовыделителей каждый год на растёт доля детей с МЛУ-ТБ. В возрасте 0–17 лет больных с МЛУ-ТБ в 2005 г. было 10,0 % от числа бактериовыделителей (82 человека), в 2019 г. – 45,8 % (115 человек) [86].

подавляющее большинство детей с лекарственно-устойчивым ТБ имеют в анамнезе данные о длительном контакте с больным ТБ (3–5 и более лет – 77,9 %). В таких очагах у источника заражения чаще отмечаются тяжёлые формы туберкулёза. У 47,0 % детей и подростков, выделяющих ЛУ МБТ зафиксировано несколько источников заражения: оба родителя, или другие близкие родственники [120].

Важным разделом противотуберкулёзной работы является профилактика. Внедрение Диаскинтеста и сохранение туберкулинодиагностики в возрастной группе от 0 до 7 лет позволяет эффективно выявлять активный туберкулёз: выявляемость ТБ среди лиц с положительной реакцией на АТР в возрасте 8–17 лет составила 1,6 %, в группе 0–7 лет, при использовании пробы Манту и АТР – 7,5 % [97]. Использование Диаскинтеста позволяет целенаправленно сосредоточить профилактические мероприятия на группы высокого риска заболевания ТБ среди детей [90], при этом чувствительность Диаскинтеста составляет 86,5–97,1 %, специфичность – 87,9 % [173].

Доказано, что после проведенного амбулаторно курса профилактического лечения количество положительных реакций на туберкулин увеличивается вдвое, чувствительность к Диаскинтесту не снижается, что связывают с сохраняющимся контактом с больным туберкулёзом [100].

Повышение эффективности профилактики заболевания ТБ у детей и дальнейшее снижение детской заболеваемости ТБ является приоритетной задачей детской фтизиатрии. Современная концепция организации санаторного лечения определяет важную роль фтизиатрических санаториев в осуществлении профилактических оздоровительных мероприятий в группах риска, в том числе среди детей и подростков из очагов туберкулёзной инфекции [16]. На основании

данных имитационного моделирования показано, что эпидемиологическую ситуацию по ТБ среди детского населения определяют дети из малообеспеченных семей (дети из социально-неблагополучных семей входят в группу малообеспеченных), имеющие контакт с больными туберкулёзом. Удельный вес этой группы 6,0 %, а вклад в заболеваемость – 60,0 %, целенаправленный отбор таких детей для санаторного лечения позволяет добиться снижения заболеваемости на 45,0 % [49].

Реабилитационные мероприятия в санаториях, помимо профилактики ТБ, предусматривают долечивание больных с активным процессом, как легочным, так и внелегочным, в фазе продолжения лечения, а также в послеоперационном периоде [35, 115]. Качество жизни существенно увеличивается у подростков и детей препубертатного возраста после реабилитации во фтизиатрическом санатории [11, 53].

Рассмотрена возможность иммунокоррекции на фоне противотуберкулёзного профилактического лечения, и даже без него, в условиях фтизиатрического санатория, показано благоприятное влияние на состояние иммунного статуса таких подходов к профилактике [1]. Показан положительный опыт использования иммунокоррекции для профилактики ТБ у детей и подростков из очагов с полирезистентностью и с МЛУ риск развития ТБ при этом в 2,8 раза ниже [190].

В настоящее время показана эффективность определения концентрации ДНК TREC (T-cell Receptor Excision Circle) и ДНК KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle) у детей с ЛТИ. Среди детей с латентной туберкулёзной инфекцией (ЛТИ) и положительной реакцией на АТР у 18,2 % уровень концентрации ДНК TREC был высоким и соответствовал уровню показателя у детей с туберкулёзом. Установлена прямая зависимость между концентрацией ДНК TREC и ДНК KREC у детей с ЛТИ при сохранении положительных реакций на АТР два года и более, а также снижение среднего уровня концентрации ДНК TREC по сравнению с таковым у детей с положительным тестом с АТР менее 2 лет. Показатель уровня концентрации ДНК

TREC у детей с ЛТИ может рассматриваться в качестве дополнительного критерия активности туберкулёзной инфекции и аргументом для обоснования профилактической противотуберкулёзной терапии [29].

Разработан способ определения субклинических признаков активности туберкулёзной инфекции у детей и подростков с ЛТИ с помощью иммунологического – концентрация IFN- γ , ИЛ-6 и молекулярно-генетического – мРНК экспрессия генов PDL2, BATF2 и GBP5 методов. Одновременная регистрация уровня IFN- γ , ИЛ-6 и мРНК экспрессия генов PDL2, BATF2 и GBP5 выше референсных значений указывает на высокий риск развития туберкулёза. [52].

Комбинированные лекарственные формы противотуберкулёзных препаратов для химиопрофилактики (Изониазид + пиразинамид и изониазид + этамбутол) удобны для применения для детей и их родителей и способствуют успешному завершению полного курса лечения в 91,9 % случаев. Для сравнения, при использовании монопрепаратов этот показатель составил 86,3 %. При использовании комбинированных лекарственных форм препаратов с фиксированными дозами отмечена тенденция к уменьшению нежелательных явлений, особенно требующих отмены лечения [92].

Также для профилактического лечения детей из групп риска используются комбинации препаратов изониазид – рифапентин и изониазид – рифампицин. Комбинация препаратов изониазид – рифапентин является более удобной прежде всего из-за возможности приема один раз в неделю, то есть всего 12 доз за 3 месяцев лечения [57, 22].

Таким образом, благодаря внедрению современных методов иммунодиагностики ТБ, совершенствованию методов диагностики латентной туберкулёзной инфекции удалось достичь снижения заболеваемости ТБ детей и подростков, однако такие негативные факторы риска, как контакт с больными туберкулёзом, особенно с лекарственной устойчивостью возбудителя, требуют дифференцированного подхода к организации профилактики заболевания. МБТ у источника заражения.

1.3 Эффективность лечения туберкулёзной инфекции

Основной задачей фтизиатров является излечение больных туберкулёзом. Клиническое излечение больных туберкулёзом характеризуется исчезновением всех признаков активного процесса на основании клинических, рентгенологических и лабораторных данных. Критерием клинического излечения является перевод больного в III группу диспансерного учета [158, 160].

Наиболее высокий показатель лечения наблюдается в странах Западно-Тихоокеанского региона – 92,0 % успешного завершения курса лечения. Низкий индикатор излечения туберкулёза отмечен в Европейском регионе ВОЗ – 75,5 % [66].

Эффективное лечение больных МЛУ-ТБ в значительной степени уменьшает размер резервуара инфекции, что, в условиях высокого уровня лекарственной устойчивости в стране, является одним из основных компонентов противотуберкулёзной работы. В 2011 году в 83 субъектах РФ эффективный курс лечения был зарегистрирован у 53,8 % впервые выявленных больных с МЛУ-ТБ [140]. Показатель успешного лечения впервые выявленного ТБ легких составляет 83 % (когорта 2014 г.), снижаясь до 52,0 % при наличии МЛУ МБТ (когорта 2013 г.) и до 28,0 % при ШЛУ МБТ [55].

Причиной недостаточной эффективности курсов лечения, на основе анализа отчётных форм мониторинга лечения ТБ, является проблема организации проведения химиотерапии во многих субъектах РФ. В настоящее время остаётся высокой доля больных ТБ с бактериовыделением, досрочно прекратившим лечение, а также закончивших курс лечения с неэффективным исходом. Необходимо усиление контроля за лечением больных [66].

Эффективность лечения детей в возрасте от 0 до 14 лет высокая. У детей с бактериовыделением, определяемым методом микроскопии мокроты, эффективность лечения существенно ниже, чем у детей с отрицательным результатом. Наличие массивного бактериовыделения в 13 раз повышает риск получения исхода «неэффективный курс химиотерапии». Уровень летальности у

детей от ТБ низкий. Летальность детей от ТБ составляет 0,6 % соответственно по сравнению с 3,7 % у всех пациентов, больных туберкулёзом лёгких. Доля прервавших курс лечения – 0,8 % по сравнению с 6,9 % у всех пациентов, больных туберкулёзом лёгких [134].

Доля успешного лечения новых случаев ТБ у детей в разные годы изменялась от 93,2 до 96,6 %. У детей, зарегистрированных в 2016–2018 гг., успешное лечение отмечалось у 95,7 % новых случаев ТБ с отрицательной или недокументированной микроскопией мокроты, у 87,8 % – с положительной микроскопией и у 83,3 % детей с рецидивом ТБ. В период с 2015 по 2018 г. отмечался рост доли детей с неудачей лечения с 0,6 до 1,5 %. [4]. По данным САХА (Якутия) эффективность лечения ТБ у детей в 2013–2017 гг. составила 97,1 % [76]. На эффективность лечения лекарственно-чувствительного туберкулёза и завершение курса химиотерапии оказывает существенное влияние переносимость противотуберкулёзных препаратов, зависящая от скорости ацелирования изониазида. Отмечена более быстрая положительная динамика в виде закрытия полостей распада в легких у медленных инактиваторов изониазида [61]. Гепатотоксические реакции чаще наблюдаются и более выражены у медленных ацелиаторов изониазида, применение гепатопротекторов способствует снижению активности АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы [54, 164]. Быстрота инактивации изониазида ассоциирована с полиморфизмом аллелей гена NAT2 [81, 175]. Распределение генотипов, отвечающих за ацелирование изониазида, в мире существенно различается – так у жителей африканского континента медленных ацелиаторов 34,4 %, а у жителей Европы – 58,9 % [175].

Использование молекулярно-генетических методов исследования позволяет своевременно выявить изониазид-резистентность, МЛУ и ШЛУ и изначально назначать адекватную терапию больным МЛУ/ШЛУ-ТБ, что значительно повышает эффективность лечения этой сложной категории больных [9, 103]. Установлено, что при выявлении устойчивости возбудителя к изониазиду и наличии ограниченных форм ТБ можно существенно сократить сроки лечения (до 6 месяцев) и уменьшить количество принимаемых препаратов [37].

Актуальной проблемой в настоящее время в Российской Федерации остается не только высокая заболеваемость детей из очагов туберкулёзной инфекции, но и тот факт, что высока доля детей, заболевших МЛУ-ТБ [3].

Сложность своевременного назначения адекватных режимов химиотерапии у детей связана с олигобациллярностью патологического материала. Даже в бронхиальных смывах редко удается выявить наличие возбудителя [17].

Информативность молекулярно-генетических исследований у детей также ограничена. В связи с этим назначение химиотерапии осуществляется с учетом лекарственной устойчивости у источника заражения ребенка. Дефекты сбора анамнеза и отсутствие сведений о лекарственной устойчивости в очагах ТБ способствуют неэффективности лечения [109].

Применение комбинаций из 4 противотуберкулёзных препаратов и более, использование резервных препаратов способствует развитию большего количества неблагоприятных реакций, требующих совершенствования терапии сопровождения для их предотвращения и коррекции [15].

Предложен дифференцированный подход к формированию режима химиотерапии ТБ органов дыхания у детей из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ, отличающийся от стандартных IV и V режимов меньшим количеством препаратов в стартовой комбинации при «малых формах» (3 препарата) и ограниченных процессах (4 препарата), при сохранении 5 препаратов в случаях с распространенными процессами. Правомочность использования подобных режимов доказана эффективными результатами лечения и отсутствием рецидива ТБ через 1–3 года после завершения курса химиотерапии. Показана лучшая переносимость химиотерапии при использовании трех- и четырехкомпонентной схемы препаратов по сравнению с пятикомпонентной. Нежелательные реакции развивались при использовании 3 противотуберкулёзных препаратов (ПТП) в $(29,4 \pm 11,4) \%$ случаев, 4 ПТП – $(40,0 \pm 8,3) \%$, 5 ПТП – $(67,6 \pm 7,7) \%$ [37].

Возрастные ограничения к применению ряда противотуберкулёзных препаратов приводят к назначению off-label [74]. Опыт лечения подростков с туберкулёзом с МЛУ/ШЛУ МБТ демонстрирует возможность использования

укороченных схем химиотерапии при наличии обоснования сокращения сроков лечения на каждом этапе [107].

Показана высокая эффективность и хорошая переносимость безинъекционных режимов химиотерапии с включением бедаквилина [21]. Включение в схему химиотерапии фторхинолонов, линезолида и бедаквилина не вызывает серьезных нежелательных реакций [69].

Изучение возможности сокращения сроков лечения МЛУ/ШЛУ туберкулёза является важной задачей детской фтизиатрии. Показано, что лечение 5 ПТП в интенсивной фазе и 4 – в фазе продолжения лечения общей длительностью ($16 \pm 0,7$) месяца и, даже, 12 месяцев позволяет достичь излечения без риска рецидивов в течение ближайших 1–3 лет [93, 172]. Персонифицированный подход к лечению ТБ у детей из очагов с МЛУ основывается на сведениях о лекарственной чувствительности МБТ источника инфекции и характеристики туберкулёзного процесса у ребенка. В период 2005–2013 гг. была показана возможность использования 3-4 ПТП, выбранных с учетом возрастных ограничений (пиразинамид, ПАСК, протионамид или пиразинамид, протионамид, ПАСК, этамбутол), у детей с малым объемом поражения легких или ВГЛУ, определяемых с помощью МСКТ и уменьшение сроков лечения до 9 месяцев [108].

Установлена также возможность сокращения сроков лечения у оперированных детей для нивелирования нежелательных реакций на ПТП с учетом следующих критериев: объем оперативного вмешательства; степень активности воспалительного процесса по данным патогистологического исследования; обнаружение роста МБТ в операционном материале; течение туберкулёзного процесса после операции; распространенность изменений в легких и/или ВГЛУ [147, 155].

Как критерий эффективности лечения можно рассматривать динамику чувствительности к АТР. Так, у детей с туберкулёзом органов дыхания средние показатели пробы с АТР достоверно уменьшаются к моменту клинического излечения по сравнению с результатами их в начале лечения [70].

Эффективность химиотерапии среди лиц с сочетанной инфекцией значительно ниже, чем среди пациентов без ВИЧ-инфекции [38]. Лекарственная устойчивость МБТ является одной из основных проблем лечения больных с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции, влияющая на эффективность, существенно увеличивающая летальность в этой группе пациентов и повышающая частоту обострений и рецидивов туберкулёза.

Проблема лечения сочетанной патологии ТБ и ВИЧ-инфекции у детей еще более сложна в связи с возрастными ограничениями к применению ПТП и их переносимостью в сочетании с антиретровирусной терапией [48].

Таким образом, несмотря на снижение основных эпидемиологических показателей (заболеваемости, распространенности и смертности от ТБ) среди взрослого населения, резервуар инфекции стал более опасным в связи с распространением и увеличением доли больных с МЛУ/ШЛУ-ТБ. Значительно сказывается негативное влияние ВИЧ-инфекции, как фактора, предрасполагающего к ТБ и неблагоприятного течения ТБ при низких иммунологических показателях. В результате детское население оказывается под влиянием неблагоприятной ситуации среди взрослого населения – распространения МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции. Несмотря на уменьшение численности заболевших детей, лечение становится более сложным, поскольку имеются возрастные ограничения к назначению резервных противотуберкулёзных препаратов, и проблемы их плохой переносимости. Дефекты 3-этапной профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду приводят к рождению ВИЧ-инфицированных детей, которые, в дальнейшем представляют группу риска по ТБ.

Все вышеуказанное определяет актуальность углубленного изучения факторов, влияющих на развитие ТБ, клинические проявления и эффективность лечения ТБ у детей в условиях сложной эпидемиологической ситуации среди взрослого населения для совершенствования профилактических и лечебных мероприятий.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Проведение диссертационной работы одобрено Локальным комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России в 2012 году.

Предметом исследования стало изучение течения туберкулёза у детей, факторов, влияющих на развитие ТБ, а также определение возможностей сокращения сроков лечения ТБ и повышение эффективности профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости ТБ детей.

Проведен анализ эпидемиологической ситуации в Иркутской области в период 2012–2023 гг., для этого использованы статистические отчетные формы противотуберкулёзных учреждений (форма № 8 и форма № 33), конъюнктурные обзоры «Состояние противотуберкулёзной помощи населению Иркутской области» за 2012–2023 гг.

Объектом исследования явились дети, больные ТБ, получавшие противотуберкулёзное лечение в условиях стационара, а также дети из очагов туберкулёзной инфекции, с латентной туберкулёзной инфекцией, с метатуберкулёзными изменениями, которым проводили химиопрофилактику туберкулёза в санаторных и в амбулаторных условиях.

Обсервационное ретроспективное исследование выполняли на базе ГБУЗ «Областная детская туберкулёзная больница» в течение двух периодов – 2012–2013 гг. и 2017–2023 гг. методом сплошной выборки больных туберкулёзом детей.

Периоды были выбраны с учетом того, что в 2012–2013 гг. Диаскинтест как метод скрининга ТБ среди детского населения не использовался, компьютерная томография применялась ограниченно, основными методами лучевой

диагностики являлись обзорная рентгенография и томография легких. С 2017 года были широко внедрены Диаскинтест, МСКТ органов грудной клетки, молекулярно-генетические методы исследования патологического материала и посевы на жидкие питательные среды с использованием автоматизированной системы Bactec MGIT 960. Так как заболеваемость детей снизилась, количество заболевших детей в год стало меньше, вторая группа была набрана в течение 2017–2023 гг., чтобы группы по объему были сопоставимы.

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 292 пациентов, прошедших курс стационарного лечения, 156 детей, получивших санаторное профилактическое лечение и 54 детей, проходивших профилактическое лечение в амбулаторных условиях в соответствии с утверждёнными клиническими рекомендациями.

Для молекулярно-генетического исследования получили соскоб буккального эпителия от 102 детей (18 детей с активным туберкулёзом, 48 детей с латентной туберкулёзной инфекцией, 36 детей с метатуберкулёзными изменениями в легких и внутригрудных лимфатических узлах). Выделение ДНК производилось при помощи коммерческого набора реагентов для выделения РНК/ДНК «РИБО-преп» согласно протоколу производителя. ПЦР-РВ осуществлена на детектирующем амплификаторе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США).

Возрастной диапазон больных туберкулёзом пациентов составлял 0–14 лет, все дети проживали в Иркутской области. Дети разделены на 2 группы: 1 группа (150 человек) – заболевшие туберкулёзом и получавшие лечение в ОДТБ в 2012–2013 гг., 2 группа (142 человека) – заболевшие и получавшие противотуберкулёзное лечение в ОДТБ в 2017–2023 гг. Структура детей обследованных групп по полу представлена в Таблице 1.

Большинство детей проживали в городской местности: в 1 группе жителей города было 77 (51,3 %), села – 73 (48,7 %), во 2 группе жителей города – 74 (62,3 %), села – 68 (37,7 %), $p = 0,895$, χ^2 Пирсона.

Таблица 1 – Половая структура больных туберкулёзом детей в сравниваемых группах

Пол	1 группа, 2012–2013гг.		2 группа, 2017–2023 гг.		p
	n	%	n	%	
Девочки	82	54,7	76	53,5	0,845
Мальчики	68	45,3	66	46,5	
Всего:	150	100,0	142	100,0	
Примечание: p – χ^2 Пирсона.					

Для оценки эффективности профилактического лечения проведено наблюдательное когортное ретроспективное исследование, обследованы 2 группы детей. Группу С (санаторное лечение) составили 156 человек, получивших санаторное лечение, из них 44 – с латентной туберкулёзной инфекцией) ЛТИ (28,2 %), 44 – с метатуберкулёзными изменениями (28,2 %), 68 – из контакта (43,6 %). В группу А (амбулаторное лечение) включены 54 ребенка, получавших неконтролируемое амбулаторное лечение: 32 – с ЛТИ (59,3 %), 8 – с метатуберкулёзными изменениями (14,8 %), 14 – из контакта с больным туберкулёзом (25,9 %).

Исследование проводили в 4 этапа (Рисунок 1). На I этапе проведен анализ эпидемиологической ситуации в Иркутской области в период 2012–2023 гг., для этого использованы статистические отчетные формы противотуберкулёзных учреждений (форма № 8 и форма № 33).

На II этапе были обследованы дети, находившиеся на стационарном лечении в ГБУЗ ОДТБ в периоды 2012–2013 гг. и 2017–2023 гг., изучены социальные особенности семей и эпидемиологические характеристики очагов детей, заболевших туберкулёзом.

III этапом исследования явилась оценка эффективности профилактики туберкулёза у детей в санаторных и в амбулаторных условиях в период 2018–2023 гг.

IV этапом исследования было изучение клинических данных и эффективности лечения туберкулёза у детей сравниваемых групп в периоды 2012–2013 гг. и 2017–2023 гг.



Рисунок 1 – Этапы исследования

2.2 Методы исследования

Методы:

- 1) сбор анамнеза;
- 2) физикальное обследование;
- 3) общеклинические методы исследования – общий анализ крови, мочи.

Биохимические исследования: протеинограмма, определение аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, глюкозы и креатинина сыворотки крови;

4) микробиологические исследования: люминесцентная бактериоскопия патологического материала, посевы на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена, посевы на жидкие питательные среды Middlebrook автоматизированной системы Bactec MGIT 960, молекулярно-генетическое исследование (определение ДНК и мутации, связанной с устойчивостью к рифампицину) с помощью GeneXpert; определение РНК ВИЧ в крови у пациентов с ВИЧ-инфекцией;

5) иммунодиагностика: проба Манту с 2 ТЕ и Диаскинтест;

6) методы лучевой диагностики: рентгенография, томография, МСКТ, магнитно-резонансная томография – по показаниям;

7) иммунологические исследования: определение популяций и субпопуляций лимфоцитов у больных ВИЧ-инфекцией;

8) эпидемиологические методы: исследование многолетней динамики показателей заболеваемости, распространенности, смертности, инфицированности, охвата профилактическими осмотрами детского и подросткового населения;

9) молекулярно-генетические исследования: для идентификации типов ацетилирования использовали способ генотипирования гена *NAT2*, основанного на определении ключевого однонуклеотидного полиморфизма rs1495741 методом ПЦР с детекцией в реальном времени (Патент 2756203 Российская Федерация). Используются специфические праймеры *NAT2* (F: 5'-AGCCTCTCTCAGGAAAGGAGCA-3', R: 5'-ССАСТСАТGGТСАСТТСGGC-3') и

флуоресцентно меченные зонды с участками «замкнутых нуклеотидов» (5'-R6G-AAGCTACTGTGAA(T-LNA) GCCCA(C-LNA)ATT-3'-BHQ2 и 5'-FAM-AAGCTACTGTGAAT(G-LNA)CCCA(T-LNA)-3'-RTQ1). Зонд, содержащий флуоресцентную метку FAM, отвечает за детекцию медленного типа ацетилирования (аллель А), а зонд, содержащий флуоресцентную метку R6G за быстрый (аллель G). Наличие аллели А ассоциировалось с медленным ацетилированием изониазида, G – быстрым ацетилированием, носители генотипа AG отнесены к промежуточным ацетиляторам изониазида. Результаты проводимого анализа генотипирования при помощи данного SNP соответствуют предсказанному типу ацетилирования, определенному по семи SNP последовательности второго экзона в гене *NAT2* по Сэнгеру [81].

Статистические методы. Методы описательной статистики: количество наблюдений, их частота, доля (%). Центральные тенденции в группах оценивали, рассчитывая среднее (M), стандартную ошибку среднего (m), стандартное отклонение (σ) (при нормальном распределении). При сравнении качественных переменных в группах использовали χ^2 Пирсона. При наличии наблюдаемых случаев ≤ 10 рассчитывали точный критерий Фишера. Для определения взаимосвязи эпидемиологических показателей использовали коэффициент корреляции. Для расчета Темпа изменения заболеваемости (%) использовали формулу: $T_{\text{изменения}} = (\text{Показатель заболеваемости}_{\text{наст. г.}} - \text{Показатель заболеваемости}_{\text{пред. г.}}) / \text{Показатель заболеваемости}_{\text{пред. г.}} \times 100$. Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Биостат, Statistica 6,0 (русифицированная версия). Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при значении «р» менее 0,05.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Характеристика эпидемиологической ситуации по туберкулёзу среди детского и взрослого населения на территории Иркутской области

Основные эпидемиологические показатели по ТБ и их динамика в период 2012–2023 гг. на территории Иркутской области рассмотрены в этой главе. На протяжении последних лет Сибирский федеральный округ, в состав которого входит Иркутская область, остается, наряду с Дальневосточным федеральным округом, в числе лидеров по заболеваемости и распространенности ТБ, при этом достигнут устойчивый тренд на снижение заболеваемости [137]. Эпидемиологическая ситуация на территории Иркутской области остается достаточно сложной.

Одной из основных характеристик эпидемиологического процесса, является показатель заболеваемости. Динамика показателей заболеваемости ТБ населения Иркутской области в сравнении с СФО и РФ представлена на Рисунке 2.

Как в РФ, так в СФО и в Иркутской области в период с 2012 по 2023 гг. прослеживалось устойчивое снижение показателя заболеваемости, динамика показателей имела тесную корреляционную связь: коэффициент корреляции между показателями Иркутской области и РФ составил $r = 0,99$, между Иркутской областью и СФО – $r = 0,98$.

Подъем заболеваемости в Иркутской области и в СФО в 2022 году был связан с эпидемией новой коронавирусной инфекции и временным мораторием на профилактические осмотры в 2021 году. В 2021 году ограничение профилактических осмотров повлекло снижение показателя заболеваемости, отражающее недовыявление пациентов с ТБ, а в 2022 году небольшой прирост дало выявление тех больных, которые были не выявлены в 2021 году.

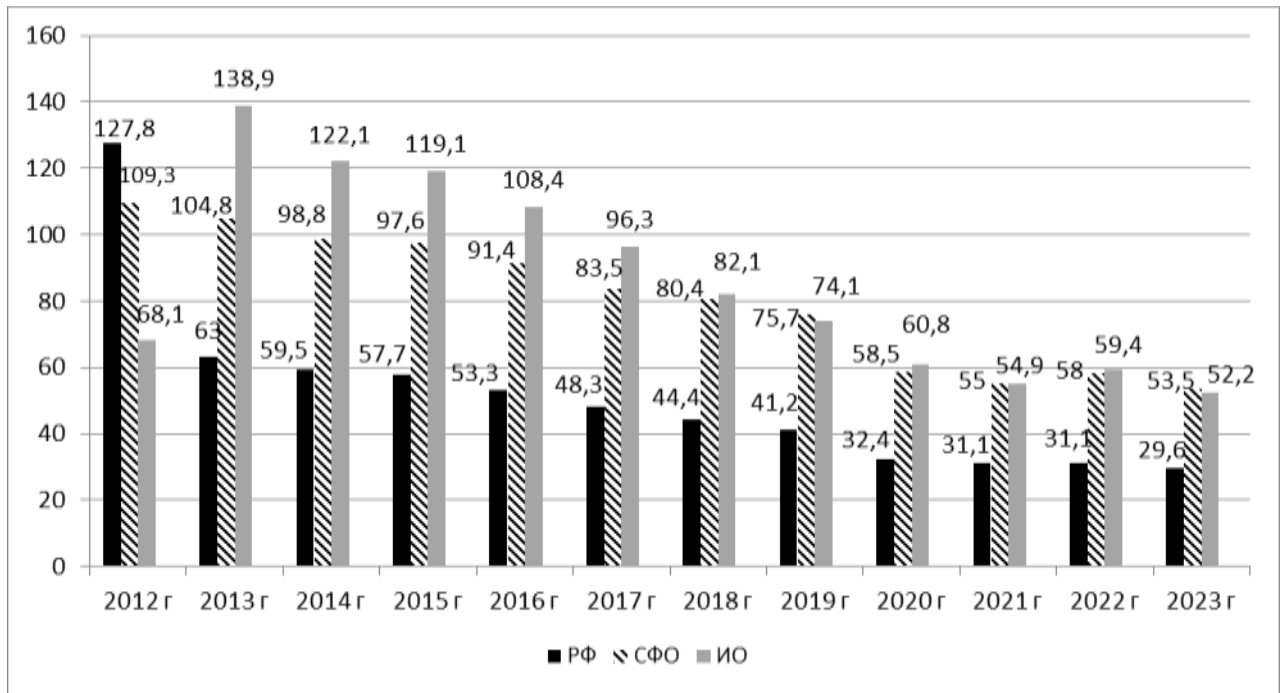


Рисунок 2 – Динамика заболеваемости туберкулёзом в Иркутской области, СФО и РФ на 100 000 населения

На фоне снижения показателей общей заболеваемости уровень детской заболеваемости имел аналогичную тенденцию (Рисунок 3). При этом подъема заболеваемости детей ТБ в 2022 году не было выявлено, поскольку ограничений на иммунодиагностику на фоне высокой заболеваемости новой коронавирусной инфекции не было, за исключением карантинных мероприятиях в детских коллективах.

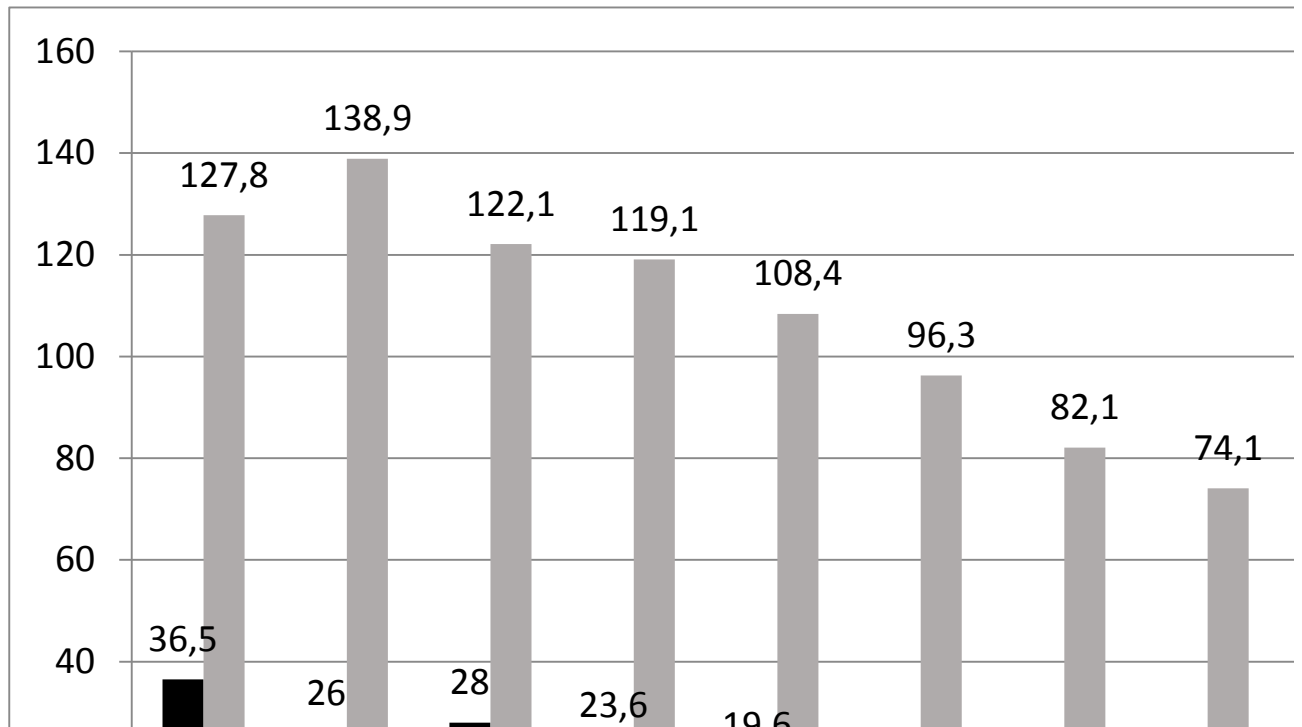


Рисунок 3 – Динамика заболеваемости туберкулёзом детей и общей заболеваемости туберкулёзом в Иркутской области на 100 000 населения

Установлена высокой силы положительная корреляционная связь показателей детской и взрослой заболеваемости в Иркутской области (коэффициент корреляции $r = 0,97$).

Рассмотрели динамику показателей заболеваемости ТБ детей в Иркутской области, СФО и в Российской Федерации (Рисунок 4). Установлена прямая высокой силы корреляционная связь заболеваемости ТБ детей в Иркутской области и в СФО (коэффициент корреляции $r = 0,98$), а также в Иркутской области и в РФ и (коэффициент корреляции $r = 0,99$), в период с 2012 по 2023 гг. Показатели имел устойчивую тенденцию к снижению.

С 2019 года уровень детской заболеваемости в Иркутской области снизился ниже среднероссийского. Эта тенденция показала устойчивый характер, в период с 2019 по 2023 гг. показатель по Иркутской области продолжал снижаться и оставался ниже, чем в среднем по России.

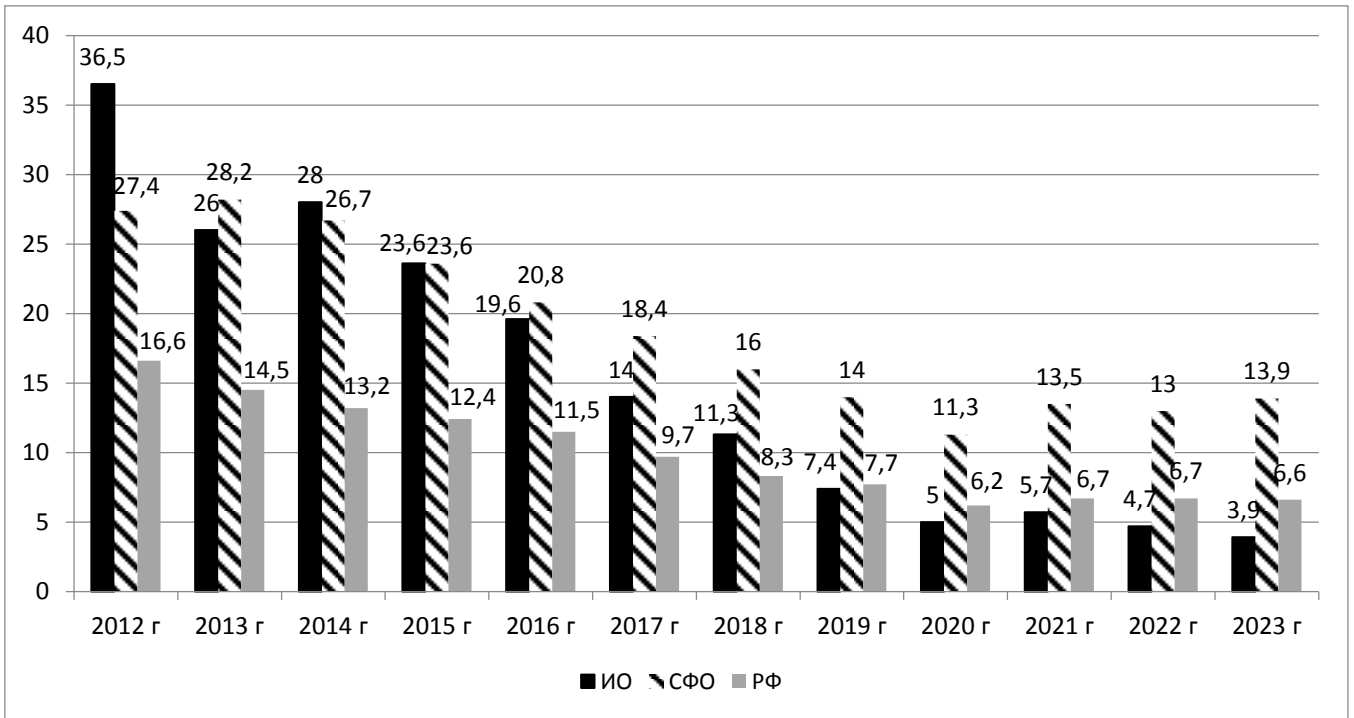


Рисунок 4 – Динамика заболеваемости туберкулёзом детей в Иркутской области, СФО и РФ на 100 000 населения

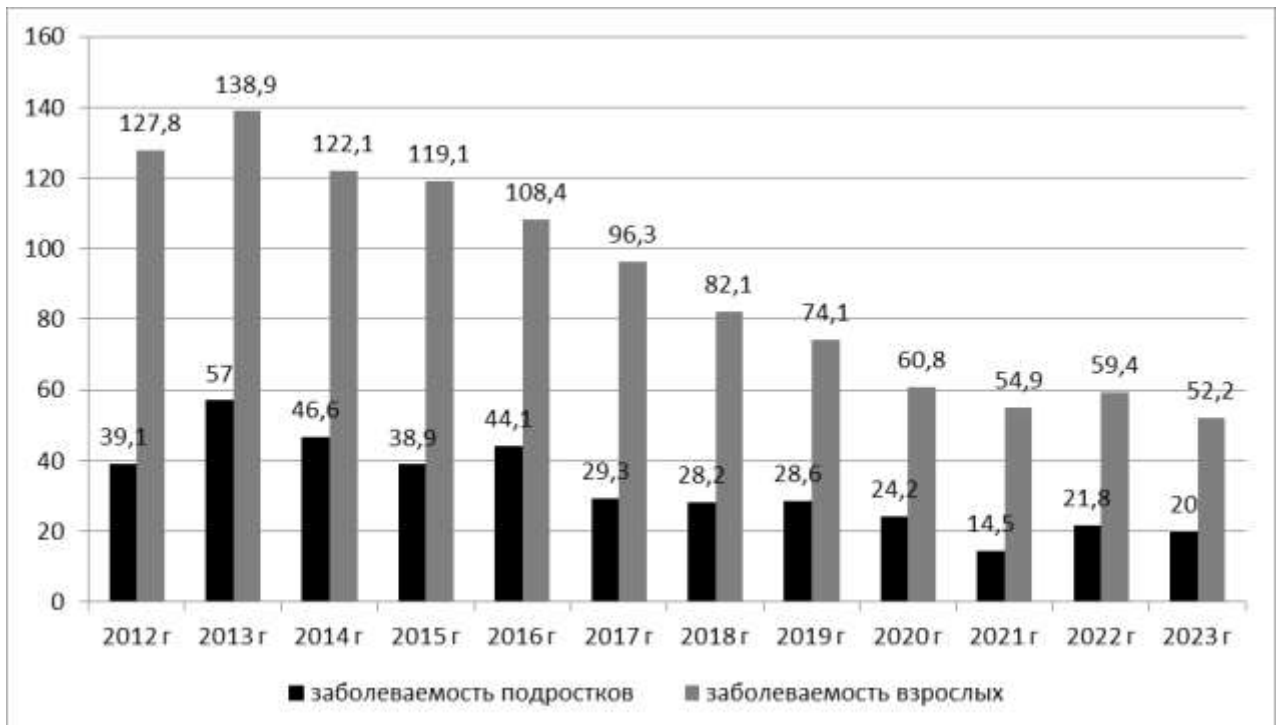


Рисунок 5 – Динамика заболеваемости туберкулёзом подростков и общей заболеваемости-в Иркутской области на 100 000 населения

Заболеваемость ТБ среди подростков имела тенденции, аналогичные детской заболеваемости (Рисунки 5 и 6).

Коэффициент корреляции общей и подростковой заболеваемости ТБ r составил 0,96. Имели место колебания заболеваемости ТБ подростков в рассматриваемый период с 2012 по 2023 гг.

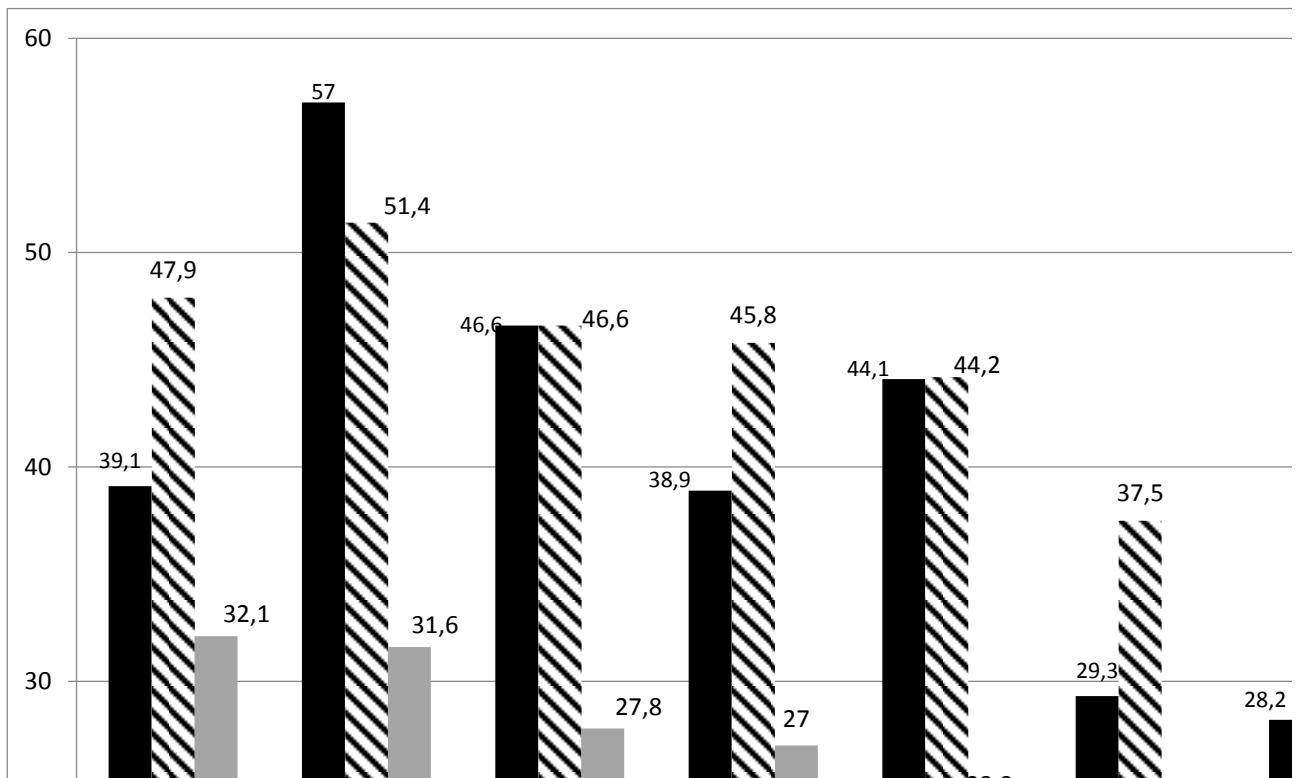


Рисунок 6 – Динамика заболеваемости туберкулёзом подростков в Иркутской области, СФО и РФ на 100 000 населения

Отмечено увеличение показателя заболеваемости ТБ подростков в Иркутской области в 2016, 2019 и 2022 гг. Заболеваемость ТБ подростков в Иркутской области в 2013 г. превышала аналогичный индикатор в СФО, но с 2017 года в Иркутской области этот показатель приобрел устойчивый тренд на снижение, оставаясь при этом на уровне выше среднероссийского.

Наблюдаемый многолетний спад заболеваемости ТБ среди детей и подростков происходил с разной интенсивностью и отмечено его замедление в период пандемии COVID-19 и устранения ее последствий (2020–2023 гг.) по

сравнению с 2012–2019 гг.: среди детей (с 10,7 % до 7,2 %), среди подростков (с 8,1 % до 2,5 %), среди взрослого населения (с 7,5 % до 1,4 %). Среди детей от 0 до 14 лет только в 2014 и 2021 г. отмечен рост показателей заболеваемости (7,7 и 14,0 % соответственно по годам), после которых продолжилось интенсивное снижение со среднемноголетним темпом – 22,8 %.

Коэффициент корреляции между показателями заболеваемости подростков в Иркутской области и СФО составил 0,94, а между показателями Иркутской области и РФ $r = 0,95$.

Можно предположить, что положительные тенденции заболеваемости ТБ детей и подростков являются результатом эффективной работы по раннему выявлению латентной туберкулёзной инфекции и профилактике туберкулёза у детей и подростков. Сведения об охвате иммунодиагностикой и флюорографией подросткового населения представлены на Рисунок 7 и 8. Охват ФЛГ-осмотрами подростков в течение всего рассматриваемого периода также сохранялся на достаточно высоком уровне, за исключением 2021 г., когда в связи с эпидемией новой коронавирусной инфекции были введены ограничения на проведение профилактических осмотров. Диаскинтест, как второй регламентированный метод раннего выявления у подростков применяется в РФ и в Иркутской области, этот показатель отслеживается с 2020 г. В 2020 г. охват Диаскинтестом возрастной группы 15–17 лет составил 39,0 %, в 2021 г. – 54,6 %, в 2022 г. – 71,1 %, в 2023 г. – 76,5 %.

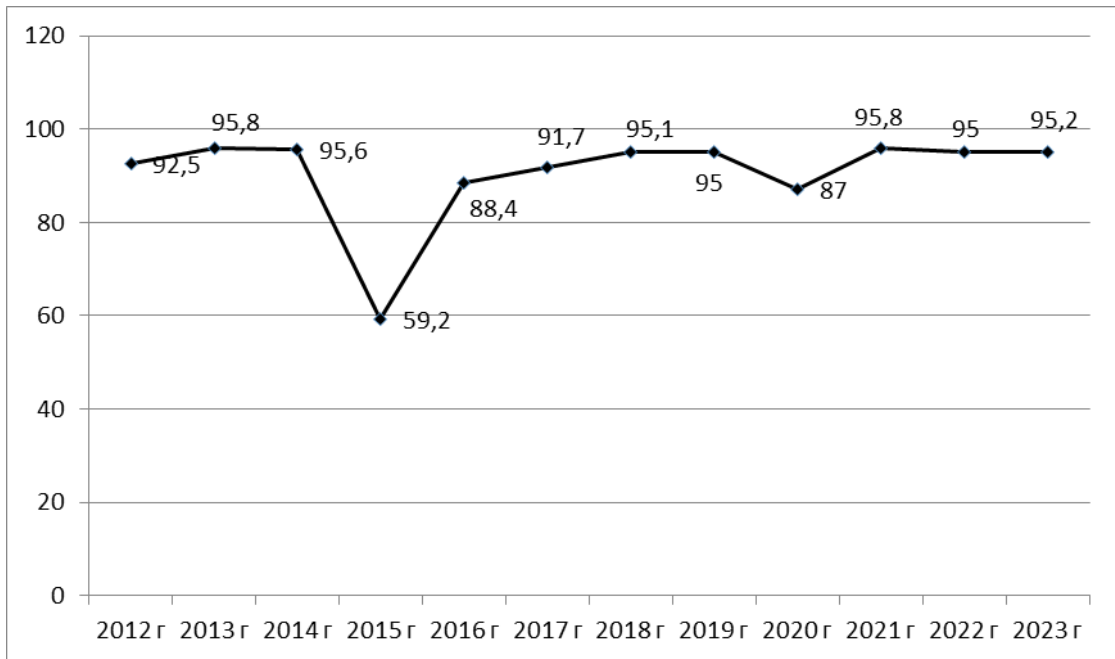


Рисунок 7 – Охват иммунодиагностикой детского населения в Иркутской области (%) в 2012–2023 гг.

Наряду с иммунологическими методами диагностики ТБ оценивается показатель охвата флюорографическими методами диагностики среди подростков, этот показатель в Иркутской области приближается к 100 %, в период пандемии отмечено снижение уровня охвата (Рисунок 8).

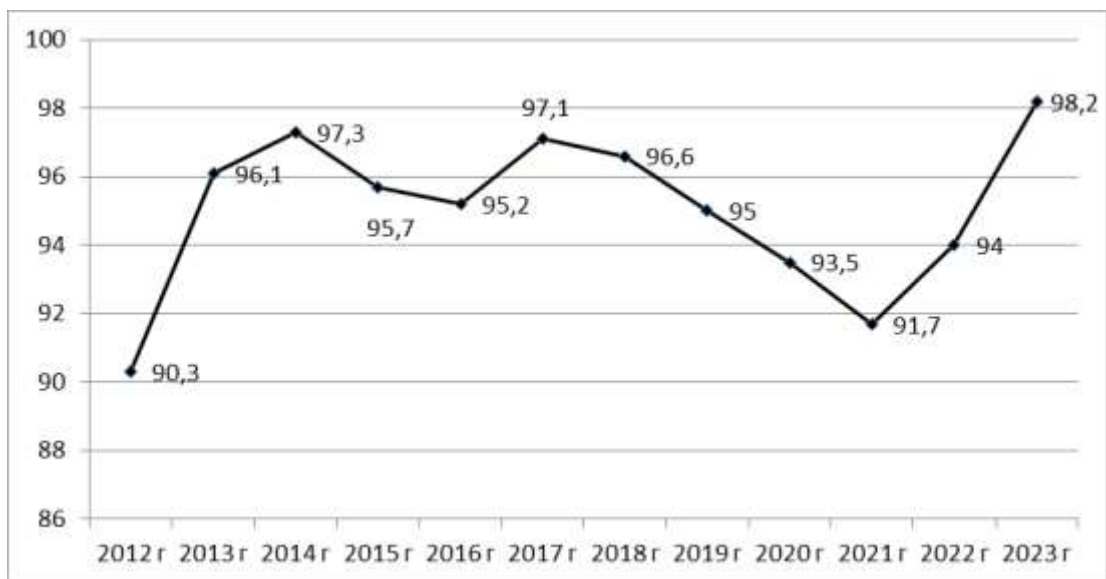


Рисунок 8 – Охват флюорографическим обследованием подростков в Иркутской области (%) в 2012–2023 гг.

Важным показателем, отражающим величину резервуара туберкулёзной инфекции, является распространённость (Рисунок 9). При этом нельзя не учитывать и влияния на этот показатель организационных мероприятий – своевременности перевода в III группу диспансерного учета.

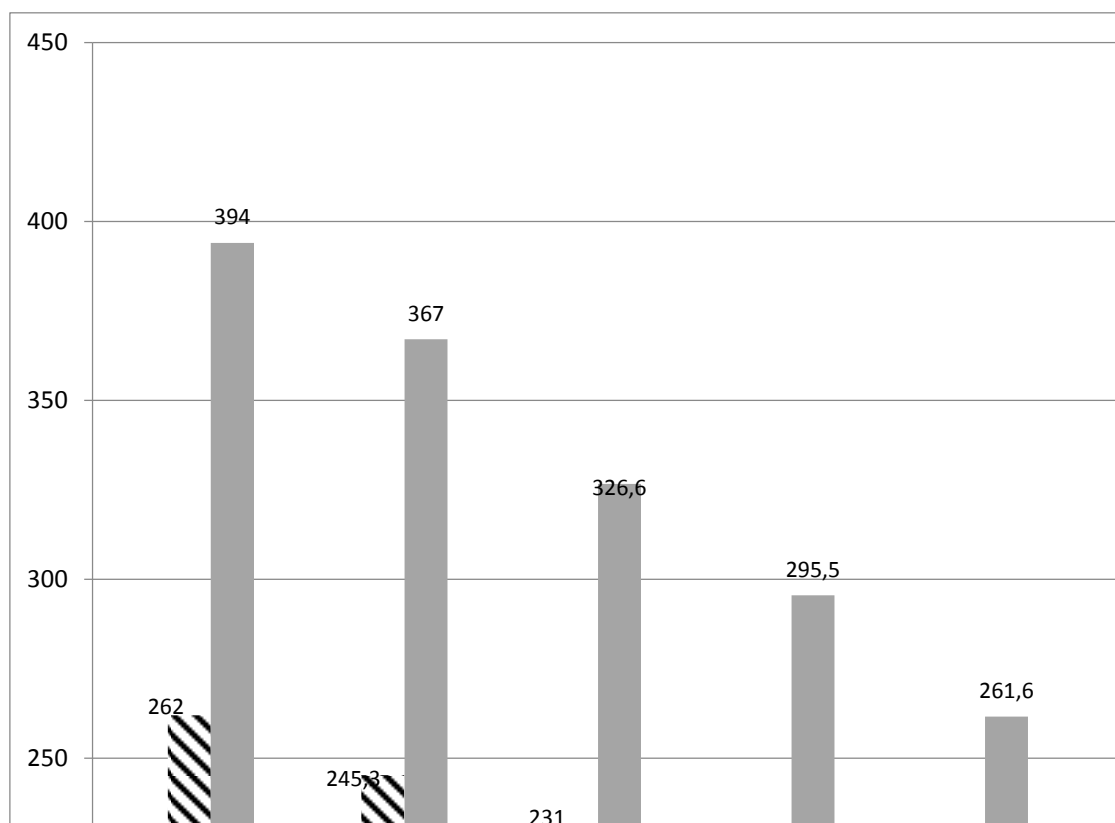


Рисунок 9 – Динамика показателя распространённости туберкулёза среди населения в Иркутской области, СФО и РФ на 100 000 населения

Корреляция показателей распространённости ТБ имеет однонаправленный тренд в Иркутской области, СФО и РФ. Коэффициент корреляции показателей в РФ и Иркутской области – 0,99, в СФО и Иркутской области – 0,98.

На Рисунках 10 и 11 представлены показатели распространённости ТБ в Иркутской области и СФО среди детского населения и среди подросткового населения.

Распространенность ТБ среди детей в Иркутской области, превышавшая аналогичный показатель по СФО в 2014–2015 гг., сохранялась на одинаковом уровне в 2015–2017 гг., а с 2018 года значительно снизилась по сравнению с СФО.

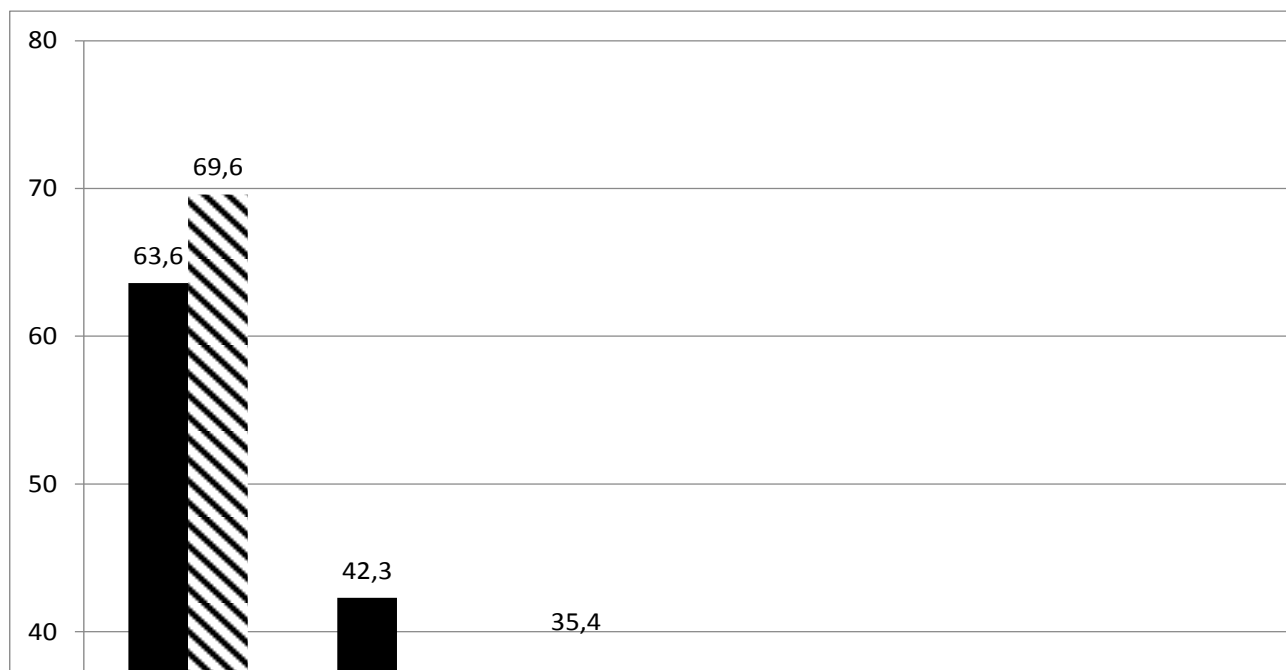


Рисунок 10 – Динамика показателя распространенности туберкулёза среди детского населения в ИО и СФО на 100 000 населения

На Рисунке 18 показана распространенность ТБ у подросткового населения. В Иркутской области на протяжении всего рассматриваемого периода уровень распространенности ТБ среди подростков был ниже, чем в СФО.

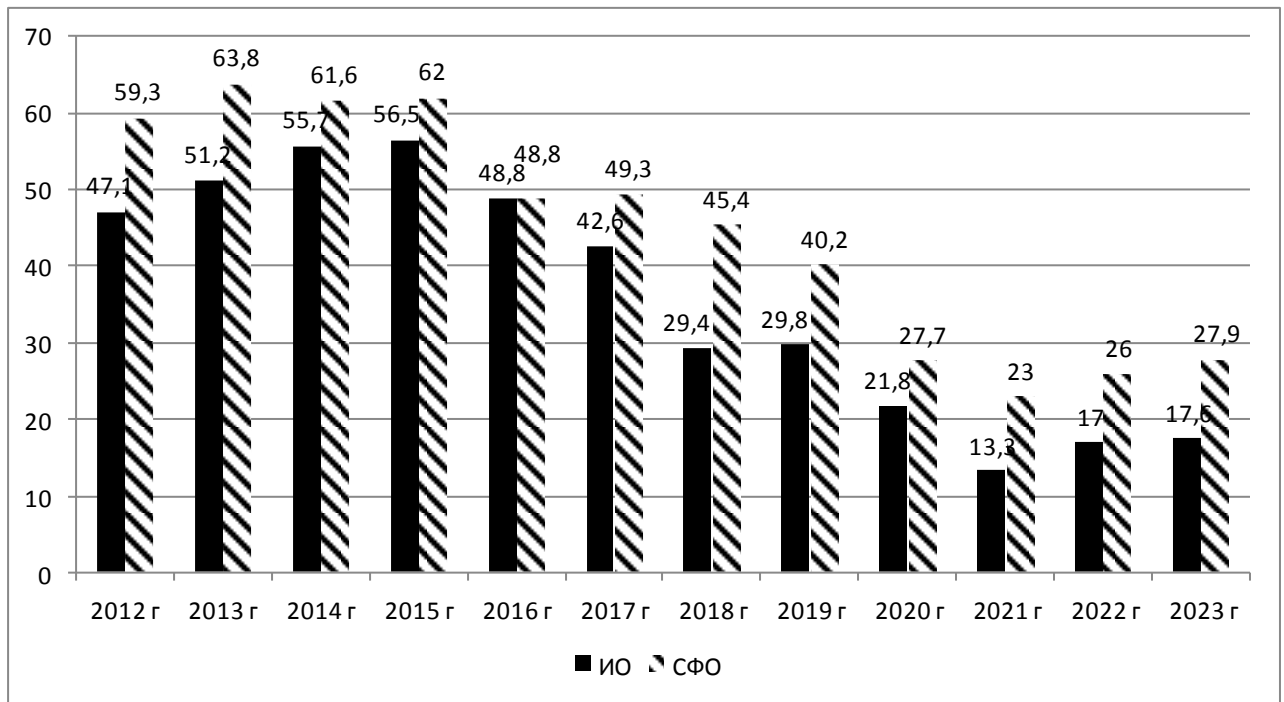


Рисунок 11 – Динамика показателя распространенности туберкулёза среди подростков в Иркутской области и СФО на 100 000 населения

Динамика распространенности ТБ среди детского населения коррелирует ($r = 0,99$) с аналогичным показателем среди взрослых, распространенность ТБ у подростков также находится в тесной прямой корреляционной связи с распространенностью этого заболевания у взрослых $r = 0,95$.

Наряду с показателями заболеваемости и распространенности, отражением развития эпидемического процесса туберкулёзной инфекции служит и показатель смертности (Рисунок 12).

Уровень смертности от ТБ существенно превышал среднероссийские показатели и показатель в СФО. В рассматриваемый период уровень смертности в Иркутской области снизился в 5,3 раза, с 35,0 до 6,6 на 100 000 населения. При этом показатель остается на уровне СФО и превышает среднероссийский более чем в 2 раза.

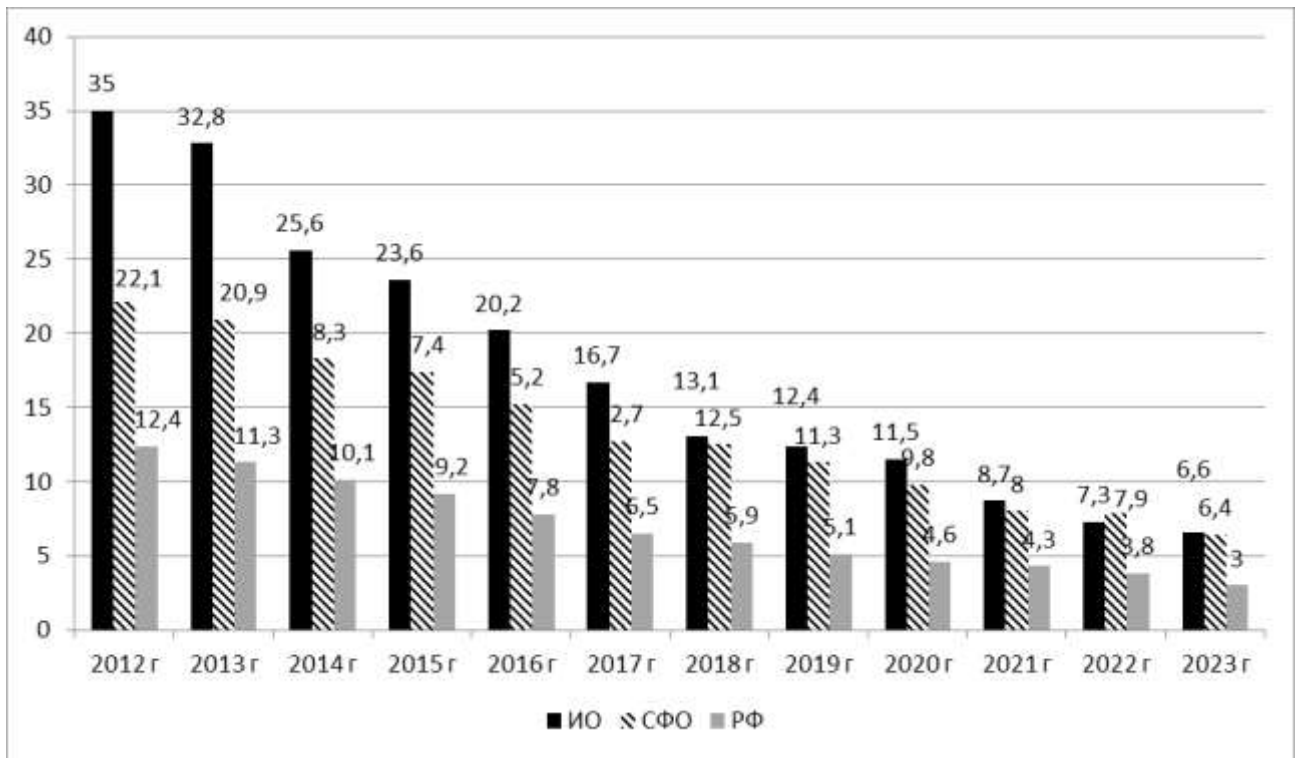


Рисунок 12 – Динамика показателя смертности от туберкулёза в РФ, СФО и Иркутской области на 100 000 населения

Случаи смерти среди детей единичные. В 2012, 2013, 2014 годах зарегистрировано по одному случаю смерти детей от ТБ в Иркутской области. Один ребенок умер в 2018, один – в 2019 г., еще один случай смерти был зарегистрирован в 2022 г.

Диспансерное наблюдение детей по контакту оставалось на одинаково высоком уровне в течение всего рассматриваемого периода. На фоне снижения общей заболеваемости это указывает на более тщательный сбор сведений о контактных в очагах туберкулёзной инфекции для проведения профилактических мероприятий при выявлении взрослого больного (Рисунок 13).

В 2020 году фтизиатры начали работать по приказу Минздрава России от 13.03.2019 № 127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулёзом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулёза, а также лицами с подозрением на туберкулёз и излеченными от туберкулёза и признанными утратившими силу пунктов

16–17 порядка оказания медицинской помощи больным туберкулёзом, утвержденного приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 932н».

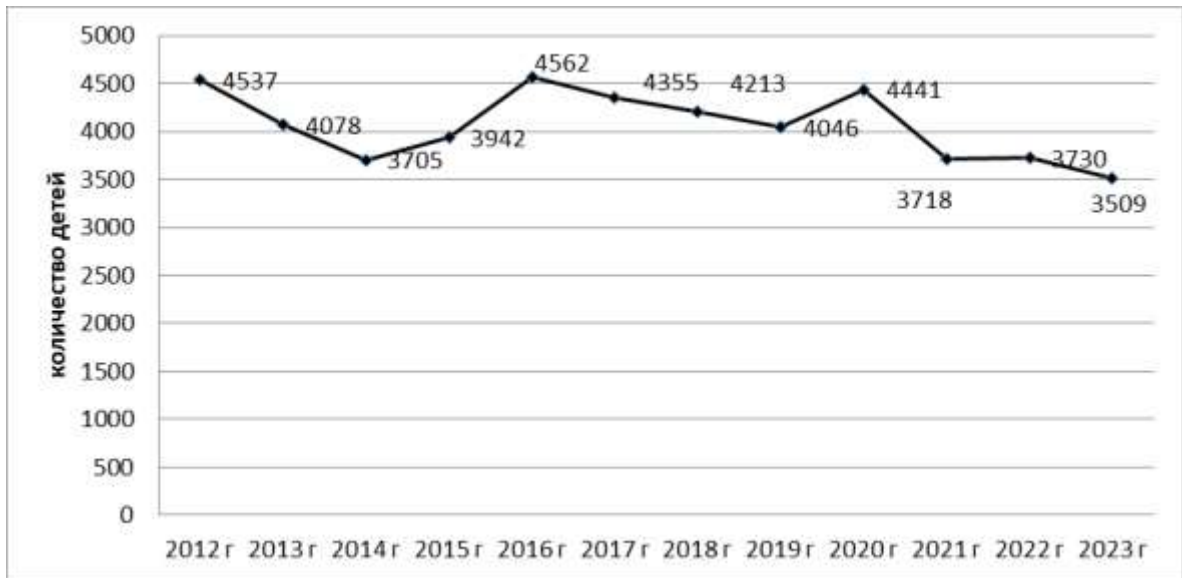


Рисунок 13 – Динамика численности контактных детей, наблюдавшихся по IVA и Б группам диспансерного учета

Показатель численности контактных детей зависит от формирования круга контактных лиц и от количества больных ТБ. За период с 2012 по 2023 гг. заболеваемость ТБ снизилась в 2,5 раза, распространенность – в 4,1 раза, тогда как количество детей в очагах – только в 1,3 раза, что свидетельствует об улучшении работы в очагах по расширению круга контактных лиц.

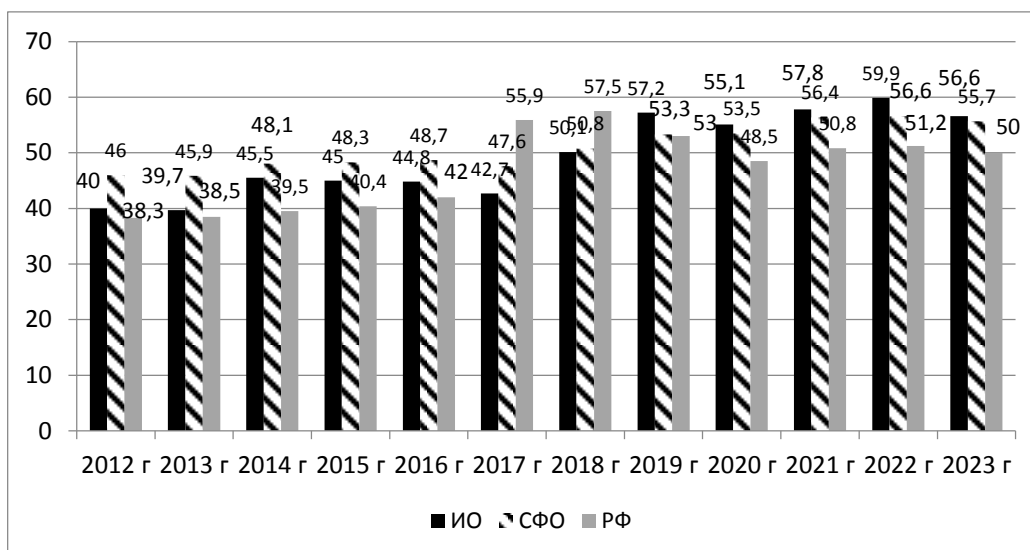


Рисунок 14 – Динамика доли бактериовыделителей среди впервые выявленных больных туберкулёзом (%)

Рост удельного веса бактериовыделителей (Рисунок 14) среди впервые выявленных больных связан как с несвоевременным выявлением ТБ в медицинских организациях первичной медико-санитарной помощи, так и с улучшением микробиологической диагностики туберкулёза. В Иркутской области с 2014 года осуществляются централизованные микробиологические исследования (посевы на жидкие и плотные питательные среды), что позволило увеличить частоту бактериологического подтверждения диагноза. Показатель доли выявленных при профилактических флюорографических осмотрах больных составил 61,1 % в Иркутской области в 2023 г., соответственно почти 40,0 % больных выявляются с жалобами, при обращении за медицинской помощью. Отмечен общий рост доли больных с бактериовыделением среди впервые выявленных взрослых и детей, больных ТБ. Если среди взрослых пациентов бактериовыделение обнаруживалось в диапазоне от 40,0 % в 2012 г. до максимума – 59,9 % в 2022 году, то у детей и подростков суммарно от 1,7 % в 2012 до 18,3 % в 2018 году. Среди контингентов удельный вес бактериовыделителей характеризовался колебаниями от 43,8 до 52,5 % (Рисунок 15).

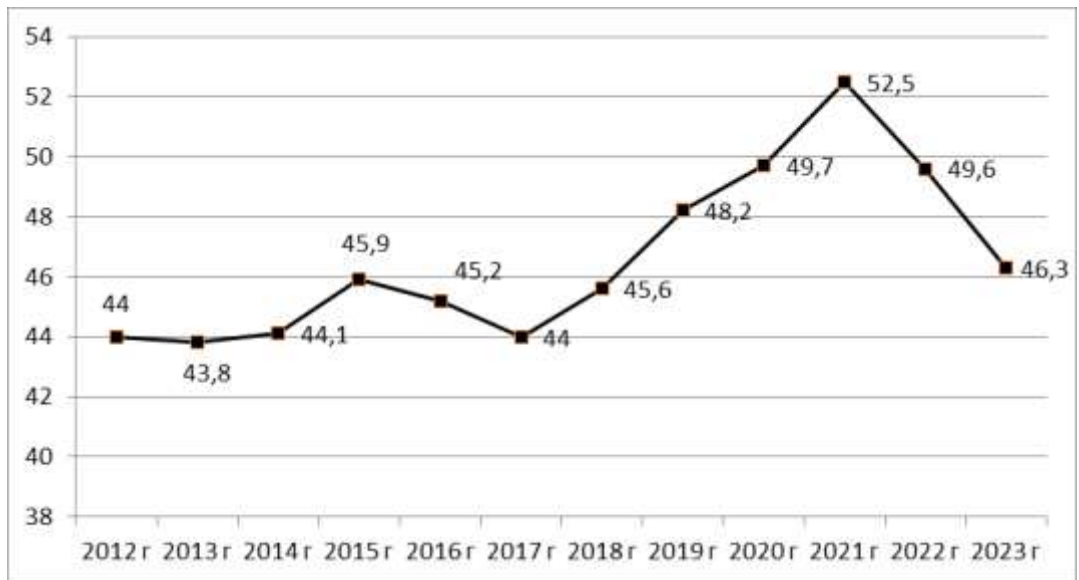


Рисунок 15 – Динамика доли бактериовыделителей среди контингентов (%)

В эпидемиологическое неблагополучие территории значительный вклад вносят лекарственно устойчивые формы туберкулёза, особенно МЛУ-ТБ (Рисунок 16).

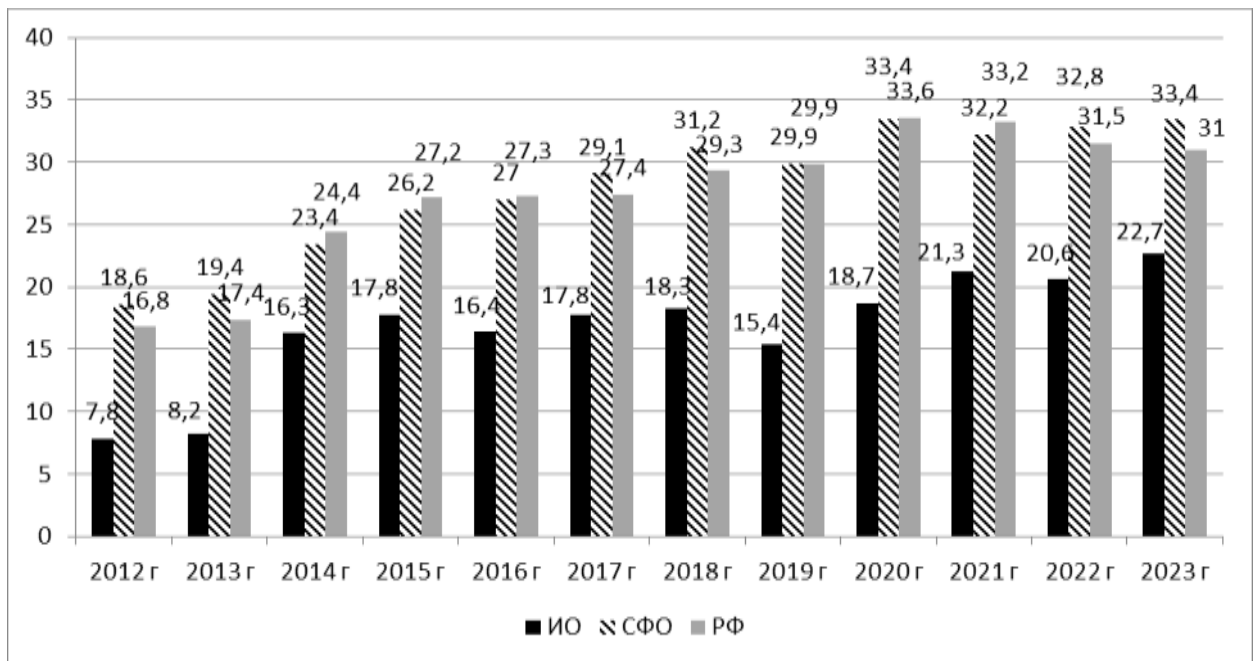


Рисунок 16 – Динамика МЛУ МБТ среди впервые выявленных в РФ, СФО и Иркутской области, %

Среди впервые выявленных пациентов – бактериовыделителей, обследованных на лекарственную устойчивость, доля лиц с МЛУ выросла с 8,2 % в 2013 году до 22,7 % в 2023 году.

Среди контингентов бактериовыделителей доля МЛУ существенно выше, чем среди впервые выявленных (Рисунок 17).

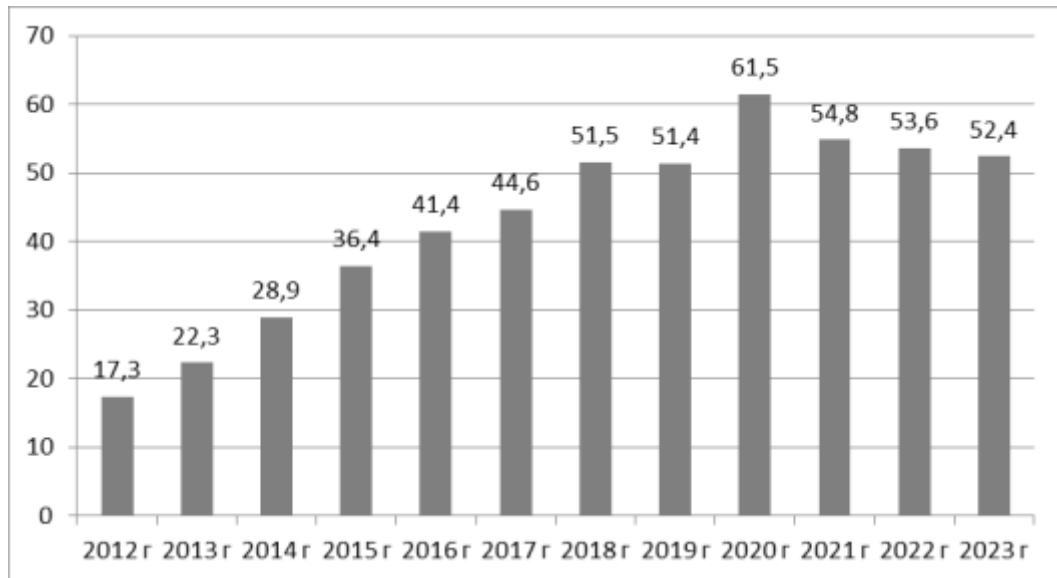


Рисунок 17 – Доля МЛУ среди контингентов с бактериовыделением в Иркутской области, %

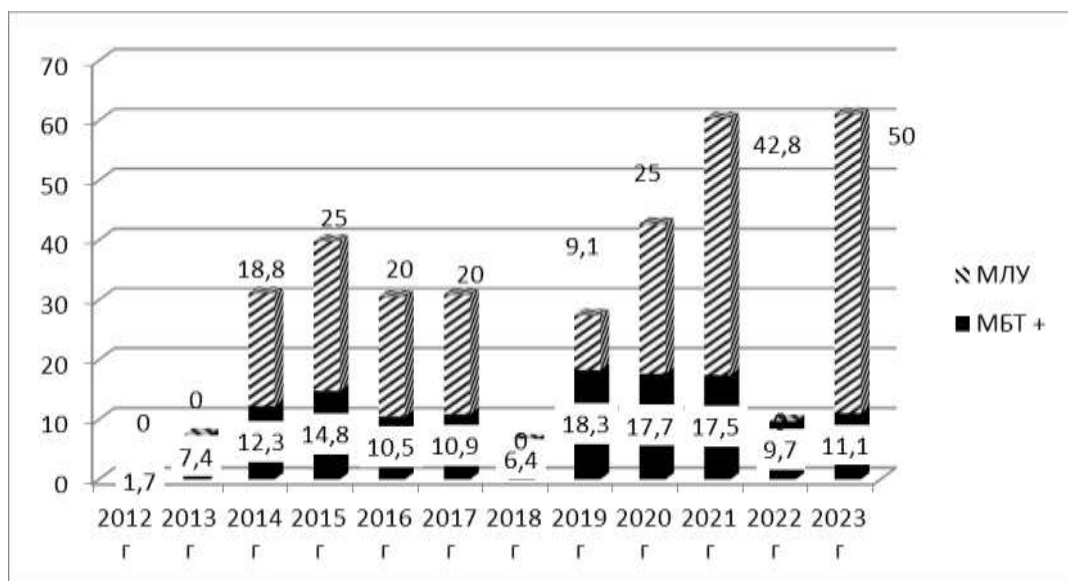


Рисунок 18 – Доля МЛУ среди детей и подростков бактериовыделителей (%)

Случаев отсутствия приверженности к лечению и формирования хронических форм ТБ у детей нет. МЛУ является первичной, дети и подростки заражаются лекарственно-устойчивыми штаммами от взрослых больных ТБ. Риск развития ТБ у ребенка выше при длительном семейном контакте, а также в тех случаях, когда больной покидает стационар, находится дома, прерывает лечение, когда у него в результате нарушений режима лечения формируются МЛУ МБТ. Это проявляется в высоком показателе доли МЛУ-ТБ у детей и подростков (Рисунок 18). Дети и подростки с МЛУ-ТБ регистрировались не во все годы исследуемого периода, но целом также прослеживается общая тенденция увеличения их доли, коррелирующая с показателями у взрослых ($\rho = 0,68$; $p < 0,05$).

Нельзя не учитывать и влияния генерализованной эпидемии ВИЧ-инфекции на территории Иркутской области на поддержание распространения ТБ. Обе эпидемии тесно связаны между собой. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией постепенно начала снижаться в результате проводимых комплексных мероприятий по профилактике распространения этой инфекции (Рисунок 19), однако пораженность населения ВИЧ-инфекцией продолжает расти – в 2013 г. этот показатель составил 1 047,4, а в 2023 г. – 1 299,6 на 100 000 населения.

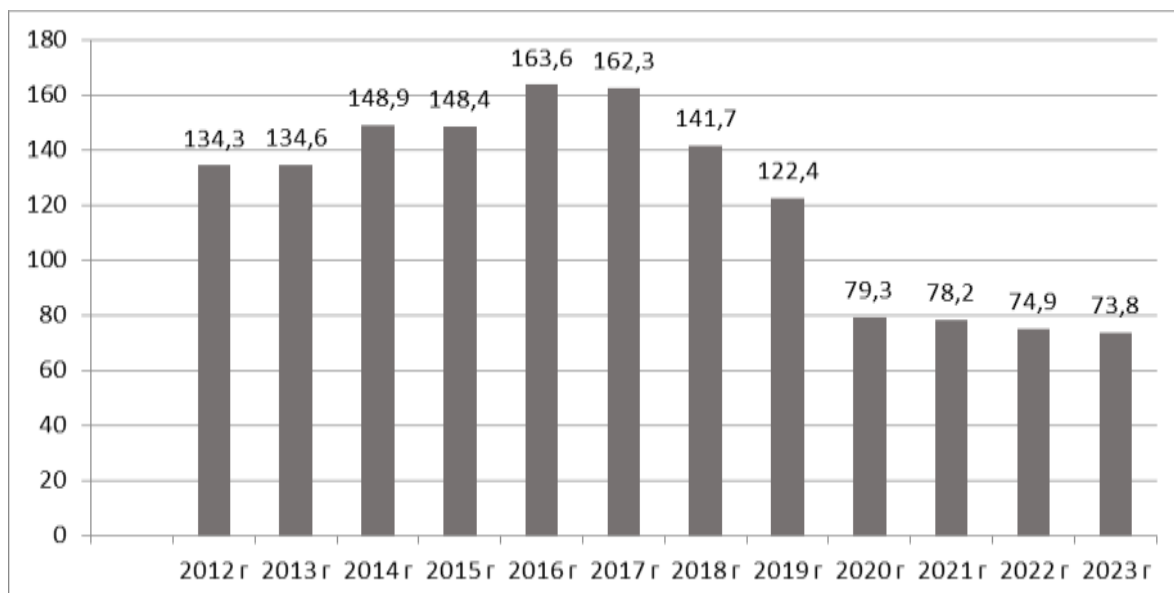


Рисунок 19 – Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Иркутской области на 100 000 населения

Показателем эпидемиологической напряженности является доля больных ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулёзом (Рисунок 20).

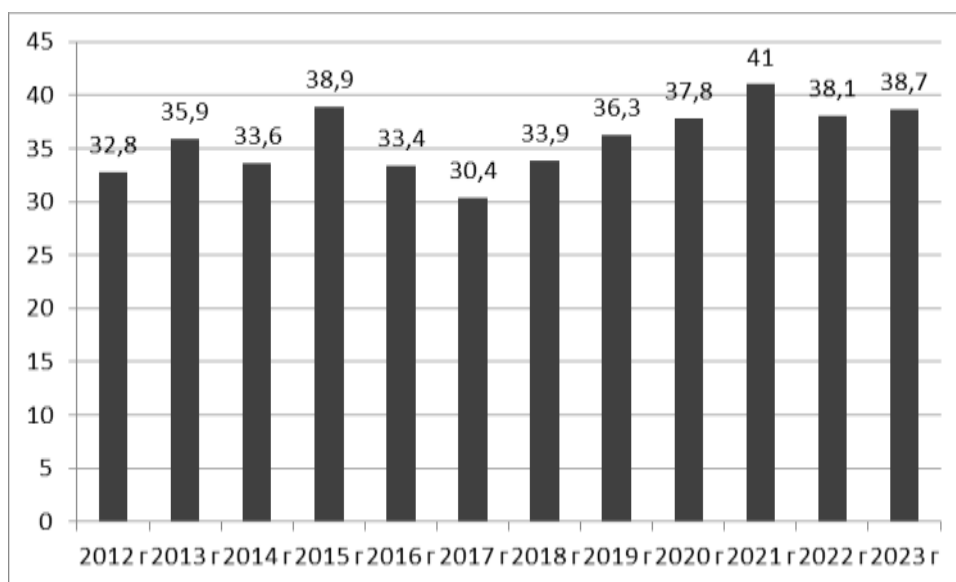


Рисунок 20 – Удельный вес ВИЧ-инфицированных среди впервые выявленных больных туберкулёзом в Иркутской области (%)

Таким образом, в рассматриваемый период, с 2012 по 2023 гг., в Иркутской области основные эпидемиологические показатели среди взрослого населения (заболеваемость ТБ, распространенность ТБ, смертность) превышают средний уровень по РФ. Вместе с тем показатель заболеваемости ТБ детей достиг более низких значений по сравнению с среднероссийским показателем и уровнем аналогичного показателя в СФО. Заболеваемость ТБ подростков остается более высокой, чем в РФ. В Иркутской области сохраняется значительный резервуар туберкулёзной инфекции – более половины впервые выявленных больных и контингентов являются бактериовыделителями, при этом более половины бактериовыделителей – больные с МЛУ МБТ. На этом фоне проблема инфицирования детей в очагах туберкулёза с МЛУ МБТ является острой. Половина заболевших туберкулёзом детей и подростков заражаются штаммами МБТ с МЛУ.

В условиях распространения МЛУ-ТБ представляется весьма актуальным изучить социальные и эпидемиологические факторы, влияющие на развитие заболевания, течение туберкулёза, эффективность лечебных и профилактических мероприятий для разработки рекомендаций по совершенствованию противотуберкулёзной помощи детям в регионе.

3.2 Социальная и эпидемиологическая характеристика больных туберкулёзом детей

В исследование включено 292 ребенка, больных ТБ и получавших стационарное лечение в ОДТБ. Больные ТБ дети разделены на 2 группы: 1 группа – 150 человек, прошедших лечение в ОДТБ в 2012–2013 гг., 2 группа – 142 человека, прошедших лечение в ОДТБ в 2017–2023 гг.

Как уже было показано выше, указанные два периода характеризовались разной эпидемиологической ситуацией по ТБ как среди взрослого, так и среди детского населения, а также отличием проводимых в регионе организационных и диагностических противотуберкулёзных мероприятий.

Большинство обследованных детей проживали в городской местности: в 1 группе жителей города было 77 (51,3 %), села – 73 (48,7 %), во 2 группе жителей города – 74 (62,3 %), села – 68 (37,7 %).

Возрастная структура больных ТБ детей представлена в Таблице 2. Не отмечено изменений возрастного состава заболевших туберкулёзом детей. Более половины пациентов составили дети дошкольного возраста. Этот факт также указывает на напряженность эпидемиологической ситуации среди взрослого населения и о влиянии семейных контактов на заражение и заболевание детей, поскольку круг общения детей младшего возраста ограничен, и заражение чаще происходит из близкого окружения.

Таблица 2 – Возрастная характеристика больных туберкулёзом детей сравниваемых групп

Возраст	1 группа, 2012–2013гг., n = 150		2 группа, 2017–2023 гг., n = 142		p
	n	%	n	%	
0–3 года	49	32,7	47	33,1	> 0,05
4–6 лет	41	27,3	41	28,9	> 0,05
7–14 лет	60	40,0	54	38,0	> 0,05
Примечание: p – χ^2 Пирсона					

Дети до 3 лет включительно, представляющие наиболее уязвимую группу по развитию заболевания и его осложненному течению, распределились по возрасту следующим образом (Таблица 3).

Таблица 3 – Возрастная структура больных туберкулёзом детей до 3 лет

Возраст	1 группа, 2012–2013гг.		2 группа, 2017–2023 гг.		p
	n	%	n	%	
Менее года	11	22,4	7	14,9	> 0,05
1 год	9	18,4	8	17,0	> 0,05
2 года	15	30,6	13	27,7	> 0,05
3 года	14	28,6	19	40,4	> 0,05
Всего:	49	100,0	47	100,0	—
Примечание: p – χ^2 Пирсона.					

Обращает внимание, что удельный вес детей до года стал ниже, а детей 3-летнего возраста выше, однако эта наметившаяся тенденция статистически не значима.

Социальная характеристика семей представлена в Таблицах 4 и 5.

Таблица 4 – Социальный состав семей больных туберкулёзом детей

Состав семьи	1 группа, 2012–2013 гг., n = 150		2 группа, 2017–2023 гг., n = 142		p
	n	%	n	%	
Полная	63	40,0	60	42,3	> 0,05
Воспитывает одна мать	60	40,0	58	40,9	> 0,05
Воспитывает один отец	4	2,7	2	1,4	> 0,05
Опекун бабушка	6	4,0	1	0,4	> 0,05
Опекун дедушка	1	0,7	1	0,7	> 0,05
Опекун	2	1,3	10	7,0	< 0,01
Социальное учреждение	17	9,3	10	7,0	> 0,05
Примечание: p – χ^2 Пирсона.					

Можно отметить, что социальный состав семей в рассматриваемые периоды не претерпел существенных изменений, за исключением увеличения доли детей из приемных опекунских семей. У 4 из 10 детей второй группы из опекунских

семей ранее был контакт с отцом или матерью, больными ТБ, имеющими алкогольную или наркотическую зависимости, что и послужило причиной изъятия из семьи.

В период с 2012–2013 до 2017–2023 гг. изменился социальный статус семей: снизился удельный вес социально неблагополучных семей, злоупотребляющих алкоголем, безработных (Таблица 5).

Таблица 5 – Социальный статус семей больных туберкулёзом детей

Состав семьи	1 группа, 2012–2013 гг., n = 150		2 группа, 2017–2023 гг., n = 142		p
	n	%	n	%	
Социально неблагополучная семья	102	68,0	64	45,1	< 0,001
Отсутствие работы	106	70,7	73	51,4	< 0,001
Алкоголизм членов семьи	63	42,0	40	28,2	< 0,05
Наркотическая зависимость членов семьи	5	3,3	9	6,3	> 0,05
Уклонение от медицинского наблюдения	51	34,0	37	26,1	> 0,05
Примечание: p – χ^2 Пирсона.					

При этом более детальный анализ свидетельствует, что в социально неблагополучных семьях значимо чаще выявляется контакт с больными ТБ, что согласуется и с данными литературы [49]. Контакт с больными ТБ, семейный, гостевой, эпизодический выявлен у 83 из 102 детей из социально неблагополучных семей в 1 группе, что составило 80,3 %. В социально благополучных семьях контакт установлен у 22 из 48 детей (46,0 %), различия значимы ($p < 0,01$, χ^2). Аналогичная тенденция наблюдалась и среди детей 2 группы (доля контактных из неблагополучных семей составила 80,0 %, из благополучных – 38,5 %), различия значимы ($p < 0,01$, χ^2).

Улучшение в целом социального статуса семей больных ТБ детей отразилось на уменьшении доли заболевших детей, имевших известные контакты с больными ТБ: если в 1 группе таких детей было 105 (70,0 %), то во 2 группе –

81 (57,0 %), ($p < 0,05$, χ^2). Остальные дети заражались из неизвестного контакта.

В Таблице 6 представлены сведения о контактах у обследованных больных ТБ детей.

Таблица 6 – Характеристика контактов у больных туберкулёзом детей

Контакт	1 группа, 2012–2013 гг.		2 группа, 2017–2023 гг.		p
	n	%	n	%	
Тесный, семейный	86	81,9	63	77,8	> 0,05
Периодический	16	15,2	14	17,3	> 0,05
Кратковременный, эпизодический	3	2,9	4	4,9	> 0,05
Всего:	105	100,0	81	100,0	—
Примечание: p – χ^2 Пирсона.					

Контакт в семье наиболее часто наблюдался с ближайшими родственниками – матерью, отцом, а также множественные родственные контакты. Следует отметить, что во 2 группе стало немного меньше случаев заболевания детей из множественных контактов, при этом участились заболевания ТБ при контакте с матерью (Таблица 7). Отражением эпидемиологического неблагополучия территории по сочетанным инфекциям – ТБ и ВИЧ-инфекции – является тот факт, что во 2 группе из 32 детей, заразившихся от матери, у 7 (21,8 %) была также и ВИЧ-инфекция, реализовавшаяся в результате перинатального контакта. В 1 группе таких детей было 2 из 26 (7,7 %).

Таблица 7 – Характеристика семейных контактов у больных туберкулёзом детей

Контакт	1 группа, 2012–2013гг.		2 группа, 2017–2023 гг.		p
	n	%	n	%	
Мать	26	30,2	32	50,8	<0,05
Отец	20	23,3	15	23,8	>0,05
Бабушка или дедушка	11	12,8	3	4,8	>0,05
Сестра, брат	2	2,3	-	-	-
Дядя, тетя	6	7,0	4	6,3	>0,05
Больны 2 и более членов семьи	21	24,4	9	14,3	>0,05
Всего:	86	100,0	63	100,0	—
Примечание: p – χ^2 Пирсона.					

Сведения о клиническом диагнозе у больного ТБ в очаге, наличии или отсутствии бактериовыделения и спектре лекарственной устойчивости имеют большое значение для определения тактики диспансерного наблюдения и лечения контактных детей (Таблица 8).

Таблица 8 – Клинические формы туберкулёза у больных – источников заражения детей туберкулёзом в очагах

Клиническая форма туберкулёза	1 группа, 2012–2013 гг.		2 группа, 2017–2023 гг.		p
	n	%	n	%	
Очаговый	—	—	1	1,2	—
Инфильтративный	23	21,9	35	43,2	< 0,05
Диссеминированный	5	4,8	10	12,4	> 0,05
Казеозная пневмония	—	—	3	3,7	—
Туберкулема	2	1,9	—	—	—
Первичный туберкулёзный комплекс	1	1,0	—	—	—
Фиброзно-кавернозный	18	17,1	20	24,7	> 0,05
Нет данных	56	53,3	12	14,8	< 0,01
Всего:	105	100,0	81	100,0	—
Примечание: p – χ^2 Пирсона.					

Во второй группе стало немного больше пациентов – источников заражения детей с инфильтративными формами ТБ. При этом следует отметить, что в результате внедрения нормативных документов на уровне областных государственных учреждений здравоохранения, требующих сбора сведений об источнике заражения в очаге туберкулёза, существенно меньше стало случаев, когда таковые сведения отсутствуют. Установленный порядок работы позволил получить также характеристику бактериовыделения (Таблица 9) и спектр лекарственной чувствительности в очаге туберкулёза (Таблица 10).

Таблица 9 – Наличие бактериовыделения у больных – источников заражения детей в очаге

Сведения о возбудителе туберкулёза	1 группа, 2012–2013 гг.		2 группа, 2017–2023 гг.		p
	n	%	n	%	
Есть данные	64	61,0	67	82,7	>0,05
Из них:					
МБТ (–)	12	18,8	20	30,0	
МБТ (+)	52	81,2	47	70,0	
Нет данных	41	39,0	14	17,3	>0,05
Всего:	105	100,0	81	100,0	—
Примечание: p – χ^2 Пирсона.					

Таблица 10 – Спектр лекарственной устойчивости у больных – бактериовыделителей, источников заражения детей в очаге туберкулёза

Сведения о лекарственной устойчивости (ЛЧ) МБТ	1 группа, 2012–2013 гг.		2 группа, 2017–2023 гг.		p
	n	%	n	%	
ЛЧ сохранена	14	77,8	12	30,0	< 0,001
Полирезистентность	3	16,7	7	17,5	> 0,05
МЛУ	1	5,5	21	52,5	> 0,05
Всего	18	100,0	40	100,0	—
Примечание: p – χ^2 Пирсона.					

В 1 группе сведения о ЛУ в очаге имелись всего у 18 из 52 бактериовыделителей (34,6 %) больных туберкулёзом взрослых – источников заражения детей, тогда как во 2 группе – у 40 из 47 (85,1 %), что связано с внедрением внутренних нормативных документов, как было отмечено выше. Среди больных ТБ – источников заражения детей – в 2017–2023 гг. стала значительно чаще выявляться МЛУ по сравнению с периодом 2012–2013 гг. Кроме того, в период 2017–2023 гг. внедрены в работу бактериологических лабораторий молекулярно-генетические методы. Из 20 больных с отсутствием бактериовыделения устойчивость к рифампицину с помощью молекулярно-генетических методов была выявлена у 8 человек.

Чаще ТБ у детей был диагностирован сразу при выявлении заболевания у взрослого или в ближайшие полгода после обнаружения контакта.

Сроки инфицирования детей в очагах туберкулёзной инфекции практически совпадают с выявлением контакта с взрослым пациентом. Так, у 37 детей (24,7 %) 1 группы и у 39 детей (27,5 %) 2 группы заболевание совпало с первичным инфицированием МБТ, а у 29 (19,3 %) и 27 (19,0 %) детей соответственно давность инфицирования была 1 год. Отмечены случаи в той и другой группе, когда инфицирование детей было выявлено на 2 и более года раньше, чем обнаружение контакта. Отчасти это указывает на несвоевременность выявления заболевания у взрослых.

Большая часть детей первой группы обследована с помощью туберкулинодиагностики, в период с 2010 года внедрение Диаскинтеста в противотуберкулёзной службе только началось. Во второй группе дети были обследованы с помощью двух методов иммунодиагностики – туберкулиновой пробы Манту и Диаскинтеста.

Сведения о результатах туберкулинодиагностики представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Сведения о результатах туберкулиновых проб Манту у больных туберкулёзом детей

Результаты пробы Манту	1 группа, 2012–2013 гг.		2 группа, 2017–2023 гг.		p
	n = 150	%	n = 142	%	
Отрицательный результат	9	6,0	7	4,9	> 0,05
Положительный результат	102	68,0	112	78,9	> 0,05
Гиперергическая проба	39	26,0	23	16,2	< 0,05
Средний размер папулы	13,9 ± 0,3		13,3 ± 0,3		>0 ,05*
Примечание: p – χ^2 Пирсона, * – t-критерий Стьюдента.					

У 4 из 9 детей первой группы, имевших отрицательную реакцию на туберкулин на момент поступления, сопутствующим заболеванием была ВИЧ-инфекция 3 и 4 стадии, без антиретровирусной терапии (АРТ) на момент поступления в стационар, трое были в возрасте до 2 лет и имели тяжелые клинические формы ТБ (отрицательная анергия). Один ребенок с отрицательным результатом пробы Манту в возрасте 10 лет имел туберкулёзный плеврит, подтвержденный гистологически. У одного пациента был положительный результат Диаскинтеста при отрицательной пробе Манту.

Во второй группе прослеживалась аналогичная тенденция – среди 7 больных ТБ с отрицательным результатом проб Манту четверо были в возрасте до 2 лет с тяжелыми формами ТБ, в том числе один с ТБ, развившимся в результате вертикального пути передачи от матери. Трое старших детей имели положительные результаты Диаскинтеста при отрицательных туберкулиновых пробах.

Удельный вес детей с гиперергической реакцией на туберкулин во второй группе ниже, при этом значимых различий по среднему размеру папулы при пробе Манту в двух группах не выявлено.

Во второй группе Диаскинтест при поступлении в стационар проведен всем детям, из них 72 ребенка (50,7 %) имели гиперергическую реакцию, а 12 (8,4 %) – отрицательную. У 10 пациентов с отрицательными результатами Диаскинтеста

проба Манту была положительная, у 2 – отрицательная (1 ребенок с врожденным ТБ, 1 – раннего возраста из тесного семейного контакта). Двое детей с отрицательным результатом Диаскинтеста имели сопутствующую ВИЧ-инфекцию. Средний размер папулы на Диаскинтест у детей 2 группы составил $(16,1 \pm 0,4)$ мм. Величина папулы при Диаскинтесте у больных ТБ детей существенно больше, чем при пробе Манту, больше выявляется гиперергических реакций ($p < 0,05$).

Рассмотрим профилактические мероприятия, проводимые у детей обеих групп до развития заболевания ТБ.

Вакцинировано против туберкулёза было 137 (91,3 %) детей в 1 группе и 123 (86,6 %) – во 2 группе. Соответственно не имели прививок БЦЖ 11 (7,3 %) и 16 (11,3 %) пациентов, сведений о вакцинации БЦЖ не было и знака после БЦЖ не было у 2 (1,4 %) и 3 (2,1 %). Ревакцинация БЦЖ проведена была у 4 (2,6 %) детей 1 группы и 6 (4,2 %) 2 группы. Невакцинированные БЦЖ заболевшие дети были в основном возрасте от 0 до 3 лет (10 человек – 62,5 %) во 2 группе. В 1 группе невакцинированные дети были разного возраста (от 0 до 12 лет). Можно предположить, что это было связано с усилением антипрививочного движения после появления COVID-19, увеличившего количество отказов от вакцинации.

Ранее состояли под диспансерным наблюдением по контакту (IVA группа) 72 ребенка из 1 группы и 62 ребенка из 2 группы. Часть детей была выявлена одновременно с взрослым пациентом в очаге, поэтому они не наблюдались ранее. По VIA группе диспансерного учета с латентной туберкулёзной инфекцией наблюдались 27 и 13 детей соответственно. Сведения о превентивном лечении пациентов представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Превентивное лечение в группах риска у заболевших туберкулёзом детей

Группа ДН	1 группа, 2012–2013 гг.					2 группа, 2017–2023 гг.				
	всего n = 85	получали ХП		контролируемая ХП		всего n = 89	получали ХП		контролируемая ХП	
		n = 41	%	n = 15	%		n = 53	%	n = 7	%
IVA	72	33	45,8	12	16,7	62	39	62,9	5	12,8
VI A	13	8	61,5	3	23,0	27	14	51,9	2	7,4
Всего	85	41	48,2	15	17,7	89	53	59,6	7	7,9
Примечания: $p > 0,05$, χ^2 Пирсона; ХП – химиопрофилактика.										

Видно, что факторами, способствующими развитию заболевания ТБ, были низкий охват превентивным лечением и отсутствие контроля приема противотуберкулёзных препаратов.

Социальные факторы, способствовавшие отсутствию профилактического лечения, представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Социальный статус семей в зависимости от проведения превентивного лечения

Состав семьи	ХП проводили		ХП не проводили		p
	n = 94	%	n = 80	%	
Социально неблагополучная семья	52	55,3	54	67,5	> 0,05
Отсутствие работы	60	63,8	57	71,3	> 0,05
Алкоголизм членов семьи	31	33,0	35	43,8	> 0,05
Наркотическая зависимость членов семьи	4	4,3	5	6,3	> 0,05
Уклонение от медицинского наблюдения	13	13,8	36	45,0	< 0,05
Примечание: p – χ^2 Пирсона.					

Имело место уклонение от медицинского наблюдения среди тех детей, кому не была проведена химиопрофилактика. Социальный статус семей был неблагоприятный у большинства детей, как видно из Таблицы 13, в обеих

группах. Следовательно, логично предположить, что проведение профилактического лечения могло быть нерегулярным, что не позволило предотвратить развитие заболевания.

Одним из факторов, способствующих приверженности к лечению, является отсутствие побочных эффектов лечения. Определение генетического полиморфизма *NAT2* проведено 102 детям. 18 детей были с активным туберкулёзом и получали стационарное лечение, 58 детей с латентной туберкулёзной инфекцией, 36 – с метатуберкулёзными изменениями получали лечение в условиях санатория. По результатам определения гена *NAT2* 51 ребенок (50,0 %) были медленными ацетиляторами изониазида, 37 детей (36,3 %) – промежуточными и 14 детей (13,7 %) – быстрыми. Видно, что среди детей преобладали медленные и промежуточные ацетиляторы изониазида – 86,3 %. Возможно ожидать токсических реакций у медленных инактиваторов изониазида, эти данные отражены в разделах 3.3. и 3.4.

Таким образом, в условиях эпидемиологического неблагополучия наибольшее количество детей, больных ТБ, проживает в крупных городах, половину заболевших составляют дети дошкольного возраста, треть – дети до 3 лет. Сведения о больных ТБ взрослых – источниках заражения – указывают, что чаще дети заражались от матери или от нескольких близких родственников (мать, отец, дедушка, бабушка). За период с 2012–2013 гг. до 2017–2023 гг. среди взрослых – источников заражения детей – существенно увеличился удельный вес больных с МЛУ-ТБ.

Установлена тенденция к улучшению социального статуса семей у детей 2 группы, что проявилось в снижении доли детей из известного контакта, поскольку контакты с больными ТБ чаще выявлялись в социально неблагополучных семьях. Развитию ТБ у детей обеих групп способствовали дефекты профилактических мероприятий: отсутствие вакцинации БЦЖ, недостаточный охват превентивным лечением. Среди детей преобладают медленные и промежуточные ацетиляторы изониазида.

Результаты туберкулинодиагностики показывают, что инфицирование детей

происходило одновременно с выявлением ТБ у взрослого, хотя в некоторых случаях инфицирование в течение 2 лет и более наблюдалось раньше, что не исключает несвоевременность выявления ТБ у источника заражения.

3.3 Профилактика туберкулёза у детей в санаторных и амбулаторных условиях

В предыдущем разделе были рассмотрены факторы, способствующие развитию ТБ – это социальное неблагополучие семьи, алкоголизм и наркотическая зависимость родителей детей, отсутствие профилактического лечения или неконтролируемое проведение химиопрофилактики. В нашем исследовании среди больных ТБ детей из социально-неблагополучных семей было 45,1 %, из семей, где родители страдают алкоголизмом – 28,2 %, наркотической зависимостью – 6,3 %. Удельный вес детей, имеющих контакт с больными ТБ, в неблагополучных семьях достигал 80,0 % среди заболевших. За период с 2012–2013 гг. по 2017–2023 гг. доля детей из очагов с больными МЛУ-ТБ увеличилась с 5,5 % до 52,5 %. Среди заболевших ТБ детей не получали профилактическое лечение 51,8 % – 40,4 % (в 1 и 2 группе обследованных детей соответственно).

На фоне дефицита туберкулёзных коек для взрослого населения, низкой приверженности к проведению противотуберкулёзной химиотерапии социально-дезадаптированных лиц, в том числе страдающих алкогольной зависимостью, проблема изоляции детей из таких очагов и проведения им профилактических мероприятий становится особо актуальной.

Одним из важных факторов, способствующих приверженности к лечению, является хорошая переносимость противотуберкулёзных препаратов. Поскольку в схемах профилактического лечения в большинстве ситуаций используется изониазид, важно учитывать скорость инактивации (ацетилирования) этого препарата в организме, поскольку медленные ацетиляторы имеют более высокий риск побочных токсических реакций на фоне лечения.

В 2018 году Министерством здравоохранения Иркутской области было принято решение о реорганизации Слюдянского дома ребенка в детский противотуберкулёзный санаторий. Детский противотуберкулёзный санаторий стал филиалом ГБУЗ ОДТБ.

За период с момента открытия санатория, с 2018 по 2023 годы в санатории было пролечено 1 007 детей. Из групп риска было 919 детей, из них наблюдались по контакту с больными туберкулёзом в IV А группе диспансерного наблюдения – 419 детей, в VI А группе с ЛТИ – 224 ребенка, в VI Б группе с впервые выявленными метатуберкулёзными изменениями – 276 детей. Из III группы диспансерного наблюдения было 16 детей. С активным ТБ без бактериовыделения в фазе продолжения лечения в санатории прошли реабилитацию 72 ребенка.

Комплексное обследование и лечение детей проводили с учетом действующих клинических рекомендаций «Туберкулёз у детей» 2020, 2022 гг. и «Латентная туберкулёзная инфекция у детей», 2016 г. Все дети были обследованы с помощью общеклинических и биохимических лабораторных методов исследования, туберкулинодиагностики (до 7 лет) и Диаскинтеста (все возрастные группы диспансерного наблюдения), рентгенографии грудной клетки при отрицательном и сомнительном Диаскинтесте, МСКТ органов грудной клетки при положительном Диаскинтесте и по показаниям. Кратность проведения Диаскинтеста составляла 6 месяцев, при необходимости уточнения тактики Диаскинтест повторяли через 3 месяца.

Клиническая структура детей, проходивших профилактическое лечение в санатории, представлена на Рисунке 21.

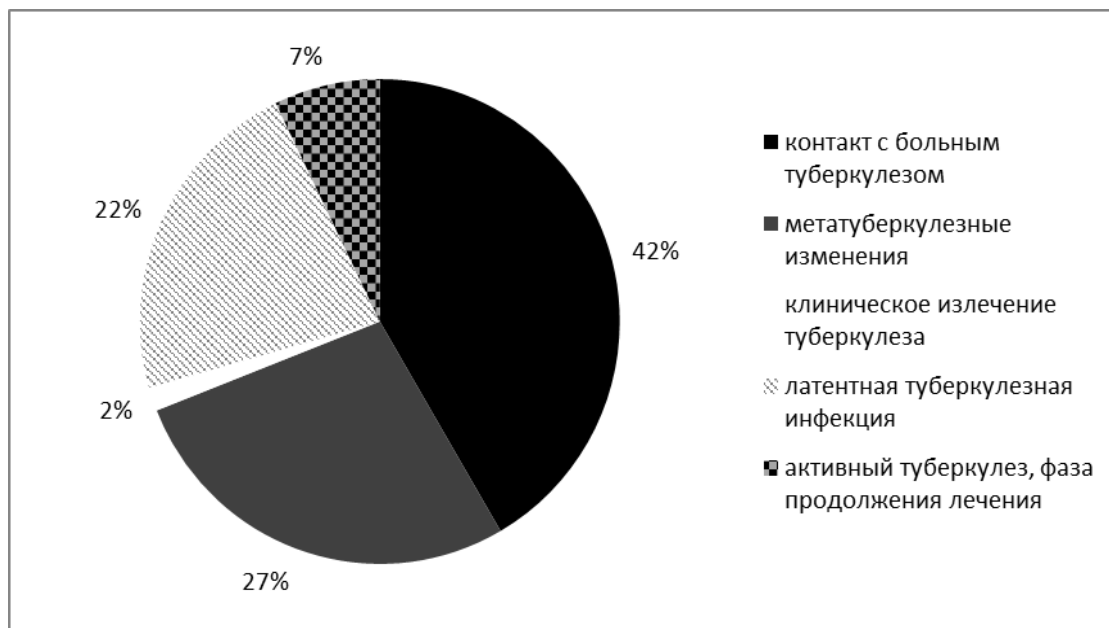


Рисунок 21 – Клиническая структура детей, проходивших профилактическое лечение в санатории в 2018–2023 гг.

В санатории с лечебными целями используются особенности климата Прибайкалья - континентального, но значительно смягченного влиянием Байкала. Для климата местности характерна холодная зима (средняя температура января – 16 °С) и умеренно теплое лето – средняя температура июля 15 °С. Число часов солнечного сияния – 2 583 в год. Воздух отличается высокой степенью ионизации, оказывающей благоприятное влияние на деятельность органов кровообращения, дыхания и нервной системы.

В санатории, наряду с противотуберкулезной терапией, детям, по показаниям, назначали физиотерапевтические процедуры: лекарственный электрофорез, чрескожное лазерное облучение, аэрозольтерапия, ультравысокочастотная терапия, тубус-кварц, сантиметроволновая терапия, амплипульс, Дарсонваль, а также массаж и лечебная физкультура. Тренирующим оздоровительным методом лечения являлся терренкур.

Обучение детей по школьной программе позволяло провести курс лечения в полном объеме и изолировать ребенка из очага.

Для оценки эффективности профилактического лечения были

сформированы 2 группы детей. Группу С (санаторное) составили 156 человек, получивших санаторное лечение, из них 44 – с ЛТИ (28,2 %), 44 – с метатуберкулёзными изменениями (28,2 %), 68 – из контакта (43,6 %). В группу А (амбулаторное) включены 54 ребенка, получавших неконтролируемое амбулаторное лечение: 32 – с ЛТИ (59,3 %), 8 – с метатуберкулёзными изменениями (14,8 %), 14 – из контакта с больным туберкулёзом (25,9 %).

Профилактическое лечение детям проводили в зависимости от размеров папулы на Диаскинтест и наличия дополнительных факторов риска (эпидемиологических, медицинских, социальных), срок лечения составлял 3 или 6 месяцев, что регламентировано клиническими рекомендациями, действующими в данный период времени «Латентная туберкулёзная инфекция у детей», 2016 г. Для профилактического лечения были использованы препараты изониазид в сочетании с пиразиномидом или этамбутолом или рифампицином.

Множественная лекарственная устойчивость у больных ТБ в очагах была у 38 из 68 контактных детей в группе С (55,9 %) и у 8 из 14 контактных детей в группе А (57,1 %). В этих случаях были использованы комбинации из 2 препаратов, к которым сохранена чувствительность (пиразиномид + этамбутол) или повышенные дозы изониазида для преодоления лекарственной устойчивости – 15 мг/кг в сочетании с пиразиномидом или протионамидом по решению врачебной комиссии.

В группе С 38 детей из очагов с МЛУ распределились следующим образом: 8 человек получали пиразиномид + этамбутол в весовых дозировках, 12 – изониазид 15 мг/кг массы тела в сутки + протионамид, 18 – изониазид 15 мг/кг массы тела в сутки + пиразиномид. В группе А было 8 детей из очагов с МЛУ, из них двое принимали пиразиномид + этамбутол, остальные – изониазид 15 мг/кг массы тела в сутки + пиразиномид. Переносимость профилактического лечения у этих детей была удовлетворительной.

Проведено исследование полиморфизма гена NAT2 84 детям из группы С. Медленных ацетиляторов было 41, промежуточных – 33, быстрых – 10. Побочные реакции в виде токсического поражения печени были у 4 (4,8%) детей,

получавших изониазид в сочетании с пипразинамидом, это были медленные и промежуточные ацетиляторы изониазида. Замена изониазида на другой препарат у 2 детей, снижение дозы изониазида до 5 мг/кг у 2 детей на фоне гепатопротекторов позволили провести курс профилактического лечения в полном объеме.

Динамика чувствительности к Диаскинтесту у детей на фоне профилактического лечения представлена в Таблице 14.

Таблица 14 – Динамика чувствительности к Диаскинтесту у детей, получивших профилактическое лечение в санатории и амбулаторно

Результат Диаскинтеста	Пролечено в санатории, n = 156, группа С				Пролечено амбулаторно, n = 54, группа А			
	до лечения		через 6 мес. после начала лечения		до лечения		через 6 мес. после начала лечения	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Гиперергический	52	33,3*	20	12,8*	22	40,7	18	33,3
Положительный нормэргический	84	53,8*	60	38,5*	24	44,4*	34	62,9*
Сомнительный	—	—	40	25,7	2	3,8	2	3,8
Отрицательный	20	12,9	36	23,0	6	11,1	—	—
Средний размер папулы	14,9 ± 0,26**		8,3 ± 0,45**		11,8 ± 0,4**		13,2 ± 0,4**	
Примечание: * – p < 0,01, χ^2 Пирсона, ** – p < 0,05, t-критерий Стьюдента.								

Сравнение удельного веса гиперергических и нормергических проб внутри рассматриваемых групп до и через 6 месяцев после начала профилактического лечения (Таблица 14) показало, что количество положительных и, особенно, гиперергических реакций на Диаскинтест снизилось в результате санаторного лечения, тогда как на фоне амбулаторного лечения, напротив, число детей с положительными результатами Диаскинтеста увеличилось, у детей с отрицательными результатами Диаскинтеста (6 человек) через 6 месяцев он стал положительным. Средний размер папулы на Диаскинтест достоверно снизился после проведения контролируемого профилактического лечения у детей в группе

С и достоверно увеличился при амбулаторном лечении ($p < 0,05$). Следовательно, сохраняется риск развития заболевания после неконтролируемого профилактического лечения, поскольку наличие высокой сенсibilизации к МБТ по результатам Диаскинтеста указывает на высокий риск развития заболевания [53].

В Таблице 15 представлены результаты диспансерного наблюдения детей группы С, получивших профилактическое лечение в санатории и группы А, получивших не контролируемое амбулаторное лечение.

Таблица 15 – Эффективность профилактического противотуберкулёзного лечения детей в амбулаторных и санаторных условиях

Диагноз	Пролечено в санатории, n = 156, группа С				Пролечено амбулаторно, n = 54, группа А			
	до лечения		через 12 мес. после начала наблюдения		до лечения		через 12 мес. после начала наблюдения	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Латентная туберкулёзная инфекция (ЛТИ)	44	28,2*	24	15,3*	32	59,3*	18	33,3*
Впервые выявленные метатуберкулёзные изменения	44	28,2*	20	12,8*	8	14,8*	16	29,6*
Контакт с больным туберкулёзом, в т. ч. с ЛТИ	68	43,6	48	30,7	14	25,9	10	18,5
Снятие с диспансерного наблюдения	—	—	64	41,1*	—	—	9	16,7*
Активный туберкулёз	—	—	—	—	—	—	1	1,9
Примечание: * – $p < 0,01, \chi^2$.								

Из Таблицы 15 видно, что проведенное эффективное профилактическое лечение в санаторных условиях позволило достичь снижения чувствительности к Диаскинтесту и через год снять детей с диспансерного учета. Более половины детей с метатуберкулёзными изменениями были сняты с диспансерного учета у

фтизиатра через 12 месяцев от момента начала профилактического лечения в санатории, тогда как после амбулаторного лечения, напротив, у 8 детей с латентной туберкулёзной инфекцией при МСКТ-контроле появились кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах. Один ребенок, наблюдавшийся ранее по контакту, заболел ТБ, а сняты с диспансерного учета были всего 16,7 % детей, остальные продолжали находиться под наблюдением фтизиатра с нарастающей реакцией на Диаскинтест.

На основании разработанной нами ранее имитационной модели эпидемиологического туберкулёзного процесса на контролируемое санаторное лечение в приоритетном порядке должны направляться дети из семей с низкой приверженностью к лечебным мероприятиям и дети из очагов туберкулёзной инфекции.

В Иркутской области этот принцип использовался при заполнении санатория. На первоначальном этапе, после открытия санатория, в ряде случаев приходилось сталкиваться с безинициативностью участковых фтизиатров, а также с отдаленностью проживания от районных больниц детей из неблагополучных семей, имеющих контакт с больными туберкулёзом. В связи с этим руководством ГБУЗ ОДТБ и главными внештатными специалистами министерства здравоохранения региона – фтизиатром и детским фтизиатром – проводилась организационная работа, способствующая направлению детей на профилактическое лечение. Эта деятельность включала в себя рассылку информационных писем главным врачам медицинских организаций Иркутской области, постоянную телефонную связь с участковыми фтизиатрами, видеоселекторные совещания министерства здравоохранения с педиатрами, фтизиатрами районных больниц, а также включение сведений о количестве направленных в санаторий детей, в том числе из очагов с МЛУ, в годовые отчеты детской фтизиатрической службы. Министерством здравоохранения даются поручения главным врачам по организации изоляции детей из очагов, в первую очередь с МЛУ/ШЛУ, из социально неблагополучных семей. Детям из отдаленных территорий и из социально неблагополучных семей необходимые для

поступления в санаторий лабораторные исследования проводятся непосредственно при госпитализации. В период до получения результатов обследования дети изолируются от основного коллектива.

Анализ эпидемиологических показателей (раздел 3.1.) свидетельствует о высокой эффективности проводимых организационных мероприятий по дифференцированному отбору детей на санаторное лечение – заболеваемость ТБ детей с 2019 по 2023 гг. снизилась с 7,4 до 3,9 на 100 000 детского населения. В этот период также значительно уменьшилась заболеваемость детей из очагов туберкулёза с 421,4 до 80,7 на 100 000 контактных. Всего за период с 2018 по 2023 гг. в санатории и в противотуберкулёзном стационаре контролируемое профилактическое лечение по эпидемиологическим, социальным и медицинским показаниям получили 1 200 детей из групп риска.

Можно заключить, что дифференцированный отбор детей на санаторное лечение с учетом факторов риска – контакта, в том числе с больными с МЛУ-ТБ, социального неблагополучия семей, позволили направить профилактические мероприятия именно на те группы детей, которые формируют показатель заболеваемости в регионе. В результате достигнуто снижение заболеваемости ТБ детей с 2019 по 2023 гг. в 1,9 раза, а из очагов туберкулёзной инфекции – в 5,2 раза.

3.4 Клинические проявления и эффективность лечения туберкулёза у детей

Рассмотрены клинические проявления у пациентов, проходивших стационарное лечение в ОДТБ. В стационаре дети находились на протяжении основного курса химиотерапии. Детей, получавших лечение в 2012–2013 гг. было 150 (1 группа), в 2017–2023 гг. – 142 человека (2 группа).

Детей с ТБ органов дыхания было 145 в 1 группе и 139 во 2 группе. Клиническая структура впервые выявленного ТБ у детей характеризовалась преобладанием туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов (Таблица 16).

Снижение доли детей с туберкулёзом внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) и увеличение – с первичным туберкулёзным комплексом (ПТК) связано с внедрением в работу Диаскинтеста и МСКТ. Высокая разрешающая возможность метода МСКТ позволяет увидеть мелкие очаги, в частности, первичный аффект, что невозможно было в 2012–2013 гг. при рентгенографии и линейной томографии.

Таблица 16 – Клинические формы туберкулёза у детей

Клиническая форма туберкулёза	1 группа, 2012–2013 гг. n = 150		2 группа, 2015–2017 гг. n = 142		p
	n	%	n	%	
Очаговый	—	—	5/1	3,6	—
Инфильтративный	2	1,3	7	4,9	< 0,05
Диссеминированный	6/6	4,0	6/4	4,2	> 0,05
Туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов	122/2	81,3	94/12	66,1	< 0,05
Первичный туберкулёзный комплекс	10/1	6,7	21/5	14,9	< 0,05
Туберкулема	—	—	2	1,4	—
Плеврит	5	3,35	4	2,8	> 0,05
Внелегочный туберкулёз	5	3,35	3	2,1	> 0,05
Всего:	150	100,0	142	100,0	—
Примечание: p – критерий χ^2 , через знак «/» – из них сочетанные локализации.					

В 2017–2023 гг. увеличилась доля инфильтративного ТБ. Односторонний процесс был у 58,7 % детей 1 группы и у 61,3 % 2 группы, двусторонний – у 41,3 % и у 38,7 % соответственно ($p > 0,05$).

Изолированный внелегочный ТБ представлен единичными случаями. В 1 группе у одного ребенка был ТБ костно-суставной системы, по 2 пациента имели ТБ периферических узлов и туберкулёзный менингоэнцефалит (1 ребенок – менингоэнцефалит в сочетании с туберкулёзом внутригрудных лимфатических узлов). Во 2 группе по одному ребенку было с ТБ мочевой системы, периферических лимфатических узлов и менингоэнцефалитом (в сочетании с

первичным туберкулёзным комплексом). Удельный вес внелегочных форм ТБ в группах не различался.

Множественные локализации были у 10 (6,7 %) детей в 1 группе и у 18 (12,7 %) – во 2 группе ($p > 0,05$, χ^2). Прослеживается тенденция к росту удельного веса детей с сочетанными локализациями. Проанализирована структура этих локализаций: в 1 группе из 10 пациентов у 1 было три локализации ТБ (генерализация процесса), а у 9 – две локализации.

В то же время структура сочетанного и полиорганного ТБ во 2 группе совершенно иная. У 12 детей – по две локализации, у 2 – по три, у 3 – по четыре и у одного ребенка (заразившегося ТБ вертикальным путем) пять локализаций, т. е. генерализованные формы ТБ были у 6 детей ($p = 0,06$ согласно точному критерию Фишера по сравнению с 1 группой).

Внелегочными локализациями были: костно-суставной туберкулёз, плеврит, туберкулёзный перикардит, туберкулёз печени, селезенки, внутрибрюшных лимфатических узлов, периферических лимфатических узлов, туберкулёзный менингоэнцефалит.

Причина полиорганного ТБ была различной у детей в разные периоды наблюдения. Так, в 1 группе 7 из 10 страдали также ВИЧ-инфекцией (4 А стадия – у одного ребенка, 4 Б – у пяти и 4 В у одного), остальные имели множественный семейный контакт. То есть в 1 группе основной причиной распространенного ТБ была ВИЧ-инфекция. В то же время во 2 группе из 18 только у 4 детей была ВИЧ-инфекция ($p < 0,05$, точный критерий Фишера). У остальных детей неблагоприятное течение ТБ было связано с поздним выявлением по контакту и, как уже было показано, один ребенок родился от матери с ВИЧ-инфекцией и ТБ, заражение произошло внутриутробно, однако, ВИЧ-инфекция у него не реализовалась, так как была проведена полноценная 3-этапная профилактика.

Осложненные формы ТБ встречались у 27 детей (18,0 %) 1 группы и у 7 детей (4,9 %) 2 группы ($p < 0,001$, критерий χ^2).

Наиболее частыми осложнениями были бронхолегочное поражение, бронхогенные отсевы и ателектаз. Такие осложнения, как свищ, натечный

абсцесс, имели место при внелегочных формах ТБ.

ВИЧ-инфекция не способствовала осложненному течению ТБ. Только у 3 (11,1 %) из 27 детей с осложнениями 1 группы диагностирована ВИЧ-инфекция. Бытовой контакт был у 20 (74,0 %) из 27 детей, 19 детей (70,3 %) были из социально-неблагополучных семей, т. е. осложненному течению туберкулёза в значительной мере способствовали неблагоприятные социальные и эпидемиологические факторы. Влияние возраста на осложненное течение не выявлено. Среди 7 детей 2 группы с осложнениями ТБ был один ребенок с ВИЧ-инфекцией (14,3 %), социально-эпидемиологические факторы были аналогичны таковым у детей в 1 группе.

Клинические проявления симптомов туберкулёзной интоксикации у большинства детей обеих групп были умеренно выражены (Таблица 17).

Таблица 17 – Клинические симптомы у больных туберкулёзом детей

Симптоматика	1 группа, 2012–2013гг.		2 группа, 2017–2023 гг.		p
	n = 150	%	n = 142	%	
Удовлетворительное состояние	129	86,0	127	89,4	> 0,05
Состояние средней тяжести	18	12,0	11	7,7	> 0,05
Тяжелое состояние	3	2,0	4	2,8	> 0,05
Дефицит массы тела	94	62,7	88	62,0	> 0,05
Снижение тургора тканей	60	39,3	70	49,3	> 0,05
Периферическая лимфаденопатия	126	84,0	139	97,9	< 0,001
Примечание: p – критерий χ^2 .					

Тяжесть состояния у детей 1 группы была обусловлена проявлениями интоксикации – 21 ребенок со среднетяжелым и тяжелым состоянием, дыхательной недостаточностью – 7 человек (33,3 %) и неврологической симптоматикой - 1 ребенок с туберкулёзным менингоэнцефалитом (4,8 %). Среди этих детей 17 человек (80,9 %) имели осложненное течение процесса, 6 (28,6 %) – двусторонний распространенный туберкулёзный процесс, 6 (28,6 %) –

множественные локализации.

Состояние средней и тяжелой степени тяжести было у 15 детей 2 группы за счет интоксикационного синдрома, у 3 (20,0 %) из них имелись признаки дыхательной недостаточности и у одного – неврологическая симптоматика. Множественные локализации ТБ были у 9 из 15, двусторонний ТБ легких – у 7, осложненный ТБ – у 2.

Характеристика фазы туберкулёзного процесса представлена в Таблице 18.

Таблица 18 – Фаза туберкулёзного процесса у детей при выявлении

Фаза процесса	1 группа, 2012–2013гг.		2 группа, 2017–2023 гг.		p
	n	%	n	%	
Инфильтрации	64	45,1	45	32,8	< 0,05
Распада	1	0,7	1	0,7	> 0,05
Распада и обсеменения	1	0,7	3	2,2	> 0,05
Рассасывания и уплотнения	45	31,7	35	25,5	> 0,05
Уплотнения	4	2,8	3	2,2	> 0,05
Уплотнения и кальцинации	27	19,0	50	36,6	< 0,001
Всего:	142	100,0	137	100,0	—
Примечание: p – критерий χ^2 .					

Обращает внимание, что во 2 группе стало выявляться больше детей с туберкулёзным процессом в фазе уплотнения и начинающейся кальцинации. Этот факт можно объяснить активным использованием МСКТ в 2017–2023 гг., что позволило выявить ТБ в фазе обратного развития у детей по результатам положительных и гиперергических реакций на Диаскинтест. Появилась тенденция к уменьшению доли инфильтративных процессов, что, наиболее вероятно, также связано с применением МСКТ и получением более точной сканологической характеристики изменений в легких и внутригрудных лимфатических узлах.

Топическая диагностика ТБ внутригрудных лимфатических узлов представлена в Таблице 19. В результате внедрения МСКТ появилась

возможность выявить все группы лимфатических узлов, пораженные туберкулёзом.

Таблица 19 – Характеристика пораженных туберкулёзом групп внутригрудных лимфатических узлов

Группы пораженных лимфатических узлов	1 группа, 2012–2013гг.		2 группа, 2017–2023 гг.		p
	n	%	n	%	
Паратрахеальные	36	28,1	34	37,4	> 0,05
Бронхо-пульмональные	114	89,1	79	86,8	> 0,05
Бифуркационные	11	8,6	40	44,0	< 0,001
Трахеобронхиальные	29	22,6	5	5,5	< 0,001
Парааортальные	—	—	10	11,0	—
Всего*:	128	100,0	91	100,0	—

Примечание: p – критерий χ^2 , * – в Таблице представлены сведения о пациентах с ТВГЛУ.

Как и следовало ожидать, МСКТ позволяет визуализировать бифуркационные группы внутригрудных лимфатических узлов, выявлять лимфатические узлы парааортальной группы и различать их с кальцинированным редуцированным Боталловым протоком.

Данные микробиологических исследований представлены в Таблице 20.

Количество положительных результатов при исследовании мокроты методом посева в 1 группе низкое (1,3 %). С 2015 года в ОДТБ внедрены методы микробиологической диагностики с использованием автоматизированной системы Bactec MGIT 960, а также молекулярно-генетические исследования. При невозможности собрать мокроту у детей собирали промывные воды желудка. Все это, а также повышение качества лабораторных исследований, позволило у 15 из 142 (10,6 %) детей идентифицировать возбудителя (p < 0,001, точный критерий Фишера).

Таблица 20 – Результаты микробиологических исследований у детей, больных туберкулёзом

Метод исследования	1 группа, 2012–2013гг., n = 150			2 группа, 2017–2023 гг., n = 142		
	выполнено исследований	положительный результат		выполнено исследований	положительный результат	
		n	%		n	%
Люминесцентная микроскопия	135	0	—	142	2	1,4
Посев на плотные питательные среды	125	1	0,8	142	12	8,4
Посев на жидкие питательные среды (Bactec)	1	1	100,0	142	15	1,6
Молекулярно- генетические методы (GeneXpert)	0	0	—	142	15	10,6
Всего *	—	2	1,3	—	15	10,6
Примечание: *p < 0,001, согласно критерию Фишера.						

Результаты определения лекарственной чувствительности к противотуберкулёзным препаратам у 15 детей:

- лекарственно-чувствительные МБТ – 9;
- полирезистентность – 4;
- МЛУ – 2.

В 2012–2013 гг. у 1 ребенка была выявлена полирезистентность, у другого ребенка МБТ, выделенные из мокроты, были чувствительны к противотуберкулёзным препаратам.

Госпитализированные в туберкулёзный стационар дети имели, помимо ТБ, разнообразную сопутствующую патологию. В ОДТБ дети в плановом и экстренном порядке консультируются узкими специалистами. В Таблице 21 представлены наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания у детей.

Таблица 21 – Сопутствующие заболевания у детей, находящихся на лечении в туберкулёзном стационаре

Сопутствующая соматическая патология	1 группа, 2012–2013гг.		2 группа, 2017–2023 гг.		p
	n = 150	%	n = 142	%	
Анемия железодефицитная	37	24,3	25	17,6	> 0,05
Кариес	27	18,0	105	73,9	< 0,001
Атопический дерматит	50	33,3	17	12,0	> 0,05
Бронхиальная астма	2	1,3	2	1,4	> 0,05
Резидуальная (перинатальная) энцефалопатия	78	52,0	62	43,7	> 0,05
Сахарный диабет	2	1,3	—	—	—
Хронические заболевания ЛОР-органов	46	30,7	27	19,0	< 0,05
Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)	141	94,0	114	80,3	< 0,001
ВИЧ-инфекция	18	12,0	10	7,0	> 0,05
Ревматоидный артрит	—	—	1	0,7	—
Прочие	107	71,3	64	45,1	< 0,001
Примечание: p – критерий χ^2 .					

Необходимо отметить, что существенная доля заболеваний была диагностирована при обследовании в ОДТБ впервые. До госпитализации часто болеющих детей (ОРВИ 4 и более раз в году) было 15 (10,0 %) в 1 группе и столько же (15 – 10,6 %) – во 2 группе. Выявлены отличия в структуре сопутствующих заболеваний: во 2 группе стало меньше детей с железодефицитными анемиями, атопическим дерматитом, патологией ЛОР-органов, ОРВИ и прочих. В то же время значительно выросла доля детей, страдающих кариесом. Можно допустить, что, как было показано выше, социальный статус больных туберкулёзом детей во 2 группе стал более благоприятным, и с этим связано большее внимание родителей к здоровью своих детей.

Несколько уменьшилось количество детей с ВИЧ-инфекцией во 2 группе, этот факт явился следствием внедрения 3-этапной профилактики передачи

ВИЧ-инфекции от матери новорожденному, массовой противотуберкулёзной вакцинации детей из перинатального контакта [162]. В то же время, ВИЧ-инфекция значительно утяжеляет течение ТБ. Объединив детей с сопутствующей ВИЧ-инфекцией из обеих групп, провели сравнение клинических проявлений изолированного туберкулёза (264 пациента) и сочетанного с ВИЧ-инфекцией (28 пациентов).

Характеристика возрастной структуры представлена на Рисунке 22. Средний возраст детей в двух группах – ТБ + ВИЧ-инфекция и ТБ без ВИЧ-инфекции – составил $(5,5 \pm 0,7)$ года и $(6,07 \pm 0,25)$ года ($p > 0,05$, t-критерий Стьюдента).

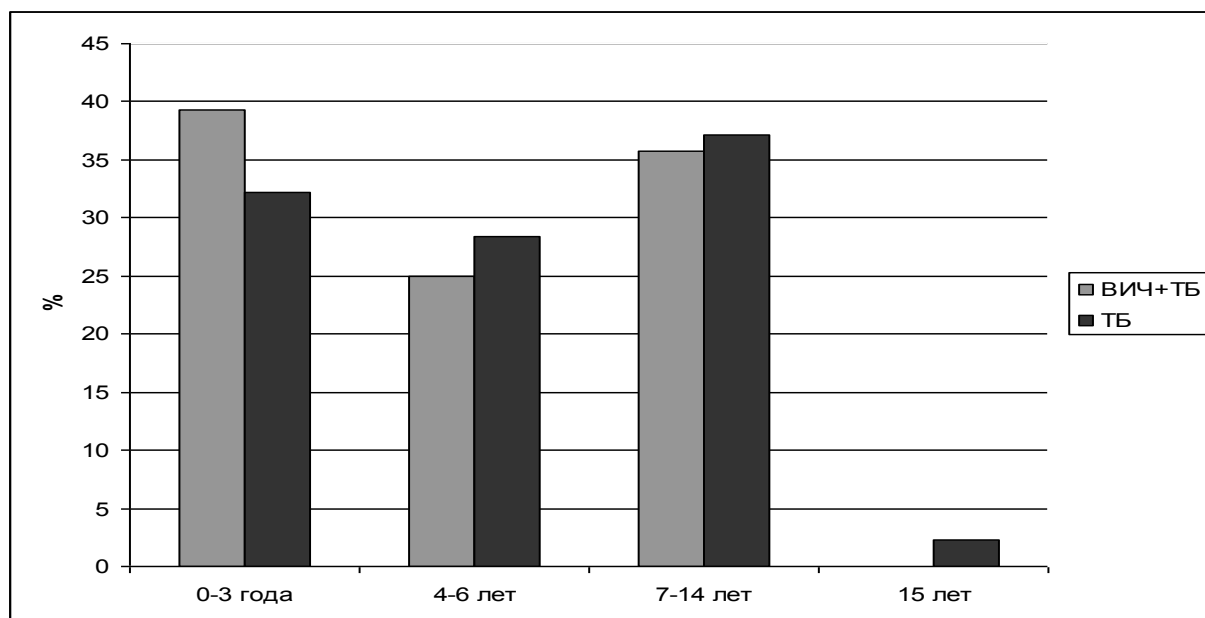


Рисунок 22 – Возрастная структура детей с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией и с туберкулёзом без ВИЧ-инфекции

Прослеживается тенденция к преобладанию детей младшего возраста с сочетанной патологией (с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией), а среди подростков сочетанной инфекции не выявлено. На момент установления диагноза туберкулёза с 3 стадией ВИЧ-инфекции был 1 ребенок (3,6 %), с 4А – 9 (32,1 %), 4Б – 16 (57,1 %), 4В – 2 (7,2 %).

Клиническая структура ТБ в сравниваемых группах представлена в Таблице 22.

Таблица 22 – Клинические формы туберкулёза у детей с туберкулёзом и туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией

Клиническая форма туберкулёза	ТБ + ВИЧ-инфекция		ТБ		p
	n = 28	%	n = 264	%	
Очаговый	—	—	5/1	1,9	—
Инфильтративный	—	—	9	3,4	—
Диссеминированный	7/7	25,0	5/3	1,9	< 0,0001**
ТВГЛУ	12/3	42,8	184/6	69,7	0,004*
ПТК	6	21,4	45/6	17,0	> 0,05**
Туберкулема	—	—	2	0,8	—
Плеврит	—	—	9	3,3	—
Туберкулёзный менингоэнцефалит	2/1	7,2	1/1	0,4	< 0,001**
Туберкулёз периферических лимфатических узлов	1	3,6	2	0,8	> 0,05*
Костно-суставной туберкулёз	—	—	1	0,4	—
Туберкулёз мочевой системы	—	—	1	0,4	—

Примечание: p* – критерий χ^2 , p** – точный критерий Фишера, через знак «/» – из них множественные локализации.

Множественные локализации ТБ были у 11 (39,3 %) пациентов с ВИЧ-инфекцией и у 17 (6,4 %) – без ВИЧ-инфекции ($\chi^2 = 31,5$; $p < 0,0001$). Осложненные формы были у 6 (21,4 %) и 31 (11,7 %) соответственно ($p > 0,05$). При сочетании ТБ и ВИЧ-инфекции у детей отмечен больший удельный вес диссеминированных форм туберкулёза, менингоэнцефалита, меньший – ТВГЛУ.

Количество групп пораженных лимфатических узлов у детей обеих групп при ТВГЛУ не различалось: вовлечение в процесс одной группы лимфатических узлов было у 50,0 % 1 группы и 47,0 % 2 группы, двух групп – у 31,0 % и 36,5 %, трех групп – у 18,2 % и 14,9 % соответственно ($p > 0,05$).

Возбудитель ТБ был выявлен в патологическом материале у 3 (10,7 %) детей с ВИЧ-инфекцией и у 14 (5,3 %) детей без ВИЧ-инфекции ($p > 0,05$).

У детей с ВИЧ-инфекцией ТБ чаще обнаружен в фазе инфильтрации (Таблица 23). Это можно объяснить более выраженными клиническими проявлениями у детей с иммунодефицитом и выявлением при обращении с жалобами, а также фтизиатрической настороженностью врачей в отношении этой уязвимой группы и, соответственно, ранним выявлением заболевания.

Таблица 23 – Фаза туберкулёзного процесса у детей с туберкулёзом и туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией

Фаза процесса	Туберкулёз + ВИЧ-инфекция		Туберкулёз		p*
	n = 28	%	n = 253	%	
Инфильтрации	20	71,4	91	36,0	< 0,001
Распада	—	—	2	0,8	—
Распада и обсеменения	—	—	4	1,6	—
Уплотнения	5	17,8	82	32,4	< 0,05
Уплотнения и кальцинации	3	10,8	74	29,2	< 0,01

Примечание: p* – точный критерий Фишера, у 11 детей с туберкулёзом – плеврит, внелегочные локализации, фаза не указана.

Пациентов с ТБ в фазе распада среди ВИЧ-инфицированных не было, тогда как при изолированном туберкулёзе таковых было 6 (2,4 %).

Выраженность симптомов интоксикации у детей 1 и 2 группы представлена в Таблице 24. Критериями степени тяжести состояния были лихорадка, слабость, снижение аппетита, снижение массы тела, изменения в общем анализе крови (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, увеличение скорости оседания эритроцитов).

Таблица 24 – Выраженность симптомов интоксикации у детей с туберкулёзом без ВИЧ-инфекции и туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией

Симптомы	ТБ + ВИЧ-инфекция n = 28		ТБ n = 264		p*
	n = 28	%	n = 264	%	
Тяжелое состояние за счет интоксикации	4	14,3	3	1,2	0,0002
Состояние средней тяжести за счет интоксикации	7	25,0	22	8,3	0,014
Состояние ближе к удовлетворительному	17	60,7	239	90,5	< 0,0001
Дефицит массы тела	23	82,1	159	60,2	0,038
Воспалительные изменения в общем анализе крови	9	32,1	35	13,2	0,017
Примечание: p* – точный критерий Фишера.					

Необходимо отметить, что половина пациентов с ВИЧ-инфекцией получала АРТ до поступления в стационар, остальные дети начали лечение ВИЧ-инфекции в ОДТБ. Каких-либо различий в клинической структуре, лабораторных данных у детей, получавших АРТ до и после госпитализации не выявлено, поскольку терапия была начата незадолго до развития ТБ.

Среднее значение CD4 при поступлении в стационар составило $(0,82 \pm 0,1) \times 10^9$, вирусная нагрузка имела большой разброс значений и составила в среднем $(803\ 703 \pm 340\ 644)$ копии в 1 мкл. Значения вирусной нагрузки не имели статистически значимых различий у детей, получавших АРТ до поступления и не получавших ее ранее. Каких-либо различий в клинической структуре, лабораторных данных у детей, получавших АРТ до и после госпитализации, не выявлено, поскольку терапия была начата незадолго до развития ТБ. К моменту выписки среднее содержание CD4 составило $(0,92 \pm 0,1) \times 10^9$, вирусная нагрузка не определялась у 19 из 28 (67,9 %), среднее значение вирусной нагрузки составило $(77\ 394 \pm 43\ 289)$ копий в 1 мкл.

Лечение ТБ у детей в сравниваемых группах проводили по разным схемам: в период до 2014 года включительно в работе руководствовались режимами химиотерапии, изложенными в приказе Минздрава России 21.03.2021 № 109 «О

совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации», а с 2015 года – приказом Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулёза органов дыхания» и клиническими рекомендациями «Туберкулёз у детей» 2020, 2022.

Режимы химиотерапии назначали детям по результатам тестов на лекарственную чувствительность МБТ, выделенных из патологического материала или, при отсутствии микробиологического подтверждения у ребенка, на основании теста лекарственной чувствительности у источника бактериовыделения в очаге туберкулёзной инфекции. Из очагов с МЛУ был 1 ребенок 1 группы и 29 детей 2 группы. МЛУ МБТ выявлена у двух детей из 2 группы.

Режимы химиотерапии, использованные у детей, представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Режимы химиотерапии, назначенные больным туберкулёзом детям сравниваемых групп в стационаре

Режим химиотерапии (РХТ)	1 группа, 2012–2013 гг.		2 группа, 2017–2023 гг.		p*
	n = 150	%	n = 142	%	
РХТ лекарственно-чувствительного туберкулёза	145	96,7	100	70,4	< 0,0001
РХТ изониазид-резистентного туберкулёза	4	2,7	11	7,8	>0,05
РХТ МЛУ-туберкулёза	1	0,6	31	21,8	< 0,0001
Примечание: p* – точный критерий Фишера.					

Изменение режимов химиотерапии (РХТ) утверждало решение врачебной комиссии.

Причинами изменения режимов были:

- обнаружение бактериовыделения у ребенка с лекарственной устойчивостью;

- выявление МЛУ МБТ культуральным или молекулярно-генетическим методом у ребенка или у взрослого – источника заражения.

Длительность интенсивной фазы лечения лекарственно-чувствительного ТБ составила в 1 группе ($96,7 \pm 2,2$) дня, во 2 группе ($71,7 \pm 1,5$) дня. Длительность терапии у детей 1 группы в интенсивной фазе приходилось продлевать на врачебной комиссии в связи с замедленной клинико-рентгенологической динамикой, поскольку сведения о спектре лекарственной устойчивости в очаге присутствовали не у всех детей, а также имелись дефекты выявления МЛУ у взрослых в период 2012–2013 гг. Применяли препараты в соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез у детей»: изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид.

Побочные реакции были выявлены у 12 человек 1 группы в виде гепатотоксических реакций (9 детей) и аллергических реакций (3 ребенка). Все побочные реакции были купированы на фоне гепатопротекторов – 9 человек, десенсибилизирующей терапии – 3 человека, после коррекции противотуберкулезного лечения.

Побочных реакций у детей во 2 группе было 13, из них гепатотоксических – 10, аллергических – 2, нейротоксическая реакция – 1.

Определение генетического полиморфизма *NAT2* проведено у 18 детей 2 группы. По результатам определения гена *NAT2* 4 детей были быстрыми ацетиляторами изониазида, 4 – промежуточными и 10 – медленными. Гепатотоксические реакции выявлены у 7 из 10 детей – медленных ацетиляторов изониазида. Коррекция лечения у таких детей включала, помимо применения гепатопротекторов, отмену либо снижение дозы изониазида, после чего токсические реакции не возобновлялись.

Фаза продолжения лечения также оказалась более длительной в 1 группе: ($143,0 \pm 3,1$) дня по сравнению с ($121,1 \pm 2,8$) дня во 2 группе. Часть детей по настоянию родителей была переведена на амбулаторный этап лечения. Полностью завершили лечение в стационаре 124 пациента 1 группы и 114 – 2 группы.

Лечение детей 2 группы с МЛУ-ТБ или из очагов с МЛУ осуществлялось с учетом лекарственной устойчивости в эпидемическом очаге или у ребенка. Были назначены режимы химиотерапии в комбинациях из 5 противотуберкулёзных препаратов у 27 детей. 4 пациента получали 4 ПТП (ограниченный процесс, возраст до 3 лет, несогласие родителей на некоторые ПТП). Из 1 группы из эпидемического очага с МЛУ был только один ребенок.

Частота использования различных противотуберкулёзных препаратов была следующей: пиразинамид принимал 31 ребенок (100,0 %), этамбутол – 6 (19,4 %), левофлоксацин – 22 (71,0 %), моксифлоксацин – 7 (22,6 %), амикацин – 8 (25,8 %), капреомицин – 1 (3,2 %), теризидон – 22 (71,0 %), циклосерин – 3 (9,7 %), протионамид – 13 (41,9 %), линезолид – 19 (61,3 %) бемаквилин – 24 (77,4 %). Бемаквилин был разрешен у детей старше 12 лет с 2019 года, а с 2022 года – старше 6 лет.

Режим химиотерапии был утвержден врачебной комиссией. У детей с малыми формами ТБ и хорошей динамикой под действием лечения сроки лечения были сокращены.

Длительность интенсивной фазы лечения составляла 4 месяца у 26 детей (83,9 %), 5 месяцев – у 1 (3,2 %), 8 месяцев у 4 детей (12,9 %). Длительность интенсивной фазы в течение 8 месяцев у данной группы пациентов обусловлена распространенностью процесса в легких, сочетанием туберкулеза с ВИЧ-инфекцией.

В фазе продолжения лечения назначали 4 противотуберкулёзных препарата: пиразинамид – 29 детей (93,6 %), этамбутол – 7 (22,6 %), левофлоксацин – 18 (58,1 %), моксифлоксацин – 8 (25,8 %), теризидон – 17 (54,8 %), протионамид – 20 (64,5 %), линезолид – 12 (38,7 %) бемаквилин – 3 (9,7 %).

Краткосрочные курсы 9 месяцев были у 22 (71 %) детей, что свидетельствует о превалировании ограниченных форм ТБ у детей. Длительность курса лечения 12 месяцев была у 3 (9,7 %) человек. Остальные дети получали лечение 14 месяцев – 2, 16 месяцев – 1, 17 месяцев – 1, 18 месяцев – 2.

Побочные реакции на ПТП были отмечены при назначении капреомицина (у 1 ребенка – нефропатия), теризидона (неврологическое расстройство у 1 ребенка), левофлоксацина (тромбоцитопения у 1 ребенка), протионамида (диспепсия – 1). Реакции купированы после отмены лекарств.

Эффективность лечения у детей сравниваемых групп оценивали прежде всего прекращением бактериовыделения: в 1 группе – у одного ребенка через месяц, что подтверждено посевами. Во 2 группе у всех 15 детей через месяц МБТ в мокроте не выявлялись культуральным методом.

Полости распада были выявлены у 2 детей 1 группы и у 4 детей 2 группы. Закрытие полостей достигнуто у 100,0 % детей обеих групп по окончании интенсивной фазы лечения.

Исходы ТБ у детей, завершивших основной курс химиотерапии показаны в Таблице 26.

Таблица 26 – Исходы туберкулёзного процесса у детей, завершивших основной курс химиотерапии в стационаре

Динамика	1 группа, 2012–2013гг.		2 группа, 2017–2023 гг.		p*
	n = 124	%	n = 114	%	
Рассасывание	59	47,6	31	27,1	< 0,05
Уплотнение и кальцинация	65	52,4	80	70,2	< 0,01
Формирование туберкулемы	—	—	3	2,7	> 0,05
Примечание: p* – точный критерий Фишера.					

Из представленной Таблицы 26 видно, что во 2 группе в целом стало значимо больше исходов в виде уплотнения и кальцинации, тогда как рассасывание формировалось реже, чем в 1 группе. Этот факт позволяет прийти к выводу, что широкое использование МСКТ грудной клетки позволяет чаще выявлять кальцинацию во внутригрудных лимфатических узлах. На момент выявления заболевания, как и на момент завершения основного курса лечения, кальцинаты обнаруживали во 2 группе чаще, чем в первой.

Исходы у детей, получавших режимы химиотерапии МЛУ-ТБ, рассмотрели отдельно, поскольку 80,7 % детей 2 группы лечили по укороченной схеме 9–12 месяцев (Таблица 27).

Таблица 27 – Исходы МЛУ-ТБ у детей

Динамика	Туберкулёз	
	n = 31	%
Рассасывание	22	71,0
Кальцинация	1	3,2
Уплотнение, формирование плотных очагов	2	6,5
Формирование туберкулемы	6	19,3

Наиболее частым исходом МЛУ-ТБ у детей было рассасывание воспалительных изменений в легочной ткани или внутригрудных лимфатических узлах. У 2 детей ТБ выявлен в фазе распада, с бактериовыделением, было достигнуто прекращение бактериовыделения, закрытие полости распада в сроки 2–4 месяца. Назначение режима лечения МЛУ-ТБ с учетом спектра лекарственной устойчивости позволило достичь более благоприятной динамики.

Регрессия клинических проявлений симптомов интоксикации представлена в Таблице 28.

Таблица 28 – Динамика клинических проявлений туберкулёзной интоксикации под действием лечения у детей

Динамика	1 группа, 2012–2013 гг.		2 группа, 2017–2023 гг.		p
	n = 150	%	n = 142	%	
Прибавка массы тела	142	94,7	134	94,4	> 0,05*
Снижение чувствительности к туберкулину	70	46,7	61	42,9	> 0,05**
Снижение чувствительности к Диаскинтесту	—	—	51	35,9	—

Примечание: * – точный критерий Фишера, ** – критерий χ^2 .

Все дети на момент выписки из стационара имели удовлетворительное состояние, подавляющее большинство детей прибавило массу тела, чувствительность к туберкулину и Диаскинтест снизились более, чем у трети детей.

Семь (4,7 %) детей первой группы и 10 (7,0 %) детей второй группы получили хирургическое лечение.

В 1 группе дети были оперированы по поводу ТБ периферических лимфатических узлов (2), туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов с крупными кальцинатами (2), плеврита, костно-суставного туберкулёза и туберкулемы. Во 2 группе клиническая структура туберкулёза у детей, направленных на оперативное лечение, была аналогичная: туберкулёз периферических лимфатических узлов (1), туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов с крупными кальцинатами (1), плеврит (1), туберкулема (7). Осложнений после операций не было.

Эффективность лечения пациентов с ТБ и ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции представлена в Таблице 29. По срокам лечения каких-либо существенных различий между группами не установлено. Вместе с тем, в современных режимах химиотерапии предусматривается увеличение длительности фазы продолжения лечения для пациентов с сочетанной инфекцией. Трое детей с ТБ и ВИЧ-инфекцией получали лечение по режиму химиотерапии МЛУ-ТБ в течение 17 (1 ребенок) и 18 (2 ребенка) месяцев.

Таблица 29 – Эффективность лечения туберкулёза у детей без ВИЧ-инфекции и в сочетании с ВИЧ-инфекцией

Динамика	Туберкулёз + ВИЧ-инфекция		Туберкулёз		p
	n = 28	%	n = 264	%	
Рассасывание	21	75,0	97	36,8	0,01*
Уплотнение и кальцинация	7	25,0	163	61,7	< 0,0001*
Формирование туберкулемы	—	—	4	1,5	—
Прибавка массы тела	16	57,1	250	94,7	< 0,0001**
Примечание: * – точный критерий Фишера, ** – критерий χ^2 .					

У пациентов с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции чаще удавалось достичь рассасывания и уплотнения процесса, реже формировались кальцинаты, что объяснимо следующим образом: у пациентов с ВИЧ-инфекцией ТБ чаще выявлялся в фазе инфильтрации, следовательно, рассасывания удавалось добиться чаще; у больных ВИЧ-инфекцией при развитии иммунодефицита продуктивные реакции выражены слабо, при своевременно начатом лечении чаще происходит рассасывание. Вместе с тем, у пациентов с сочетанной патологией была недостаточная прибавка массы тела, что можно связать с более тяжелыми формами ТБ и влиянием ВИЧ-инфекции.

РЕЗЮМЕ

Изменение клинической структуры впервые выявленного ТБ у детей в 2017–2023 гг. по сравнению с 2012–2013 гг. можно расценить, как проявление индуцированного патоморфоза. В результате внедрения МСКТ появилась возможность визуализации всех групп пораженных туберкулёзом внутригрудных лимфатических узлов, в первую очередь, бифуркационных. В 2017–2023 гг. чаще стали выявлять ТБ в фазе обратного развития, что связано с использованием Диаскинтеста в работе врачей-фтизиатров и проведением МСКТ при положительных его результатах. Вместе с тем, интоксикационный синдром у детей обеих групп встречался одинаково часто. Положительные результаты микробиологической диагностики и идентификация МБТ получены у 1,3 % пациентов 1 группы и 10,6 % пациентов 2 группы. За период с 2012–2013 гг. по 2017–2023 гг. изменилась не только клиническая структура ТБ, но и структура сопутствующей патологии – снизился удельный вес хронических заболеваний ЛОР-органов, ОРВИ, железодефицитной анемии.

В клинической структуре впервые выявленного ТБ у детей с ВИЧ-инфекцией, как и у детей с туберкулёзом без ВИЧ-инфекции преобладает туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов. По сравнению с пациентами с ТБ без ВИЧ-инфекции среди ВИЧ-инфицированных чаще диагностируется диссеминированный (25,0 % против 1,9 %) туберкулёз, туберкулёзный

менингоэнцефалит (7,2 % против 0,4 %), реже туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов (42,8 % против 67,9 %). Удельный вес осложненных форм не различается в сравниваемых группах. Так, детей с множественными локализациями ТБ было больше среди имевших ВИЧ-инфекцию (39,3 % против 6,4 %). ТБ у детей с ВИЧ-инфекцией чаще выявлялся в фазе инфильтрации (71,4 % против 36,0 % у пациентов без ВИЧ-инфекции), клинические проявления туберкулёза характеризовались более выраженными симптомами интоксикации. У больных ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией прибавки массы тела удавалось достичь чуть более, чем у половины детей, в то время как рассасывание туберкулёзного процесса наблюдалось существенно чаще, чем у детей с ТБ без ВИЧ-инфекции.

Выявление ТБ с множественными локализациями, более чем у 60 % у детей в возрасте 4 лет и старше, в половине случаев, не получавших АРТ, указывает на существенные дефекты по работе в этой группе высокого риска в медицинских организациях первичной медико-санитарной помощи. Информирование педиатров об особенностях течения ТБ у детей с ВИЧ-инфекцией будет способствовать улучшению диагностики и профилактики заболевания.

Применение современных режимов химиотерапии и полный сбор эпидемиологического анамнеза, включая сведения о лекарственной устойчивости у больного – источника заражения, позволяют достичь положительной динамики процесса в более сжатые сроки и сократить длительность основного курса лечения при ТБ с МЛУ до 9–12 месяцев у 80,7 % детей.

Определение генотипа *NAT2*, как индикатора скорости ацетилирования изониазида, важно для прогнозирования побочных токсических реакций и индивидуализации подходов к лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании рассмотрены клинические проявления ТБ у детей в условиях снижения заболеваемости ТБ взрослых и сохраняющейся эпидемиологической напряженностью по ТБ в виде значительного резервуара инфекции среди бациллярных контингентов и половины из них с МЛУ возбудителя.

В России на протяжении последних 10 лет наблюдается устойчивое постепенное снижение уровня заболеваемости, распространенности ТБ и смертности от этого тяжелого инфекционного заболевания. В то же время ситуация в субъектах РФ имеет существенные различия, связанные с географическими особенностями, социальной структурой населения, исходным уровнем заболеваемости на рубеже XX и XXI веков, распространенностью ВИЧ-инфекции.

Иркутская область является одним из «лидеров» по распространенности ВИЧ-инфекции и ТБ среди населения, с 2011–2012 гг. наступил переломный момент в регионе – в результате увеличения финансирования противотуберкулёзной службы и внедрения комплекса организационных противотуберкулёзных мероприятий удалось добиться снижения основных эпидемиологических показателей, которые, в то же время, в 1,7–2,0 раза превышают среднероссийские. На этом неблагоприятном фоне одной из наиболее уязвимых групп населения являются дети.

В целях совершенствования подходов к лечению и профилактике ТБ, направленных на дальнейшее снижение детской заболеваемости, нами проанализированы социальные, эпидемиологические факторы, клинические проявления ТБ у детей, в том числе с ВИЧ-инфекцией, эффективность лечения и профилактики в период 2012–2013 гг. и 2017–2023 гг., т.е. в период начала спада заболеваемости ТБ и смертности от него и в современный период. Проведено комплексное обследование 292 детей, больных ТБ, получавших стационарное лечение, методом сплошной выборки. Дети разделены на две группы: 1 группа

(150 человек) – заболевшие ТБ и получавшие лечение в ОДТБ в 2012–2013 гг., 2 группа (142 человека) – заболевшие и получавшие противотуберкулёзное лечение в 2017–2023 гг.

В период 2012–2023 гг. снижались все основные эпидемиологические показатели – заболеваемость общая, детская, подростковая, распространенность и смертность от ТБ. Пандемия COVID-19 оказала негативное влияние на заболеваемость ТБ, выражающееся в замедлении темпов ее снижения. Причинами этого являлись ограничительные мероприятия, распространяющиеся на профилактические флюорографические осмотры. Ограничений по проведению иммунодиагностики не было, но многочисленные карантинные мероприятия не позволили в 2020 г. достичь целевого показателя охвата, показатель составил 87,0 %. В 2020–2022 гг. охват флюорографическими осмотрами подростков также был ниже рекомендуемого показателя. Нельзя не отметить влияния неполной госпитализации бактериовыделителей в противотуберкулёзные стационары, что привело к длительным контактам в семьях и заражению детей и подростков. Детский противотуберкулёзный санаторий в период пандемии COVID-19 продолжал принимать детей, что позволило изолировать их из очагов, а подростки оставались в условиях тесного контакта, что можно охарактеризовать, как одну из причин увеличения заболеваемости подростков в 2022 и 2023 гг.

На уровень заболеваемости ТБ оказывает влияние распространение ВИЧ-инфекции, с 2020 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией в регионе постепенно снижается, однако доля ВИЧ-инфицированных среди впервые выявленных больных ТБ остается около 40,0 %. Наряду с трехэтапной профилактикой передачи ВИЧ-инфекции от матери новорожденному, в рассматриваемый период начала функционировать система профилактических противотуберкулёзных мероприятий в отношении детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей. Организован мониторинг лекарственной устойчивости в очагах ТБ и назначение противотуберкулёзной терапии с учетом теста лекарственной чувствительности у больного – источника заражения ребенка.

В начале рассматриваемого периода имело место недовыявление МЛУ

возбудителя у больных ТБ, поскольку показатели были существенно ниже среднероссийских, однако, внедрение централизованной микробиологической диагностики с использованием молекулярно-генетических методов и автоматизированных систем Bactec MGIT 960 позволило обеспечить раннее выявление МЛУ.

Раннее выявление ТБ у детей осуществлялось с помощью туберкулинодиагностики от 0 до 7 лет и Диаскинтеста до 18 лет. При получении положительных результатов Диаскинтеста детям проводили МСКТ органов грудной клетки, направленную на визуализацию пораженных внутригрудных лимфатических узлов.

Сопоставление социальных и эпидемиологических характеристик больных ТБ детей, получавших стационарное лечение в 2012–2013 и 2017–2023 гг. (1 и 2 группы соответственно), показало существенные различия социальной структуры семей детей, дети в которых заболели ТБ, и характеристик очагов туберкулёзной инфекции на фоне проводимых одинаковых профилактических мероприятий. Так, в обеих группах преобладали жители городской местности, однако, детей, проживающих в городе, во 2 группе стало больше по сравнению с 1 группой.

Возрастная структура пациентов не изменилась. Напряженность эпидемиологической ситуации среди взрослого населения и влияние семейных контактов на заражение ТБ и заболевание детей, нашли отражение в том, что более половины пациентов – дети дошкольного возраста, треть – дети раннего возраста до 3 лет.

Социальный статус семей заболевших ТБ детей изменился: снизился удельный вес социально неблагополучных семей, злоупотребляющих алкоголем, безработных.

Многочисленные исследования показывают, что социальное неблагополучие семей является фактором высокого риска заболевания ТБ детей, что связано с большей вероятностью как родственных, так и эпизодических контактов. Наши исследования подтверждают этот факт: контакт выявлен у 83 из

102 детей из социально неблагополучных семей в 1 группе, что составило 80,3 % и у 22 из 48 детей (46,0 %) из благополучных в 1 группе ($p < 0,01$, χ^2). Аналогичная тенденция прослежена и во 2 группе (доля контактных из неблагополучных семей составила 80,0 %, из благополучных – 38,5 %), различия статистически значимы ($p < 0,01$, χ^2). Улучшение в целом социального статуса семей больных ТБ детей отразилось на уменьшении доли заболевших детей, имевших известные контакты с больными ТБ: в 1 группе – 70,0 % детей, во 2 группе – 57,0 % ($p < 0,05$).

Контакт в семье чаще был с ближайшими родственниками. Множественные родственные контакты в 1 группе имели 24,4 % детей, во 2 группе 14,3 % детей. Отражением эпидемиологического неблагополучия территории по сочетанным инфекциям (ТБ и ВИЧ-инфекции) является тот факт, что во 2 группе из 32 детей, заразившихся от матери, у 7 (21,8 %) была также и ВИЧ-инфекция, развившаяся в результате перинатального контакта. В 1 группе таких детей было 2 из 26 (7,7 %).

Внедрение на уровне областных государственных учреждений здравоохранения нормативных документов, требующих сбора данных об источнике заражения в очаге туберкулёзной инфекции, позволило получить сведения о клинических формах, подробную характеристику бактериовыделения и спектр лекарственной чувствительности.

Во 2 группе стало больше пациентов – источников заражения детей – с инфильтративными формами ТБ. В 1 группе из 52 бактериовыделителей сведения о лекарственной устойчивости МБТ имелись только у 18 пациентов (33,3 %). Из них у 14 чувствительность была сохранена (77,8 %), у 3 была полирезистентность (16,7 %), у 1 – МЛУ (5,5 %). Во 2 группе сведения о лекарственной устойчивости у взрослых больных в очаге имелись существенно чаще, у 40 (85,1 %) из 47 больных ($p < 0,001$). Во 2 группе среди больных ТБ – источников заражения детей – стала значительно чаще выявляться МЛУ (21 человек, 52,2 %, $p < 0,01$), а из 20 больных с отсутствием бактериовыделения устойчивость к рифампицину с помощью молекулярно-генетических методов была определена у 8 (20,0 %), тогда как полирезистентность возбудителя не увеличилась по сравнению с 1 группой (7 человек, 17,5 %).

Более, чем у половины пациентов ТБ был диагностирован сразу при выявлении заболевания у взрослого или в ближайшие полгода после обнаружения контакта. Сроки инфицирования в очагах туберкулёзной инфекции практически совпадали с выявлением контакта с взрослым пациентом, что свидетельствует о хорошей организации работы по выявлению туберкулёза среди детей из этой группы высокого риска. В то же время, углубленный анализ показал, что инфицирование детей в течение 2 лет и более выявлялось раньше, чем обнаружение контакта, что отчасти указывает на несвоевременность выявления заболевания у взрослых.

Более подробное рассмотрение профилактических мероприятий, проводимых до развития заболевания ТБ, показало, что не вакцинированные БЦЖ заболевшие дети 2 группы были в основном в возрасте от 0 до 3 лет (10 человек из 16 не привитых – 62,5 %), в 1 группе 11 не привитых детей были разного возраста (от 0 до 12 лет).

Сложность в диагностике ТБ по результатам иммунодиагностики представляют дети с ВИЧ-инфекцией. В нашем исследовании были дети раннего возраста с тяжелыми формами ТБ, не привитые БЦЖ, с «отрицательной» анергией. Эти дети были выявлены при обращении за медицинской помощью с выраженными клиническими проявлениями воспалительного заболевания, дефицитом массы тела. Практическими рекомендациями для специалистов первичного звена является формирование высокой фтизиатрической настороженности в отношении детей, имеющих указанные факторы риска. Необходимо подчеркнуть, что не все дети состояли ранее на диспансерном наблюдении у фтизиатра, поскольку часть пациентов была выявлена впервые при обследовании по контакту с взрослым больным. Небольшая доля детей ранее наблюдалась по VI А и Б группам (8,6 % в 1 группе и 19,0 % во 2 группе). Получили превентивное лечение по контакту либо в связи с положительной реакцией на туберкулин/Диаскинтест только 48,2 % детей 1 группы и 59,6 % детей 2 группы, а контролируемое лечение 17,7 % и 7,9 % соответственно. Установлено, что социальное неблагополучие семей детей, в которых

проводилась и не проводилась химиопрофилактика, встречалось одинаково часто у детей в обеих группах. Факторами неблагополучия являлись алкогольная и наркотическая зависимость членов семьи, отсутствие работы. Логично предположить, что проведение профилактического лечения могло быть нерегулярным, и это не позволило предотвратить развитие заболевания.

Полученные ранее данные имитационного моделирования-свидетельствуют о том, что эпидемиологическую ситуацию по ТБ среди детского населения определяют дети из социально-неблагополучных семей, имеющие контакт с больными туберкулёзом. Удельный вес этой группы 6 %, а вклад в заболеваемость – 60 %, целенаправленный отбор таких детей для санаторного лечения позволяет добиться снижения заболеваемости на 45 % [49]. С 2018 года, когда на территории Иркутской области начал функционировать детский противотуберкулёзный санаторий, внедрен дифференцированный отбор на санаторное лечение, в приоритетном порядке в санаторий направляются дети из очагов туберкулёзной инфекции, в том числе с МЛУ-ТБ, где имеются социальное неблагополучие родителей.

Результаты сравнения двух групп детей из очагов туберкулёза, с латентной туберкулёзной инфекцией, метатуберкулёзными изменениями, получавших профилактическое лечение в условиях санатория (156 человек) и амбулаторно (54 ребенка) показали, что дифференцированный отбор детей на санаторное лечение с учетом факторов риска – контакта, в том числе с больными с множественной лекарственной устойчивостью, и социального неблагополучия семей, позволили направить профилактические мероприятия именно на те группы детей, которые формируют показатель заболеваемости в регионе. В результате достигнуто снижение заболеваемости ТБ детей с 2019 по 2023 гг. в 1,9 раза, а из очагов туберкулёзной инфекции – в 5,2 раза.

Среди детей, получавших изониазид-содержащую терапию (102 ребенка, которым был определен полиморфизм гена NAT2), 84 были с замедленным ацелированием изониазида (86,3 %). Детей с туберкулёзной инфекцией – быстрых ацелиляторов было всего 13,7 %. Как свидетельствуют данные других

исследователей, распределение генотипов, отвечающих за ацетилирование изониазида, в мире существенно различается – так у жителей африканского континента медленных ацетиляторов 34,4 %, а у жителей Европы – 58,9 % [175].

Клиническая структура впервые выявленного ТБ у детей характеризовалась преобладанием ТБ внутригрудных лимфатических узлов. Увеличение доли детей с первичным туберкулёзным комплексом, с 6,7 % до 14,9 %, связано с внедрением в работу Диаскинтеста и МСКТ грудной клетки. Высокая разрешающая возможность МСКТ позволяет увидеть мелкие очаги, в частности, первичный аффект, что невозможно было визуализировать при рентгенографии и линейной томографии.

Изолированный внелегочный ТБ представлен единичными случаями, такими туберкулёз периферических узлов, туберкулёзный менингоэнцефалит, туберкулёз мочевой системы. Туберкулёз периферических лимфатических узлов и менингоэнцефалит был в сочетании с первичным туберкулёзным комплексом. Удельный вес внелегочных форм ТБ в группах не различался.

Множественные локализации ТБ встречались у 10 (6,7 %) детей в 1 группе и у 18 (12,7 %) – во 2 группе ($\chi^2 = 3,0$; $p = 0,08$). Прослеживается тенденция к росту удельного веса детей с множественными локализациями, при этом в 1 группе из 10 пациентов у 1 была генерализация процесса, а во 2 группе из 18 – у 6 детей. Наиболее частыми локализациями внелегочного ТБ, сочетавшегося с туберкулёзом органов дыхания, были туберкулёз периферических лимфатических узлов, абдоминальный туберкулёз. Причина полиорганного и генерализованного ТБ была различной у детей в разные периоды наблюдения: в 1 группе основной причиной распространённого ТБ была ВИЧ-инфекция, во 2 группе – позднее выявление по контакту.

Осложненные формы ТБ встречались значительно чаще в 1 группе (18,0 %) детей, по сравнению со 2 группой (4,9 %), $p < 0,01$. Наиболее частыми осложнениями были бронхолегочное поражение, бронхогенные отсевы и ателектаз. Такие осложнения, как свищ, натечный абсцесс имели место при внелегочных формах ТБ. Осложненному течению ТБ в значительной мере

способствовали социальные и эпидемиологические факторы.

Клинические проявления симптомов туберкулёзной интоксикации у большинства детей обеих групп были умеренно выражены, тяжелое состояние при поступлении в стационар было у 2,0–2,8 % детей. Тяжесть состояния была обусловлена проявлениями интоксикации у больных с распространенными формами ТБ. Малосимптомность течения заболевания способствовала запоздалому выявлению ТБ у детей. Процесс в фазе уплотнения и начинающейся кальцинации был у 19,0 % детей 1 группы и у 36,6 % – 2 группы. Увеличение удельного веса впервые выявленных детей с туберкулёзным процессом в фазе уплотнения и начинающейся кальцинации можно объяснить внедрением МСКТ, что позволило выявить ТБ в фазе обратного развития у детей по результатам положительных и гиперергических реакций на Диаскинтест. Использование метода МСКТ дало возможность выявить все группы лимфатических узлов, пораженные туберкулёзом, визуализировать бифуркационные, парааортальные лимфатические узлы и различать последние с кальцинированным редуцированным Боталловым протоком.

Применение в 2017–2023 гг. новых методов микробиологической диагностики (Bactec MGIT 960, молекулярно-генетические исследования), исследование промывных вод желудка при невозможности собрать мокроту, позволило у 15 из 142 (10,6 %) детей идентифицировать возбудителя, тогда как в 2012–2013 гг. бактериовыделение регистрировалось только у 1,3 % пациентов. Результаты определения лекарственной чувствительности у 15 детей показали, что в 26,6 % случаев регистрируется полирезистентность, в 13,4 % – МЛУ.

Таким образом, изменение клинической структуры впервые выявленного ТБ, фазы процесса, бактериовыделения, объема поражения, выражающегося в различном числе пораженных групп внутригрудных лимфатических узлов, у детей в 2017–2023 гг. по сравнению с 2012–2013 гг. можно расценить, как проявление индуцированного патоморфоза, связанного с внедрением новых методов диагностики туберкулёза – Диаскинтеста и мультисрезовой спиральной компьютерной томографии органов дыхания.

Госпитализированные в туберкулёзный стационар дети имели, помимо ТБ, разнообразную сопутствующую патологию. Существенная доля заболеваний была диагностирована впервые. Выявлены отличия в структуре сопутствующих заболеваний в сравниваемых группах: во 2 группе стало меньше детей с железодефицитными анемиями, атопическим дерматитом, патологией ЛОР-органов, ОРВИ. Можно допустить, что более благоприятный социальный статус больных ТБ детей во 2 группе нашел свое отражение в большем внимании родителей к здоровью своих детей. Уменьшение количества детей с ВИЧ-инфекцией во 2 группе явилось следствием внедрения 3-этапной профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери новорожденному и противотуберкулёзной вакцинации детей из перинатального контакта. В то же время известно, что ВИЧ-инфекция значительно утяжеляет течение ТБ.

Сравнение клинических проявлений туберкулёза без ВИЧ-инфекции (264 пациента) и сочетанного с ВИЧ-инфекцией (28 пациентов) позволило выявить ряд особенностей течения ТБ у детей с ВИЧ-инфекцией в условиях высокой распространенности туберкулёза в регионе. Множественные локализации ТБ значительно чаще диагностировались у пациентов с ВИЧ-инфекцией (39,3 %) по сравнению с детьми без ВИЧ-инфекции (6,4 %). Осложненные формы встречались одинаково часто. При сочетании ТБ и ВИЧ-инфекции у детей отмечался больший удельный вес диссеминированных форм туберкулёза, менингоэнцефалита, меньший – ТВГЛУ. При этом количество пораженных групп лимфатических узлов не различалось. МБТ были выявлены в патологическом материале у 3 (10,7 %) детей с ВИЧ-инфекцией и у 14 (5,3 %) детей без ВИЧ-инфекции ($p > 0,05$). У детей с ВИЧ-инфекцией ТБ чаще выявлялся в фазе инфильтрации, что можно связать с более выраженными клиническими проявлениями у детей с иммунодефицитом, а также фтизиатрической настороженностью врачей в отношении этой уязвимой группы. Выраженность симптомов интоксикации была значительно большей у детей с сочетанной инфекцией (ТБ и ВИЧ-инфекция). АРТ получала только половина детей до поступления в стационар, остальные дети начали лечение ВИЧ-

инфекции в ОДТБ.

Выбор схемы лечения среди детей 2 группы подразумевал учет данных о лекарственной устойчивости в очаге ТБ, у детей 1 группы эти сведения были неполными, МЛУ у взрослых больных в очаге выявляли в тот период времени несвоевременно. Длительность интенсивной фазы химиотерапии была существенно больше среди детей 1 группы ($96,7 \pm 2,2$) дня, во 2 группе ($71,7 \pm 1,5$) дня). Фаза продолжения лечения также оказалась более длительной в 1 группе: ($143,0 \pm 3,1$) дня по сравнению с ($121,1 \pm 2,8$) дня. Поскольку в 1 группе сведения о лекарственной устойчивости в очаге имелись в редких случаях, подбор терапии осуществляли эмпирически, при замедленной динамике приходилось продлять фазу интенсивной терапии. Рациональный подбор химиопрепаратов во 2 группе позволил быстрее добиться положительной динамики в интенсивной фазе, что повлияло на сокращение сроков лечения в целом.

Такие общепринятые критерии эффективности лечения, как прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада, мало пригодны во фтизиопедиатрической практике, поскольку бактериовыделение и деструкция легочной ткани достаточно редко встречаются у детей. Через 2 месяца бактериовыделение прекратилось у всех детей. Полости распада были выявлены в единичных случаях, закрытие полостей достигнуто у всех детей обеих групп к окончанию интенсивной фазы лечения.

Для прогнозирования развития побочных реакций при проведении химиотерапии и их профилактики важным является определение генетического полиморфизма *NAT2*. По результатам определения гена *NAT2* у 18 пациентов 2 группы 4 детей были быстрыми ацетиляторами изониазида, 4 – промежуточными и 10 – медленными. Гепатотоксические реакции выявлены у 7 из 10 детей (70,0 %) медленных ацетиляторов изониазида. Коррекция лечения у таких детей включала, помимо применения гепатопротекторов, отмену либо снижение дозы изониазида, после чего токсические реакции не возобновлялись.

Во второй группе 31 ребенок получал лечение по режиму МЛУ-ТБ, 22 (71,0 %) из них получали краткосрочные курсы химиотерапии в течение

9 месяцев, принятие решение на врачебной комиссии о назначении краткосрочных схем лечения основывалось на ограниченности процесса в легких при условии отсутствия сопутствующей ВИЧ-инфекции.

Эффективность лечения детей по режимам МЛУ-ТБ была достаточно высока – у 71,0 % детей удалось добиться рассасывания воспалительных изменений в легких и внутригрудных лимфатических узлах.

Такие критерии эффективности лечения, как рассасывание инфильтрации в легочной ткани, фиброзирование, кальцинация различались в сравниваемых группах: во 2 группе значимо больше исходов в виде уплотнения и кальцинации, тогда как рассасывание достигалось реже, чем в 1 группе. Это можно объяснить использованием МСКТ на момент окончания основного курса лечения, позволяющей лучше выявлять кальцинацию во внутригрудных лимфатических узлах. Регрессия симптомов интоксикации и снижение чувствительности к Диаскинтесту не различались в 1 и 2 группах детей.

Хирургическое лечение проведено 7 (4,7 %) детей первой группы и 10 (7,0 %) детей второй группы. Показания к оперативному лечению не имели различий в период 2012–2013 гг. и 2017–2023 гг., осложнений после операций не было.

Сопоставление динамики туберкулёзного процесса под действием противотуберкулёзного лечения у больных ВИЧ-инфекцией и с ТБ без ВИЧ-инфекции показало, что по срокам лечения каких-либо существенных различий не установлено. Выявлено, что у пациентов с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции чаще удавалось достичь рассасывания процесса, реже формировались кальцинаты. Этот феномен можно объяснить тем, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией туберкулёз чаще выявлялся в фазе инфильтрации, следовательно, и рассасывания удавалось добиться чаще. Нельзя не принять во внимание и тот факт, что у больных ВИЧ-инфекцией при развитии иммунодефицита продуктивные реакции выражены слабо, при своевременном начале лечения чаще происходит рассасывание. Вместе с тем, у пациентов с ТБ и ВИЧ-инфекцией была недостаточная прибавка массы тела, что можно связать с

более тяжелыми формами ТБ и влиянием сопутствующей патологии.

Таким образом, в условиях значительного резервуара туберкулёзной инфекции среди взрослого населения проблема детского ТБ остается острой даже в период спада эпидемии. Полученные результаты свидетельствуют о возможности достижения значительного снижения детской заболеваемости ТБ при условии рационального отбора детей на санаторное лечение. Показаны возможности сокращения сроков лечения детей по режимам МЛУ-ТБ, основанные на микробиологической идентификации возбудителя у детей и сведениях о лекарственной устойчивости в очаге ТБ. Остается серьезной проблема сочетанной патологии ТБ и ВИЧ-инфекции, вместе с тем своевременное выявление ТБ у детей с ВИЧ-инфекцией и назначение необходимого лечения ВИЧ-инфекции и ТБ с учетом ЛУ в очаге позволяет достичь благоприятных исходов лечения.

ВЫВОДЫ

1. В Иркутской области показатели заболеваемости туберкулёзом детей, подростков и взрослого населения снижались в период с 2012 по 2023 гг., при этом доля больных с туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью среди впервые выявленных бактериовыделителей взрослых выросла в 1,8 раза, детей и подростков – в 2,6 раза. Пандемия COVID-19 и период устранения ее последствий привели к замедлению динамики спада заболеваемости туберкулёзом в 2020–2023 гг. по сравнению с 2012–2019 гг.: среди взрослого населения с 7,5 % до 1,4 %, детей с 10,7 % до 7,2 %, подростков с 8,1 % до 2,5 %.

2. Социальное неблагополучие семей и контакт с больными туберкулёзом в ближайшем окружении как факторы, способствующие развитию туберкулёза у детей, стали выявляться реже в 2017–2023 гг. по сравнению с 2012–2013 гг.; профилактическое противотуберкулёзное лечение у детей отсутствовало или проводилось неконтролируемо одинаково часто в сравниваемые временные периоды. Среди взрослых больных туберкулёзом бактериовыделителей – источников заражения детей, удельный вес лиц с туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью увеличился в период с 2012–2013 гг. по 2017–2023 гг. с 5,5 % до 52,5 %.

3. Проведение профилактического лечения в санаторных условиях детям из социально-неблагополучных семей из контакта с больными туберкулёзом привело к снижению заболеваемости туберкулёзом детей в Иркутской области в 1,9 раза в период с 2018 по 2023 гг. в условиях сохраняющейся напряженной эпидемиологической ситуации среди взрослого населения

4. Клиническая структура туберкулёза у детей изменилась в 2017–2023 гг. по сравнению с 2012–2013 гг.: доля пациентов с туберкулёзом внутригрудных лимфатических узлов снизилась с 81,3 % до 66,1 %, с первичным туберкулёзным комплексом выросла с 6,7 % до 14,9 %; с процессами в фазе начинающейся кальцинации с 19,0 % до 36,6 %, с множественными

локализациями с 6,7 % до 12,7 % соответственно.

5. У детей с ВИЧ-инфекцией туберкулёз чаще выявляется в фазе инфильтрации (71,4 %), со значительным удельным весом диссеминированных форм (25,0 %) и туберкулёзного менингоэнцефалита (7,2 %), с множественными локализациями (39,3 %), клинически чаще характеризуется тяжелым и среднетяжелым состоянием за счет интоксикации (39,3 %), дефицитом массы тела (82,1 %), воспалительными изменениями в общем анализе крови (32,1 %) по сравнению с пациентами без сочетанной ВИЧ-инфекции.

6. Наиболее частым исходом туберкулёзного процесса у детей является уплотнение и кальцинация в легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлах (70,2 %) в 2017–2023 гг. Назначение коротких 9-месячных режимов химиотерапии туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью позволяет добиться исходов в рассасывание у 71,0 % детей без сопутствующей ВИЧ-инфекции. У 75,0 % детей с туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, проведение антиретровирусной терапии и химиотерапии с учетом лекарственной устойчивости в очаге способствует исходам в рассасывание.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В противотуберкулёзных медицинских организациях с целью корректного назначения противотуберкулёзных препаратов для профилактики и лечения туберкулёза у детей необходимы внутренние нормативные акты контроля по тщательному сбору анамнеза и выявления источника заражения детей, определения спектра лекарственной устойчивости в очаге туберкулёза.

2. В рамках контроля качества и безопасности медицинской деятельности в детских противотуберкулёзных учреждениях использовать чек-лист на этапе заполнения медицинской карты стационарного/санаторного больного с отметкой о внесении сведений о лекарственной устойчивости в очаге туберкулёза. Осуществлять контроль со стороны заведующего отделением и самоконтроль лечащего врача о получении информации о результатах посевов у источника заражения ребенка в динамике (через 1–2 месяца) из федерального регистра больных туберкулёзом либо от участковых фтизиатров для возможной коррекции режима химиотерапии детям (Приложение В).

3. Осуществлять дифференцированный отбор детей на профилактическое санаторное лечение на основании разработанных алгоритмов (Приложения А и Б) с учетом факторов риска – контакта, в том числе с больными с множественной лекарственной устойчивостью, и социального неблагополучия семей, что позволяет направить профилактические мероприятия на группы детей, которые формируют показатель заболеваемости в регионе. Рекомендуются развитие санаторной помощи подросткам в возрасте 15–17 лет в целях снижения заболеваемости туберкулёзом в этой возрастной группе.

4. При проведении химиотерапии и химиопрофилактики туберкулёза целесообразно проводить определение генетического полиморфизма *NAT2* для выявления пациентов – медленных ацетиляторов с целью профилактики у них риска возникновения побочных эффектов изониазида путем подбора и назначения оптимальной суточной дозы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРТ	антиретровирусная терапия
АТР	аллерген туберкулёзный рекомбинантный
БЦЖ	бациллы Кальметта – Герена
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВО	высшее образование
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГБУЗ	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДФО	Дальневосточный федеральный округ
ИЛ	интерлейкин
ЛТИ	латентная туберкулёзная инфекция
ЛУ	лекарственная устойчивость
ЛЧ	лекарственная чувствительность
МБТ	микобактерии туберкулёза
МЗ	Министерство здравоохранения
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МЛУ-ТБ	туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью
МСКТ	мультисрезовая спиральная компьютерная томография
ОДТБ	Областная детская туберкулёзная больница
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
Пре-ШЛУ	пре-широкая лекарственная устойчивость
ПТК	первичный туберкулёзный комплекс
ПТП	противотуберкулёзные препараты
ПЦР-РВ	полимеразная цепная реакция в реальном времени
РНК	рибонуклеиновая кислота
РР	рифампицин-резистентность
РХТ	режим химиотерапии
СФО	Сибирский федеральный округ

ТБ	туберкулёз
ТВГЛУ	туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов
ТЕ	туберкулиновая единица
ФЛГ	флюорография
ХП	химиопрофилактика
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
IFN-G	интерферон-гамма
KREC	каппа-deleting Recombination Excision Circle (Эксцизионное кольцо рекомбинации с удалением каппа-хромосомы)
NAT-2	N-ацетилтрансфераза
TREC	T-cell Receptor Excision Circle (Эксцизионное кольцо рецептора Т-клеток)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абсадыкова, Ф. Т. Совершенствование химиопрофилактики туберкулёза у детей из очагов лекарственно-устойчивого туберкулёза легких / Ф. Т. Абсадыкова, В. Н. Мухтеремова // Туберкулёз и болезни легких – 2014. – № 8. – С. 7.
2. Авдентова, В. Б. Факторы, оказывающие влияние на окончательные результаты лечения больных туберкулёзом легких / В. Б. Авдентова, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов // Туберкулёз и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 16–17.
3. Аксенова, В. А. Очаг туберкулёзной инфекции и его значение в развитии туберкулёза у детей / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, С. М. Кавтарашвили // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 19–24.
4. Аксенова, В. А. Результаты лечения туберкулёза у детей / В. А. Аксенова, Л. И. Русакова, С. А. Стерликов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 7–13.
5. Аксёнова, В. А. Туберкулёз у детей в России на рубеже XXI века / В. А. Аксёнова, А. Ф. Мейснер // Педиатрия. – 2002. – Т. 85, № 5. – С. 4–7.
6. Аксенова, В. А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу у детей и подростков в России / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, Т. А. Севостьянова // Туберкулёз и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 22.
7. Активность туберкулёзного процесса при выявлении кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах и легких у детей / А. В. Мезенцева, Т. Е. Тюлькова, Ю. П. Чугаев [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 1. – С. 11–17.
8. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулёз в современных условиях / В. А. Аксёнова, Л. А. Барышникова, Е. Н. Долженко, Д. А. Кудлай // Научно-практический рецензируемый журнал «Доктор.ру». – 2012. – Том 76, № 8. – С. 27–29.
9. Актуальные проблемы туберкулёза у подростков из очагов

туберкулёзной инфекции / Е. С. Овсянкина, Л. В. Панова, Ф. А. Полуэктова [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2018. – Т. 96 (6). – С. 17–20.

10. Александрова, Е. Н. Туберкулёз у детей в разных возрастных группах и подростков в Саратовской области / Е. Н. Александрова, Т. И. Морозова, Н. П. Докторова // Туберкулёз и болезни легких. – 2016. – № 94 (6). – С. 25–30.

11. Александрова, Т. Е. Изучение мнения пациентов об условиях санаторного лечения / Т. Е. Александрова, И. Е. Нечаев, Е. И. Александров // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 28–29.

12. Анализ заболеваемости туберкулёзом в Сибирском федеральном округе / П. А. Хромова, М. Е. Кошечев, С. Н. Жданова, В. А. Астафьев // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАН. – 2016. – Т. 1, № 5. – С. 59–63.

13. Анализ многолетней динамики заболеваемости методом комплексной оценки на разных территориальных уровнях / Е. Д. Савилов, П. А. Хромова, С. Н. Шугаева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2023. – Т. 28, № 6. – С. 353–362.

14. Анализ причин летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / Т. Н. Ермак, А. В. Кравченко, В. И. Шахгильдян [и др.] // Эпидем. и инфекц. бол. – 2010. – № 3. – С. 19–21.

15. Ароян, А. Р. Изменение подходов к химиотерапии у детей раннего возраста в течение 30-летнего периода // Туберкулёз и болезни легких. – 2018. – № 96 (10). – С. 20–22.

16. Баласанянц, Г. С. Концепция развития фтизиатрической санаторной помощи в Российской Федерации / Г. С. Баласанянц // Медальянс. – 2013. – № 4. – С. 79–83.

17. Бармин, Д. Б. Результаты бронхологического обследования детей школьного возраста с подозрением на туберкулёз / Д. Б. Бармин // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулёза. – 2023. – № S1. – С. 225–227.

18. Бармина, Н. А. Возможности повышения эффективности профилактики

заболевания у детей в очагах туберкулёзной инфекции на примере Пермского края / Н. А. Бармина, Л. А. Барышникова // Туберкулёз и болезни легких. – 2018. – № 96 (9). – С. 50–56.

19. Барышникова, Л. А. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулёза у детей и подростков / Л. А. Барышникова, В. А. Аксенова, Н. И. Клевно // Туберкулёз и болезни легких. – 2017. – № 95 (9). – С. 34–39.

20. Батыршина, Я. Р. Факторы, ассоциированные с прерыванием курса полихимиотерапии у больных туберкулёзом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Я. Р. Батыршина, Т. И. Петренко // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 26–27.

21. Безинъекционные режимы химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулёза у детей и подростков / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, А. В. Казаков [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 20–27.

22. Безопасность и медико-экономическая эффективность превентивного лечения детей с латентной туберкулёзной инфекцией / О. Д. Баронова, В. А. Аксенова, Н. И. Клевно [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 25–31.

23. Быков, И. А. Социально-демографические факторы, способствующие распространению туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью в Российской Федерации: систематический обзор / И. А. Быков // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 59–65.

24. Варламов, Р. К. Влияние ограничительных мероприятий по COVID-19 на выявляемость туберкулёза у детей и подростков / Р. К. Варламов, Е. С. Прокопьев, Е. Ф. Лугинова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 71–75.

25. Васильева, И. А. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. / И. А. Васильева, В. В. Тестов, С. А. Стерликов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6–12.

26. Влияние активного выявления случаев туберкулёза на клиническую структуру и тяжесть туберкулёза у детей школьного возраста (7–15 лет) /

В. А. Аксенова, А. В. Гордина, С. А. Стерликов [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 26–32.

27. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулёза на территории высокого риска обеих инфекций / С. Н. Шугаева, Е. Д. Савилов, О. Г. Кошкина [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 5–10.

28. Влияние отдельных демографических и географических факторов на оказание противотуберкулёзной помощи в регионах Сибири и Дальнего Востока / В. А. Краснов, О. В. Ревякина, П. Н. Филимонов [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 10–15.

29. Возможности иммуногенетических методов в определении активности туберкулёзной инфекции у детей / М. А. Плеханова, Н. И. Клевно, Н. В. Гордеева [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 34–40.

30. Воробева, О. А. Характеристика МЛУ у больных туберкулёзом на отдельных территориях Иркутской области / О. А. Воробева, Е. Ю. Зоркальцева // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. – Т. 1, № 6 (112). – С. 157–160.

31. Воробьева. Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу в Иркутской области: основные проблемы, пути решения / Е. Ю. Зоркальцева, М. Е. Кощев, В. А. Астафьев, С. В. Пугачева // Сборник научных трудов УШ (XXXI) межрегиональной научно-практической конференции «Совершенствование организации противотуберкулёзных мероприятий в условиях Крайнего Севера и Дальнего Востока», 2013. – С. 9–14.

32. Выявление, диагностика и клиническое течение туберкулёза у детей с ВИЧ-инфекцией / Е. Б. Васильева, М. Э. Лозовская, Л. В. Ключкова, Ю. А. Яровая / Туберкулёз и болезни легких. – 2018. – 96, №1. – С. 31–34.

33. Галимов, С. А. Пути формирования основного резервуара туберкулёзной инфекции на территории Иркутской области. Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники и диагностики туберкулёза / С. А. Галимов. – И., 2007.

34. Глобальное бремя туберкулёза в россии и в мире как проблема общественного здоровья (историко-аналитический обзор) / З. М. Загдын,

Н. В. Кобесов, Л. И. Русакова [и др.] // ТИБЛ. – 2023. – Т. 101, № 5. – С. 78–88.

35. Горбунова, Л. А. Вклад санаторного этапа лечения в реализацию реабилитационного потенциала больных туберкулёзом легких / Л. А. Горбунова, Н. Е. Казимилова, О. Н. Фомин // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 6 – С. 47–48.

36. Динамика распространенности туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью / В. Б. Галкин, С. А. Стерликов, Г. С. Баласанянц, П. К. Яблонский // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 5–12.

37. Дифференцированные подходы к химиотерапии туберкулёза органов дыхания у детей из очагов туберкулёза с устойчивостью к изониазиду / М. Ф. Губкина, И. Ю. Петракова, Н. В. Юхименко [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 8. – С. 33–39.

38. Елькина, И. А. Эффективность лечения больных впервые выявленным туберкулёзом в зависимости от ВИЧ-статуса / И. А. Елькина, Т. В. Пьянзова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 52–53.

39. Еременко, Е. П. ВИЧ-инфекция у детей как фактор риска туберкулёза / Е. П. Еременко, Е. А. Бородулина, Е. А. Амосова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 1. – С. 18–21.

40. Ерохин, В. В. Анализ причин смертности больных туберкулёзом / В. В. Ерохин, В. В. Пунга, Е. И. Скачкова [и др.] // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулёзом : матер. Всеросс. научно-практ. конф. с международным участием. – 2010. – С. 40.

41. Ерохин, В. В. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулёза у ВИЧ-инфицированных / В. В. Ерохин, З. Х. Корнилова, Л. П. Алексеева // Пробл. туб. – 2005. – № 10. – С. 20–26.

42. Заболеваемость туберкулёзом в Российской Федерации / Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов, И. М. Сон [и др.] // Туберкулёз в российской Федерации 2012/2013/2014 гг.: аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – С. 69.

43. Заболеваемость туберкулёзом в Российской Федерации / С. Е. Борисов,

И. М. Сон, О. Б. Нечаева [и др.] // Туберкулёз в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг.: аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – С. 69.

44. Заболеваемость туберкулёзом в Российской Федерации / С. Е. Борисов, И. М. Сон, О. Б. Нечаева [и др.] // Туберкулёз в российской Федерации 2012/2013/2014 гг.: аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – С. 41.

45. Заболеваемость, смертность и распространённость как показатели бремени туберкулёза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространённость туберкулёза / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов, С. А. Стерликов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9–21.

46. Заболеваемость, смертность и распространённость как показатели бремени туберкулёза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 2. Смертность от туберкулёза / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов, С. А. Стерликов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 8–16.

47. Звонкова, С. Г. Клинические проявления и исходы туберкулёза у детей в Иркутской области: Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра / С. Г. Звонкова, Е. Ю. Зоркальцева, С. В. Пугачева. – Иркутск, 2016. – С. 12.

48. Зоркальцева Е. Ю. Клиника туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией у детей в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации / Е. Ю. Зоркальцева, С. В. Пугачева, Л. В. Зовмер // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 4. – С. 97–102.

49. Зоркальцева, Е. Ю. Имитационная модель эпидемического процесса туберкулёза среди детского населения Иркутской области / Е. Ю. Зоркальцева, В. И. Зоркальцев, С. Н. Шугаева // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 3 – С. 24–28.

50. Зоркальцева, Е. Ю. Эффективность профилактического противотуберкулёзного лечения детей в специализированном санатории и

амбулаторно. Опыт Иркутской области / Е. Ю. Зоркальцева, С. В. Пугачева // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 68–73.

51. Зырянова, О. Г. Результаты мониторинга эффективности лечения больных туберкулёзом в Иркутской области в 2014 году / О. Г. Зырянова, С. А. Галимов, Л. В. Михалева // Сборник научных трудов «Современные проблемы фтизиатрии. – РИО ИГМАПО: Иркутск, 2016. – С. 9–14.

52. Иммунобиологические методы контроля латентной туберкулёзной инфекции у детей и подростков и анализ реактивации туберкулёзной инфекции / М. А. Владимирский, М. Б. Лапенкова, А. А. Ёлов [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 32–38.

53. Иммунодиагностические тесты в оценке специфической сенсибилизации организма *M. Tuberculosis* у детей в современных эпидемических условиях / Л. В. Поддубная, Е. П. Шилова, Д. А. Кудлай, Н. П. Докторова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 11. – С. 47–55.

54. Индивидуальные особенности метаболизма лекарств и гепатоксичность у больных туберкулёзом лёгких / В. А. Вавилин, А. В. Кудряшов, С. И. Макарова [и др.] // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Выпуск 16. – Новосибирск : ЗАО ИПП «Офсет», 2011. – С. 82–93.

55. Использование краткосрочных схем лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью. – Режим доступа: http://who.int/tb/challenges/mdr/short_. – Текст : электронный.

56. Использование результатов ранжирования территорий Сибирского и Дальневосточного федеральных округов для оценки влияния противотуберкулёзных мероприятий на эпидемическую ситуацию / Т. В. Алексеева, О. В. Ревякина, О. П. Филиппова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 18–24.

57. Использование рифапентина для превентивной химиотерапии детей из групп риска развития туберкулёза / О. Д. Баронова, В. А. Аксенова, Е. Ф. Лугинова, Е. Н. Долженко // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 31–36.

58. Кавтарашвили, С. М. Лекарственно-устойчивый туберкулёз у детей и подростков из очагов туберкулёзной инфекции / С. М. Кавтарашвили, В. Г. Мадасова, В. А. Аксенова // Материалы конгресса. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 416.

59. Казенный, Б. Я. Лабораторная диагностика туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Орловской области / Б. Я. Казенный, Е. С. Немцова, Е. В. Кирьянова // Туберкулёз и болезни легких. – 2014. – Спец. вып. № 1. – С. 7–13.

60. Казенный, Б. Я. Лабораторная диагностика туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Орловской области / Б. Я. Казенный, Е. С. Немцова, Е. В. Кирьянова // Туберкулёз и болезни легких. – 2014. – Спец. вып. № 1. – С. 7–13.

61. Клинико-биохимическая характеристика больных туберкулёзом легких с сопутствующими хроническими гепатитами В и/или С / Т. И. Петренко, В. А. Краснов, Ю. М. Харламова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 41–45.

62. Клиническая эффективность лечения туберкулёза легких при множественной лекарственной устойчивости возбудителя / Л. Е. Паролина, Т. И. Морозова, О. Н. Отпущенникова [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 138 – 139.

63. Коинфекция ВИЧ/туберкулёз на территории высокого риска распространения обеих инфекций / С. Н. Шугаева, Е. Д. Савилов, О. Г. Кошкина, Н. Н. Чемезова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 1. – С. 56–58.

64. Коломиец, В. М. Современные оценки эпидемической ситуации по туберкулёзу / В. М. Коломиец // Туберкулёз и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 200–201.

65. Контроль над туберкулёзом в уголовно исполнительной системе / Т. Ю. Ларионова, Т. Ю. Чебагина, С. А. Стерликов [и др.] // Туберкулёз в российской Федерации 2012/2013/2014 гг.: аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – С. 167.

66. Контроль эффективности лечения больных туберкулёзом в Российской Федерации / С. Е. Борисов, И. А. Васильева, Е. М. Белиловский [и др.] // Туберкулёз в российской Федерации 2012/2013/2014 гг.: аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – С. 154.

67. Копылова, И. Ф. Анализ причин высокой заболеваемости туберкулёзом детей в условиях его эпидемии / И. Ф. Копылова, И. В. Ефимова, Н. А. Кузьмич // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. – № 4. – С. 206–207.

68. Король, О. И. Туберкулёз у детей и подростков. Руководство / О. И. Король ; под ред. М. Э. Лозовской. – С-П., 2005.

69. Короткие курсы химиотерапии у детей с лекарственно-устойчивым туберкулёзом / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, А. В. Казаков, Е. Б. Ковалевская // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 34–39.

70. Критерии эффективности лечения туберкулёза у детей в современных условиях / Н. А. Бармина, Л. А. Барышникова, В. В. Рейхардт [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – № 95 (10). – С. 69–74.

71. Латентная туберкулёзная инфекция среди детей и взрослых в регионах с высокой распространённостью туберкулёза / И. Г. Фелькер, И. В. Павленок, Н. В. Ставицкая, Д. А. Кудлай // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 34–40.

72. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний) / И. А. Бурмистрова, А. Г. Самойлова, Т. Е. Тюлькова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 54–61.

73. Лобанова, Е. А. Влияние пандемии COVID-19 на эпидемическую ситуацию у детей в Смоленской области / Е. А. Лобанова, А. А. Борисевич, Т. В. Мякишева // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 23–29.

74. Лозовская, М. Э. Переносимость детьми химиотерапии туберкулёза / М. Э. Лозовская, И. Ю. Мотов, Г. А. Новик // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 5. – С. 69–76.

75. Локальный туберкулёз у детей раннего возраста / Л. В. Поддубная, Г. Ф. Дубакова, А. Н. Курлаева [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2016. – Т. 94 (6). – С. 8–12.

76. Лугинова Е. Ф. Эффективность применения стандартных режимов химиотерапии у детей и подростков, больных туберкулёзом органов дыхания / Е. Ф. Лугинова, О. И. Гурьева, Д. А. Николаева // Туберкулёз и болезни легких. – 2020. – Т. 98 (11). – С. 45–50.

77. Лугинова, Е. Ф. Тенденции туберкулёза у детей в Республике Саха (Якутия) за 10-летний период на фоне внедрения новых технологий диагностики / Е. Ф. Лугинова, Л. П. Шепелева, О. И. Гурьева // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 1. – С. 5–10.

78. Мангутова, Ю. Е. Динамика эпидемиологической ситуации по туберкулёзу среди детей и подростков в Хабаровском крае (2019–2023 гг.) / Ю. Е. Мангутова, И. В. Ткаченко // Актуальные вопросы современной медицины : материалы VIII Дальневосточного медицинского молодежного форума, 02–12 октября 2024 года. – Хабаровск : Дальневосточный государственный медицинский университет, 2024. – С. 125–128.

79. Маркин, Д. А. Особенности клинического течения туберкулёза у детей и подростков / Д. А. Маркин, В. А. Николаев // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2023. – № 3. – С. 51–55.

80. Маслаускене, Т. П. Туберкулёз: пособие для фельдшеров / Т. П. Маслаускене, К. И. Патрушева. – Иркутск, 2010. – С. 10–15.

81. Методика определения скорости ацетилирования ксенобиотиков по tag SNP rs1495741 / О. Б. Огарков, Н. П. Перетолчина, С. И. Малов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 173, № 4. – С. 527–531.

82. Методы выявления туберкулёза у подростков / А. А. Шурыгин, Е. В. Фурина, С. М. Немятых, Е. А. Дружинина // Туберкулёз и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 68–69.

83. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий

туберкулёза – проблема современной фтизиатрии / Е. Ю. Зоркальцева, О. А. Воробьева, Е. Д. Савилов, О. Б. Огарков // *Acta biomedica scientifica*. – 2019. – № 4 (2). – С. 57–61.

84. Мониторинг эпидемической ситуации как основа повышения качества оказания медицинской помощи при социально значимых инфекционных заболеваниях в Российской Федерации / И. Б. Куликова, Л. Е. Паролина, В. В. Тестов [и др.] // *Туберкулёз и болезни легких*. – 2022. – Т. 100 (12). – С. 6–14.

85. Нечаева, О. Б. Мониторинг туберкулёза в Российской Федерации / О. Б. Нечаева, Е. И. Скачкова, Д. А. Кучерявая // *Туберкулёз и болезни легких*. – 2013. – № 12. – С. 40–49.

86. Нечаева, О. Б. Туберкулёз у детей России / О. Б. Нечаева // *Туберкулёз и болезни лёгких*. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 12–20.

87. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции / О. Б. Нечаева // *Туберкулёз и болезни легких*. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 15–24.

88. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / О. Б. Нечаева // *Туберкулёз и болезни лёгких*. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 13–19.

89. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / О. Б. Нечаева // *Туберкулёз и болезни лёгких*. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15–24.

90. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулёзной инфекции у детей и подростков в России / В. А. Аксенова, Л. А. Барышникова, Н. И. Клевно [и др.] // *Вопросы Современной Педиатрии*. – 2011. – Том 10, № 4. – С. 16–22.

91. Овсянкина, Е. С. Актуальные проблемы противотуберкулёзной помощи детям и подросткам / Е. С. Овсянкина // *Пробл. туб. и болезней легких*. – 2009. – № 1 – С. 3–4.

92. Опыт использования комбинированных противотуберкулёзных

препаратов для превентивного лечения детей / О. Д. Баронова, В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, С. В. Смердин // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 66–72.

93. Опыт применения укороченных курсов химиотерапии у детей с туберкулёзом органов дыхания из очагов инфекции с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / М. Ф. Губкина, Н. В. Юхименко, Ю. Ю. Хохлова [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2020. – Т. 98 (11). – С. 32–38.

94. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2014 году. Сборник статистических и аналитических материалов. Выпуск 14 / под общ. ред. О. В. Стрельченко. – Новосибирск : Сиб. универ. изд-во, 2015. – С. 40–41.

95. Основные показатели против туберкулёзной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Сборник статистических показателей / О. В. Ревякина, Т. В. Алексеева, О. П. Филиппова, И. В. Павленок. – Новосибирск ; ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ, 2016. – 92 с.

96. Основные показатели противотуберкулёзной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе (статистические материалы). – Новосибирск, 2024. – 158 с.

97. Особенности проявлений туберкулёзной инфекции в разных возрастных группах у детей и подростков по результатам скрининга на основе применения 2-х внутрикожных тестов (с туберкулином и аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (CFP10-ESAT6)) в Москве в 2023 году / Л. В. Слогоцкая, Е. М. Богородская, Л. Ф. Шамуратова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 20–30.

98. Особенности формирования группы риска по туберкулёзу среди детей с ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса / Л. Ф. Шамуратова, Т. А. Севостьянова, А. И. Мазус [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 21–28.

99. Особенности эпидемиологического процесса туберкулёза на отдельных

территориях РФ / В. А. Астафьев, С. Н. Жданова, А. Ф. Кравченко [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2017. – Т. 2, № 5-1 (117). – С. 168–173.

100. Оценка эффективности специфической химиопрофилактики с помощью пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с Диаскинтестом / Ю. А. Яровая, О. И. Король, Е. Б. Васильева, Л. В. Клочкова // *Туберкулёз и болезни легких*. – 2015. – № 7. – С. 169–170.

101. Очаг туберкулёзной инфекции как риск развития у детей туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, С. М. Кавтарашвили [и др.] // *Туберкулёз и болезни легких*. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 11–17.

102. Павленок, И. В. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу детского и подросткового населения Сибирского федерального округа в 2020–2022 гг. / И. В. Павленок, Н. В. Турсунова, Н. В. Ставицкая // *Туберкулёз и болезни лёгких*. – 2023. – Т. 101, № 1S. – С. 6–12.

103. Пантелеев, А. М. Туберкулёз с лекарственной устойчивостью МБТ у больных ВИЧ-инфекцией / А. М. Пантелеев // *Материалы конгресса*. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 284.

104. Патент № 2756203 Российская Федерация, МПК C12Q 1/68 (2006.01), C12N 15/00 (2006.01). Федерация. Способ определения генотипа человека, связанного с ацетилизацией ксенобиотиков : № 2020137412 ; заявл. 13.11.2020 ; опубл. 28.09.2021 / Огарков О. Б., Перетолчина Н. П., Малов С. И., Орлова Е. А., Степаненко Л. А., Хромова П. А. ; патентообладатели ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

105. Пахомова, Е. В. Результаты этиологической диагностики туберкулёза у больных коинфекцией ВИЧ-инфекция/туберкулёз в Республике Карелия / Е. В. Пахомова, Ю. М. Маркелов, Т. В. Сунчалина // *Туберкулёз и болезни лёгких*. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 18–23.

106. Первичный туберкулёз у детей раннего возраста из семейного контакта / О. В. Маслова, О. К. Кисилевич, Е. Е. Власова [и др.] // *Туберкулёз и болезни*

легких. – 2014. – № 8. – С. 67–68.

107. Персонифицированное лечение туберкулёза легких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков / Л. В. Панова, Е. С. Овсянкина, О. В. Ловачева [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 55–63.

108. Персонифицированные подходы к выбору режима химиотерапии туберкулёза органов дыхания у детей из эпидемических очагов туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / М. Ф. Губкина, Ю. Ю. Хохлова, Н. В. Юхименко, И. Ю. Петракова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 24–29.

109. Петракова, И. Ю. Клинико-рентгенологическая характеристика неудач лечения туберкулёза органов дыхания у детей и подростков и сроки их выявления в зависимости от метода / И. Ю. Петракова, М. Ф. Губкина, И. Е. Тюрин // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 41–47.

110. Плеханова, М. А. Персонифицированная ранняя диагностика и прогнозирование течения туберкулёзной инфекции у детей с выделением предикторов латентной туберкулёзной инфекции и туберкулёза / М. А. Плеханова, В. А. Аксенова, Л. А. Кривцова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 33–39.

111. Поддубная, Л. В. Эпидемиологические аспекты туберкулёза у детей и подростков 0–17 лет в период улучшения общей ситуации по туберкулёзу / Л. В. Поддубная, Е. П. Шилова, И. Ю. Игошина // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 9. – С. 31–37.

112. Попов, С. А. Оценка взаимосвязи ВИЧ-инфекции и туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / С. А. Попов, Т. П. Сабгайда, Т. С. Радина // Туберкулёз и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 25–32.

113. Поркулевич, Н. И. Динамика структуры локализаций, распространенности и клинических форм туберкулёза у детей за период с 1985 по 2015 г. в Омской области / Н. И. Поркулевич, А. В. Мордык, Е. А. Цыганкова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 55–59.

114. Применение генетических маркеров для прогнозирования развития активного туберкулёза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Е. И. Кулабухова, К. О. Миронов, Е. А. Дунаева [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 53–55.

115. Применение лазеротерапии в комплексной санаторной терапии больных туберкулёзом почек / Л. Т. Гильмутдинова, Р. К. Ягафарова, И. Д. Халфина, Т. В. Сираева // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 30–31.

116. Проблема приверженности больных туберкулёзом к лечению / А. В. Белостоцкий, Т. Ч. Касаева, Н. В. Кузьмина [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 4. – С. 4–8.

117. Прогностические факторы развития туберкулёза у детей с латентной туберкулёзной инфекцией / Н. В. Корнева, А. А. Старшинова, С. М. Ананьев [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2016. – Т. 94 (6). – С. 14–19.

118. Равильоне, М. К. Ликвидация туберкулёза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации / М. К. Равильоне, А. А. Коробицын // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2016. – Т. 94, № 11. – С. 7–15.

119. Реализация стратегии ВОЗ «Остановить туберкулёз». – Женева: ВОЗ, 2009.

120. Роль очагов туберкулёзной инфекции в развитии туберкулёза у детей и подростков / С. М. Кавтарашвили, Н. И. Клевно, В. Г. Мадасова, В. А. Аксенова // Материалы конгресса. – Санкт-Петербург, 2011 – С. 353.

121. Роль факторов риска в развитии туберкулеза у детей из очагов с устойчивостью микобактерий к рифампицину / Н. А. Никифорова, М. Э. Лозовская, Г. А. Новик [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 18–25.

122. Сафьянникова, А. А. Заболевания, представляющие опасность для окружающих на территории иркутской области / А. А. Сафьянникова, Е. Ю. Зоркальцева // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2019. – № 37. – С. 20–21.

123. Сафьянникова, А. А. Социально-значимые заболевания в Иркутской области / А. А. Сафьянникова, Е. Ю. Зоркальцева // Материалы V всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения и окружающая среда». – Иркутск, 2018. – С. 333–337.

124. Севастьянова, Э. В. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулёза / Э. В. Севастьянова, Л. Н. Черноусова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 11–17.

125. Севастьянова, Т. А. Течение туберкулёзного процесса у детей раннего возраста с ВИЧ-инфекцией, не вакцинированных вакциной БЦЖ-м / Т. А. Севастьянова, О. К. Киселевич, Н. И. Клевно // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – Т. 91, № 6. – С. 66–67.

126. Ситуация по туберкулёзу детей за 10 лет и организация детской фтизиатрической службы в Санкт-Петербурге / М. Э. Лозовская, О. П. Захарова, Л. Н. Мидаева [и др.] // Туберкулёз и социально-значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 2 (46). – С. 4–12.

127. Скрининг туберкулёзной инфекции у детей и подростков на основе применения двух внутрикожных тестов: с туберкулином и аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) в Москве в 2021 г. / Е. М. Богородская, Л. В. Слогоцкая, Л. Ф. Шамуратова, Т. А. Севастьянова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 29–38.

128. Случаи смерти детей от туберкулёза в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в 2018 г. / И. В. Павленок, О. В. Ревякина, Д. В. Степанов, В. А. Краснов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 25–29.

129. Смертность больных туберкулёзом в Российской Федерации // Е. М. Белиловский, И. М. Сон, О. Б. Нечаева [и др.]. – М., 2014. – С. 76.

130. Совершенствование организационных мероприятий по выявлению и диагностике туберкулёзной инфекции и туберкулёза у подростков в Республике Казахстан / Л. Т. Ералиева, К. С. Серикбаева, А. С. Ракишева [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 46–51.

131. Современные аспекты туберкулёза у детей в отсутствие вакцинации

БЦЖ / М. Н. Кондакова, А. С. Агафонова, О. П. Захарова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 53–57.

132. Социальные и медицинские характеристики семей, в которых дети заболели туберкулёзом / Н. Г. Камаева, Ю. П. Чугаев, Д. Д. Демакова, Е. Р. Нагаева // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулёза. – 2024. – № S1. – С. 12–18.

133. Социальный портрет семей детей и подростков, больных туберкулёзом органов дыхания / Н. В. Золотова, А. А. Ахтямова, Е. С. Овсянкина [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96 (10). – С. 23–29.

134. Стерликов, С. А. Эффективность лечения детей, больных туберкулёзом лёгких (результаты двухлетнего наблюдения) / С. А. Стерликов, С. Г. Руднев, С. С. Стерликова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 4. – С. 24–26.

135. Томан, К. Туберкулёз: выявление и химиотерапия. Вопросы и ответы / К. Томан. – Женева, 2004. – 387 с.

136. Туберкулёз в пенитенциарной системе как основной фактор риска в развитии эпидемического процесса / А. Н. Зарбуев, Е. Д. Савилов, В. А. Астафьев [и др.]. – Новосибирск : Наука, 2014. – 235 с.

137. Туберкулёз в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (2007–2016 гг.) / Т. В. Алексеева, О. В. Ревякина, О. П. Филиппова, В. А. Краснов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 12–17.

138. Туберкулёз в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Информационно-аналитический обзор. – Новосибирск, 2011. – 54 с.

139. Туберкулёз и COVID-19 у детей и подростков – две волны пандемии: опыт и выводы / Е. С. Овсянкина, Л. В. Панова, М. Ф. Губкина [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 6–12.

140. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя/ И. А. Васильева, С. Е. Борисов, И. М. Сон [и др.] // Туберкулёз в российской Федерации 2012/2013/2014 гг.: аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – С. 210.

141. Туберкулёз у взрослых и детей в Северо-Западном федеральном округе: динамика эпидемиологических показателей и критерии их оценки / А. А. Старшинова, И. Ф. Довгалюк, Д. А. Кудлай [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 46–58.

142. Туберкулёз у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания / В. А. Аксенова, Л. А. Барышникова, Т. А. Севостьянова, Н. И. Клевно / Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – Т. 91, № 3. – С. 40–46.

143. Туберкулёз у детей и подростков / В. А. Аксенова, С. А. Стерликов, Е. М. Белиловский [и др.] // Туберкулёз в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг.: аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – С. 110.

144. Туберкулёз, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации / О. Б. Нечаева, Е. М. Белиловский, З. М. Загдын, И. В. Щукина // Туберкулёз в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг.: аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – С. 177.

145. Туберкулёз, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 8–18.

146. Туберкулёз: общие закономерности эпидемического процесса в России и за Уралом / В. А. Краснов, О. В. Ревякина, П. Н. Филимонов, Д. В. Степанов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 5–11.

147. Укороченные режимы химиотерапии туберкулёза с множественной и пре- широкой лекарственной устойчивостью МБТ в комплексе с хирургическим лечением у детей старшего возраста и подростков / Е. С. Овсянкина, Л. В. Панова, Е. А. Крушинская, М. А. Багиров // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 74–80.

148. Факторы, препятствующие улучшению ситуации по туберкулёзу в субъектах Сибирского Федерального округа / В. А. Краснов, В. М. Чернышев,

- О. В. Стрельченко [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 8–14.
149. Фесюк, Е. Г. Заболеваемость туберкулёзом и особенности течения болезни у детей в Кировской области / Е. Г. Фесюк, Н. Ю. Гурова, В. М. Колчанова // Медицинское образование сегодня. – 2024. – № 2 (26). – С. 35–43.
150. Филиппова, О. П. Оценка эффективности лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах / О. П. Филиппова, О. В. Ревякина, Т. В. Алексеева // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 9. – С. 6–12.
151. Характер и частота патологических изменений при туберкулёзе у больных ВИЧ-инфекцией / Г. В. Кобелева, И. Ф. Копылова, П. Г. Конев, Е. О. Брюхачева // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 55–56.
152. Характеристика рецидивов туберкулёза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Ю. О. Егорова, Е. Ю. Зоркальцева, О. А. Воробьева, Е. В. Батунова // Забайкальский медицинский вестник. – № 4. – 2018. – С. 14–18.
153. Характеристика туберкулёзных процессов у источников инфекции и у заболевших детей при различной продолжительности контакта / М. Ф. Губкина, Ю. Ю. Хохлова, Н. В. Юхименко [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2018. – № 96 (9). – С. 17–22.
154. Харченко, Г. А. Туберкулёзный менингит у детей и подростков / Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова, О. Н. Чабанова // Туберкулёз и болезни легких. – 2017. – Т. 95 (1). – С. 47–50.
155. Химиотерапия у больных туберкулёзом органов дыхания детей старшего возраста и подростков после хирургического вмешательства / Л. В. Панова, Е. С. Овсянкина, С. С. Садовникова, А. Ю. Хитева // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 41–45.
156. Чукавина, И. Ю. Эффективность выявления туберкулёза у детей в условиях неблагополучной эпидемиологической обстановки на территории Иркутской области / И. Ю. Чукавина, Е. Ю. Зоркальцева, С. В. Пугачева // Acta Biomedica Scientifica. – 2011. – № 2 (78). – С. 190–193.

157. Шилова, М. В. Распространенность туберкулёза в Российской Федерации в 1970–2019 годах и факторы, оказывающие влияние на ее уровень / М. В. Шилова // Медицинский алфавит. – 2021. – № 18. – С. 23–33.

158. Шилова, М. В. Совершенствование системы диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулёзных учреждений на основе персонального мониторинга пациентов с применением компьютерных технологий (обоснование и условия выполнения) / М. В. Шилова // Туберкулёз и болезни легких. – 2014. – № 7. – С. 8–15.

159. Шилова, М. В. Туберкулёз в России в 2008 году: монография / М. В. Шилова. – М., 2009. – С. 132.

160. Шилова, М. В. Туберкулёз в России в 2012, 2013 году / М. В. Шилова. – М., 2014. – С. 227.

161. Шилова, М. В. Эпидемическая обстановка по туберкулёзу в Российской Федерации к началу 2009 г. / М. В. Шилова // Пробл. туб. и болезней легких. – 2010. – № 5. – С. 14–21.

162. Шугаева, С. Н. Состояние здоровья детей с нереализованной перинатальной ВИЧ-инфекцией, проживающих в социопатических семьях / С. Н. Шугаева, Е. Д. Савилов, А. Г. Петрова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 3. – С. 100–103.

163. Шугаева, С. Н. Факторы риска туберкулёза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / С. Н. Шугаева, Е. Д. Савилов // Туберкулёз и болезни легких. – 2016. – Т. 94 (2). – С. 8–12.

164. Экспериментальное обоснование применения ропрена для профилактики поражений печени, вызванных изониазидом / Г. И. Можокина, И. А. Елистратова, Л. П. Михайлова [и др.] // туберкулёз и болезни легких. – 2014, № 7. – С. 47–53.

165. Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу в Иркутской области / Е. Ю. Зоркальцева, М. Е. Кощев, С. А. Галимов [и др., в том числе С. В. Пугачева] // Материалы научно-практической конференции, посвященной 90-летию противотуберкулёзной службы Иркутской области «Актуальные

проблемы фтизиатрии». – Иркутск, 2013. – С. 22–26.

166. Эпидемиологические аспекты туберкулёза у детей, больных ВИЧ-инфекцией / Е. Б. Васильева, М. Э. Лозовская, Л. В. Клочкова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 33–37.

167. Эпидемиологические особенности очагов туберкулёзной инфекции / А. А. Шурыгин, Н. А. Брамина, А. А. Варанкина, Ю. А. Шабалина // Материалы конгресса. – Санкт-Петербург, 2011 – С. 231.

168. Эпидемиология туберкулёза в Иркутской области / М. Е. Кошечев, Е. Ю. Зоркальцева, С. А. Галимов [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2011. – № 2 (78). – С. 138–143.

169. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в Дальневосточном Федеральном округе в 2003–2008 гг. / Г. С. Мурашкина, Т. В. Алексеева, Н. М. Новикова [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2010. – № 10. – С. 10–16.

170. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах / Г. С. Мурашкина, Т. В. Алексеева, Н. М. Новикова [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 61–62.

171. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу у детей в 2021 г. и перспективы ее динамики в 2022 г. / В. А. Аксенова, С. А. Стерликов, Д. А. Кучерявая [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 13–19.

172. Эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулёзом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Л. В. Панова, Е. С. Овсянкина, Е. А. Крушинская [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 35–39.

173. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулёзной инфекции в Российской Федерации / А. А. Старшинова, Д. А. Кудлай, И. Ф. Довгалюк [и др.] // Педиатрия. – 2019. – № 98 (4). – С. 229–235.

174. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения

внутрикожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) / Л. В. Слогодская, Е. М. Богородская, Л. Ф. Шамуратова, Т. А. Севостьянова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 15–25.

175. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of isoniazid affected by NAT2 polymorphisms in patients with tuberculosis: A systematic review / T. Surarak, S. Chumnumwat, W. Nosoongnoen, P. Tragulpiankit // Clin Transl Sci. – 2024. – Vol. 17 (4). – P. e13795.

176. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2016. – URL: <http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>. – Текст : электронный.

177. Financial burden for tuberculosis patients in low- and middle-income countries: a systematic review / T. Tanimura, E. Jaramillo, D. Weil [et al.] // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 43. – P. 1763–1775.

178. Global Tuberculosis Control. WHO Report 1998 / World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 1998. – 157 p.

179. Global tuberculosis control. WHO report 2010. (WHO/HTM/TB/2010.7) / World Health Organization // Cent Eur J Public Health, 2010. – 218 p.

180. Global tuberculosis control. WHO report 2010. (WHO/HTM/TB/2010.7.)

181. Global Tuberculosis Report 2014. WHO/HTM/TB 2014.11. – URL: Global tuberculosis report 2014. – Текст : электронный.

182. Global Tuberculosis Report 2015 / WHO, 2015. – 126 p.

183. Global tuberculosis report 2016 / WHO, 2016. – 211 p.

184. Global tuberculosis report 2020: executive summary /World Health Organization [et al.] // Global tuberculosis report 2020: executive summary, 2020.

185. Global Tuberculosis Report. Geneva: WHO, 2022. – 52 pp.

186. Hauer B., Sagebiel D., Loddenkemper R. Tuberkulose-Epidemiologie weltweit// Atemwegs- und Lungenkrankh. – 2007. – Bd. 30, N 6. – P. 263–268.

187. Implementing The End TB strategy: The Essentials. W H O /H TM /TB /2015.31. – Geneva : World Health Organization, 2015. regional Office in Europe. – 179 p.

188. Implementing The End TB strategy: The Essentials. W H O /H TM /TB /2015.31. – Geneva: World Health Organization, 2016. regional Office in Europe. – 195 p.

189. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis / M. N. Bates, A. Khalakdina, M. Pai [et al.] // Archives of internal medicine. – 2007. – Vol. 167, № 4. – P. 335–342.

190. Sakhelashvili-Bil, O. The efficiency of immune modulator BIVEL in the prevention of pulmonary tuberculosis in exposed children from the multidrug-resistant tuberculosis sites / O. Sakhelashvili-Bil, I. Platonova // Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences. – 2023. – N. 3 (77). – P. 94–10.

191. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2015, ECDC/ WHO

192. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2016, ECDC/ WHO tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2016. – URL: 2016, (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2016.pdf>). – Текст : электронный.

193. Undertreated HIV and drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in Irkutsk, Siberia / S. K. Heysell, O. B. Ogarkov, S. Zhdanova [et al.] / Int j Tuberc lung diseases. – 2016. – DIS 20 (2). – P. 187–192.

194. WHO Mortality Database. – URL: http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/ (дата обращения 14.02.2017). – Текст : электронный.

195. WHO's global TB database. – URL: <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/>. – Текст : электронный.

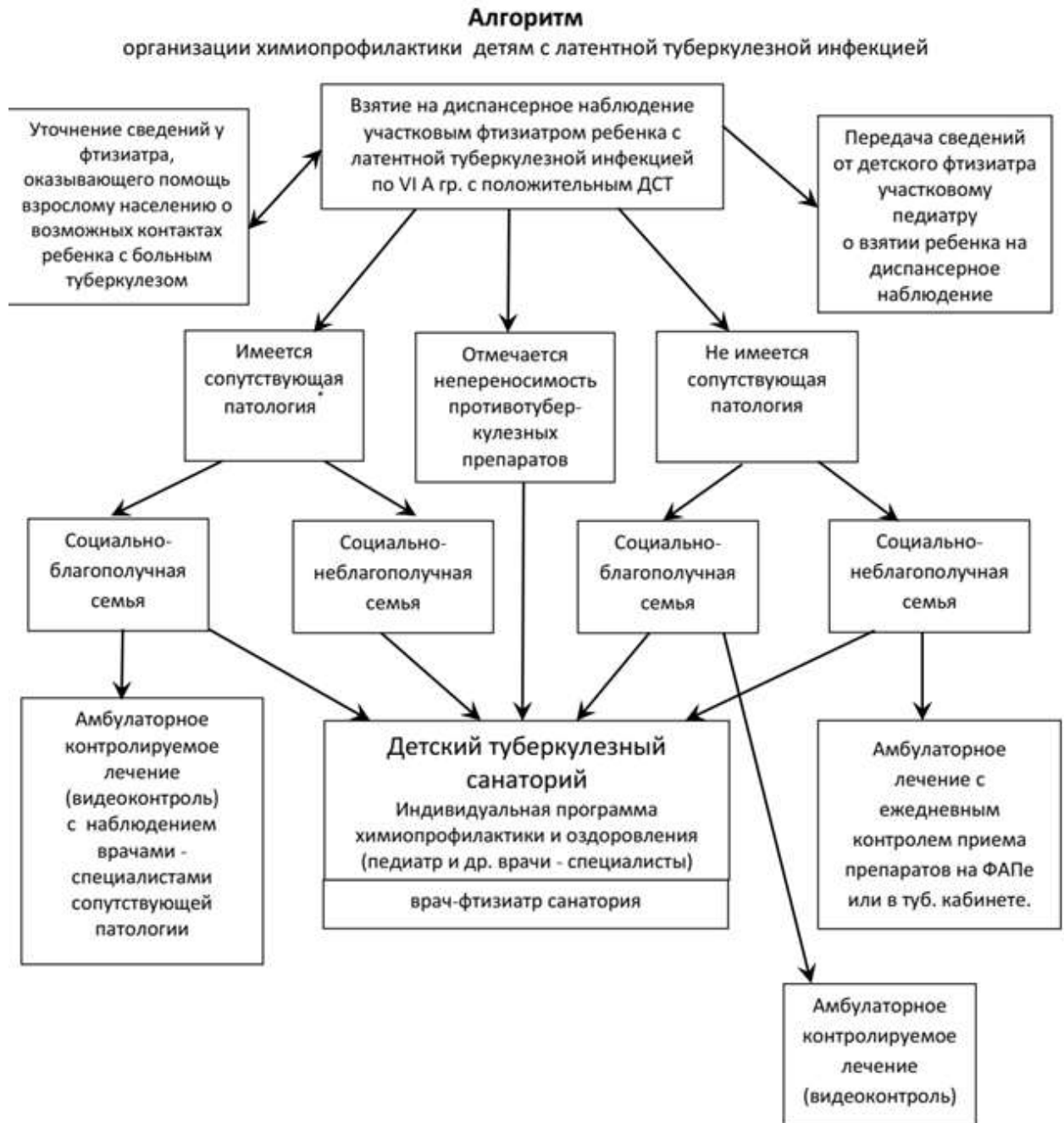
196. WHO's global TB database; Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2015; Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2016. – URL: <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/>. – Текст : электронный.

197. Yoon, Y. S. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia / Y. S. Yoon, H. J. Lee, H. I. Yoon // Int. J. Tuberc. and Lung Disease. – 2005. – Vol. 9, N 11. – P. 1215–1219.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(обязательное)

Алгоритм организации химиопрофилактики детям с латентной туберкулёзной инфекцией



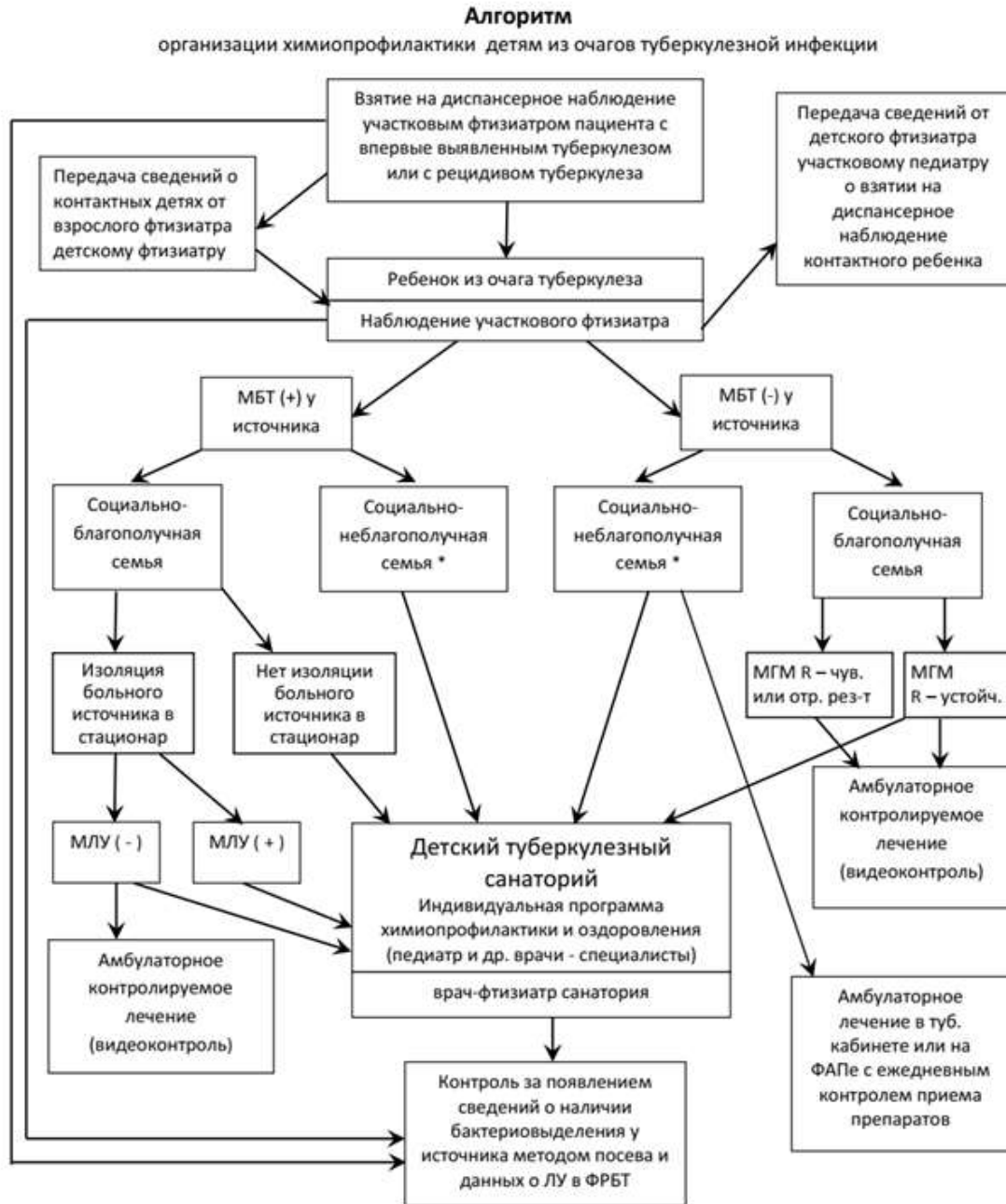
* сопутствующая патология:

- ВИЧ инфекция;
- сахарный диабет;
- заболевания, требующие назначения иммуносупрессивной терапии;
- ХНЗЛ

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(обязательное)

Алгоритм организации химиопрофилактики детям из очагов туберкулёзной инфекции



* критерии социально-неблагополучной семьи:

- злоупотребление алкоголем;
- наркомания;
- отсутствие работы у членов семьи;
- пребывание в местах лишения свободы членов семьи;
- временное ограничение родительских прав;

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(обязательное)

Чек-лист (заполняется при поступлении пациента)

ЧЕК-ЛИСТ (ЗАПОЛНЯЕТСЯ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ ПАЦИЕНТА)		
№	Критерий качества	Оценка выполнения
Заполнение лицевой части медицинской карты		
1	Указание аллергоанамнеза	Да/нет
2	Правильное формулирование клинического диагноза (с шифром МКБ)	Да/нет
3	Заполнение информированных согласий, всех подписей врача	Да/нет
Оформление вкладыша в медицинскую карту		
1	Сбор анамнеза о возможном источнике заражения у законных представителей, ЛУ у источника заражения	Да/нет
2	Длительность, сроки контакта с больным туберкулёзом	Да/нет
3	Если нет сведений о контакте с больным туберкулёзом – запрос у участкового фтизиатра, поиск источника заражения в ФРБТ	Да/нет
4	Сведения о БЦЖ, иммунодиагностике по годам (если нет сведений – запрос у участкового фтизиатра)	Да/нет
5	ФЛГ окружения с указанием даты и результатов обследования	Да/нет
6	Результаты РГ-ТГ исследования, МСКТ	Да/нет
7	Уточнить есть ли диск МСКТ (рентгенограмма) в направительных документах	Да/нет
8	Если нет описания МСКТ – описание рентгенологом (внести в журнал рентгенолога)	Да/нет
9	Указать результаты микробиологических исследований (только для 0, I группы ДН) из направительных документов	Да/нет
10	Указать сведения о перенесенных заболеваниях, в том числе детских инфекциях, и проф. прививках	Да/нет
11	Указать материально-бытовые условия проживания ребенка	Да/нет
Назначения плана обследования		
1	Режим, диета, прогулки	Да/нет
2	*Ребенок до года – расписать вскармливание по часам и объему	Да/нет
3	Режим химиотерапии (указать режим, при отклонении от РХТ – ВК)	Да/нет
4	Микробиологические анализы (только для 0, I группы ДН) для детей до 5 лет включительно – <u>промывные воды желудка</u> : GeneXpert – 1-кратно, КУМ – 2-кратно, посев на плотные питательные среды – 2-кратно, посев на жидкие питательные среды (БАКТЕК) – 1-кратно	Да/нет
5	Микробиологические анализы (только для 0, I группы ДН) для детей 6 лет и старше – <u>мокрота</u> : на GeneXpert – 1-кратно, КУМ – 2-кратно, посев на плотные питательные среды – 2-кратно, посев на жидкие питательные среды (БАКТЕК) – 1-кратно	Да/нет
6	ИФА на ВИЧ (только для 0, I группы ДН и при наличии контакта по ВИЧ с членами семьи)	Да/нет
7	ОАК, ОАМ ежемесячно	Да/нет

8	Биохимические исследования крови: АЛТ, АСТ, билирубин и его фракции, тимоловая проба, глюкоза, мочевины, общий белок и его фракции, сывороточное железо ежемесячно	Да/нет
9	Биохимические исследования крови К, Са при назначении амикацина/канамицина/капреомицина, фторхинолонов ежемесячно	Да/нет
10	ЭКГ	Да/нет
11	ЭКГ ежемесячно при назначении фторхинолонов, бедаквилина	Да/нет
12	УЗИ органов брюшной полости и мочевыводящей системы	Да/нет
13	Спирография детям 7 лет и старше	Да/нет
14	Консультация окулиста детям при назначении этамбутола, линезолида ежемесячно	Да/нет
15	Консультация ЛОР с аудиограммой детям при назначении амикацина/канамицина/капреомицина ежемесячно	Да/нет
16	Диаскинтест 1 раз в 6 месяцев	Да/нет