

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИРКУТСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Звонкова Светлана Геннадьевна

**ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С
РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ**

14.01.16 – фтизиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Е. Ю. Зоркальцева
Научный консультант:
доктор медицинских наук
О. Б. Огарков

Иркутск – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Эпидемиологические и клинические особенности туберкулёза у детей на современном этапе.....	11
1.2 Факторы риска развития туберкулёза у детей.....	20
1.3 Генетические исследования предрасположенности к туберкулёзу.....	27
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Материалы исследования.....	39
2.2 Методы исследования.....	44
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИНАМИКА И ИСХОДЫ ТУБЕРКУЛЁЗА В ГРУППЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ.....	49
ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМИ ТИПАМИ И ГЕНОТИПАМИ: DC-SIGN ГЕНА –336A/G, ГЕНА MCP1 –2518A/G, ГЕНА INF γ +874A/T.....	78
4.1 Характеристика конституциональных типов у детей с туберкулёзной инфекцией.....	78
4.2 Характеристика генотипов DC-SIGN ГЕНА –336A/G, ГЕНА MCP1 –2518A/G, ГЕНА INF γ +874A/T у детей с туберкулёзной инфекцией.....	84
4.3 Характеристика генотипов у детей с различными типами конституции....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	114
ВЫВОДЫ.....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	148
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Анкета № 1.....	154
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Анкета № 2.....	155

ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Анкета № 3.....	156
ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное) Показатели гемограммы у здоровых детей – жителей Иркутской области разного возраста.....	157
ПРИЛОЖЕНИЕ Д (справочное) Длительность интенсивной фазы лечения у детей разного возраста.....	158
ПРИЛОЖЕНИЕ Е (справочное) Средние размеры обхвата запястий и лодыжек у детей разного возраста.....	159
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж (справочное) Соматоскопический метод.....	160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), приблизительно треть человеческой популяции инфицирована штаммами *M. tuberculosis*. Однако, при чрезвычайно высокой инфицированности *M. tuberculosis*, заболевание развивается лишь у малой части людей. Этот факт указывает на генетические факторы восприимчивости к туберкулёзу человека [146]. Активные формы туберкулёза развиваются у 5–10 % из числа всех инфицированных микобактерией туберкулёза (МБТ) [134].

Исследования полиморфизма трёх генетических локусов: гена CD209 –336A/G (rs4804803) (DC-SIGN), гена CCL2 –2518A/G (rs1024611) моноцитарного хемоаттрактивного белка 1 типа (MCP-1), гена INF γ +874A/T (rs2430561) интерферона- γ (INF γ) у взрослых, показали, что их вариабельность достоверно изменяется у больных туберкулёзом в некоторых человеческих популяциях. Указанные гены определяют уровень иммунного ответа при туберкулёзе, и, как показывают единичные работы зарубежных исследователей, течение туберкулёза [208; 221]. При изучении в человеческой популяции полиморфизма кандидатных генов восприимчивости к туберкулёзной инфекции следует учитывать распространённость штаммов микобактерий «пекинского» семейства, так как направление естественного отбора по «заинтересованным» генам человека может меняться в зависимости от распространённости в популяции пандемических штаммов [15; 64].

В целом по Российской Федерации уровень заболеваемости туберкулёзом снижается медленными темпами, при этом Сибирский федеральный округ (СФО) характеризуется более высокими показателями заболеваемости. По итогам 2014 года, эпидемическая ситуация по туберкулёзу в Сибирском федеральном округе и Дальневосточном федеральном округе (ДФО) имеет тенденцию к стабилизации со снижением показателей заболеваемости и смертности от туберкулёза в большинстве территорий [151]. Однако основные

эпидемиологические показатели превышают среднероссийские в 1,6–1,9 раза [148]. Иркутская область является одной из территорий с наиболее напряжённой эпидемиологической ситуацией по туберкулёзу [62].

В РФ отмечается стабилизация эпидемической ситуации по туберкулёзу среди детей с наклонностью к ее улучшению [9]. Однако туберкулёзная инфекция у детей и подростков в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах остаётся серьёзной проблемой. Основные эпидемиологические показатели превышают российские в 1,5–2 раза и являются самыми высокими в Российской Федерации [180].

В Иркутской области за период с 1990 по 2010 гг. уровень заболеваемости увеличился в 3,6 раза. Показатели распространённости и смертности также не имели тенденции к снижению в эти годы [182]. Показатель заболеваемости туберкулёзом детского населения вырос с 1990 по 2009 годы с 8,4 до 26,1 на 100 000, т. е. более чем в 3 раза. Рост заболеваемости туберкулёзом детей находился в тесной корреляционной зависимости от заболеваемости взрослых [61; 156].

Идентификация генов и их аллелей, от экспрессии которых зависит чувствительность или устойчивость к туберкулёзу, позволила бы не только глубоко проникнуть в фундаментальные механизмы иммунитета и развития патологического процесса при туберкулёзе, но и приблизила бы к реальности использование методов генетического типирования для выявления среди здоровых людей лиц с генетически повышенным риском заражения туберкулёзом, требующих первоочередных мер профилактики. В свою очередь, это способствовало бы улучшению организации противотуберкулёзных мероприятий и эпидемиологической ситуации в целом, что и определило необходимость настоящего исследования на современном этапе.

Цель исследования

Оценить влияние генетических факторов – соматотипа и генов CD209 – 336A/G (DC-SIGN), CCL2 –2518A/G (MCP-1) и INF γ +874A/T – на

восприимчивость к туберкулёзу и течение туберкулёзного процесса у детей для разработки индивидуальных подходов к профилактике и лечению данного заболевания.

Задачи исследования

1. Проанализировать течение туберкулёза и эффективность лечения у больных туберкулёзом детей в современных условиях.
2. Определить соматотип у здоровых, инфицированных и больных туберкулёзом детей, оценить влияние соматотипа на восприимчивость и течение туберкулёзной инфекции у детей в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации.
3. Определить полиморфизм генов CD209 –336 A/G DC-SIGN (CD 209 рецептор), CCL2 –2518A/G (MCP-1 моноцитарного хемоаттрактивного белка 1 типа), INF γ +874A/T (интерферона- γ) у здоровых, инфицированных и больных туберкулёзом детей.
4. Изучить влияние полиморфизма генов CD209 –336 A/G (DC-SIGN), CCL2 –2518A/G (MCP-1) и INF γ +874A/T на восприимчивость к туберкулёзу и течение заболевания у детей.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации изучен полиморфизм генов CD209 –336 A/G (DC-SIGN), CCL2 –2518A/G (MCP-1) и INF γ +874A/T (INF γ) – у здоровых, инфицированных и больных туберкулёзом детей, а также влияние полиморфизма генов на клиническое течение туберкулёза.

Впервые установлена зависимость клинического течения туберкулёза от определенных аллелей изучаемых генов: положительная клинико-рентгенологическая динамика на ранних сроках лечения ассоциируется с наличием аллеля –336A CD209 (DC-SIGN) гена; склонность к хроническому течению туберкулёза – с наличием аллеля –2518A CCL2 (MCP-1) гена.

Впервые определена связь полиморфизма генов CD209 (DC-SIGN) и гена INF γ с

характеристикой показателей периферической крови в процессе лечения туберкулеза.

Практическая значимость работы

Изученные нами полиморфизмы вышеперечисленных генов влияют на характер клинического течения туберкулёза, что даёт возможность индивидуального подхода к лечению туберкулёза у детей и прогнозировать течение заболевания, проводить персонифицированное лечение туберкулёза, подбирать оптимальные сроки интенсивной фазы химиотерапии (ХТ) и сроки стационарного лечения. У детей, носителей аллеля +874А гена $INF\gamma$ абсолютное количество лимфоцитов выше в начале основного курса лечения, у детей носителей +874А аллеля гена $INF\gamma$ через четыре месяца от начала выше количество моноцитов.

Для определения оптимальных сроков интенсивной фазы лечения основного курса химиотерапии, наряду с ранее используемыми клиничко-рентгенологическими показателями, целесообразно учитывать полиморфизм CD209 –336 A/G (DC-SIGN) гена. Наличие AA генотипа CCL2 –2518A/G (MCP1) гена у детей следует рассматривать как фактор риска хронизации туберкулёзного процесса, что требует обязательного стационарного лечения противотуберкулезными препаратами, учёта сведений о спектре лекарственной чувствительности у больного в очаге, если ребёнок заболел из контакта, а при отсутствии положительной динамики через 2 месяца возможна коррекция лечения.

Формировать группы риска по туберкулёзу с учётом типа конституции. В группу риска по туберкулёзу могут быть включены инфицированные туберкулёзом дети астеноидного и астеноидно-торакального типов конституции, что требует проведения им индивидуальных профилактических мероприятий для предотвращения развития туберкулёза.

Основные положения работы могут быть использованы в качестве материала для преподавания на кафедрах туберкулёза Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования и

Иркутского государственного медицинского университета.

Положения, выносимые на защиту

1. Клиническая структура туберкулеза у детей в условиях напряженной эпидемиологической ситуации характеризуется значительным удельным весом осложненных (35,0 %) и генерализованных (5 %) форм, замедленной динамикой туберкулезного процесса на фоне противотуберкулезной терапии, с формированием необратимых изменений в корнях и лёгочной ткани в виде единичных и множественных кальцинатов.
2. Предрасположенность к туберкулёзу у детей связана с астеноидным и астеноидно-торакальным соматотипами.
3. Полиморфизм генов CD209 –336 A/G (DC-SIGN), CCL2 –2518A/G (MCP-1) и INF γ +874A/T не оказывает влияния на восприимчивость к туберкулёзной инфекции у детей.
4. Клиническое течение туберкулёза у детей зависит от полиморфизма изучаемых генов: аллель –2518A гена CCL2 у детей ассоциируется с неблагоприятным течением туберкулёза, аллель –336A CD209 (DC-SIGN) гена связана с благоприятным течением туберкулёзного процесса.
5. Полиморфизм гена INF γ +874A/T оказывает влияние на содержание лимфоцитов и моноцитов в периферической крови у больных туберкулёзом детей – аллель +874A гена INF γ ассоциируется с более высоким содержанием лимфоцитов и моноцитов в периферической крови.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на заседаниях научного общества фтизиатров Иркутской области (Иркутск, 2010; 2011); на научно-практической конференции «Актуальные проблемы противотуберкулёзной помощи и перспективы её совершенствования» (Улан-Удэ, 2011); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения

туберкулеза у детей и подростков» (Москва, 2013).

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном совещании кафедр туберкулеза, эпидемиологии и микробиологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Иркутск, 2015).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, номер государственной регистрации 01200850830.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования используются в преподавании на кафедрах туберкулеза ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России и ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Рекомендации по формированию групп риска среди детей в зависимости от типа конституции внедрены в работу детского диспансерного отделения ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулёзная больница» и ГБУЗ «Областная детская туберкулезная больница». Опубликованы методические рекомендации «Некоторые генетические механизмы предрасположенности к туберкулезу».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 2 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит

из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 51 таблицы и 18 рисунков. Указатель литературы представлен 229 источниками, из которых 47 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Обследование детей, забор материала для генетических исследований, статистическая обработка и анализ проведены лично автором. Генетические исследования полиморфизма генов CD209 (DC-SIGN гена –336A/G), гена CCL2 (MCP1 –2518A/G), гена INF γ +874A/T у 60 больных туберкулёзом детей, 86 инфицированных и у 100 здоровых детей проведены Огарковым О. Б. на базе ГУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр» (ИОККДЦ).

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологические и клинические особенности туберкулеза у детей на современном этапе

По оценкам Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире регистрируется около 9 млн. новых случаев туберкулеза и 1,5 млн. смертей от этой инфекции (доклад ВОЗ, 2014). С 1993 года туберкулёз признан ВОЗ глобальной проблемой, требующей самого пристального внимания [85]. В последнее десятилетие отмечен значительный прогресс в области глобальной борьбы с туберкулёзом, однако целевые показатели не были достигнуты ни в одной из стран мира (доклад ВОЗ, 2009). Анализ статистических данных, опубликованных в рапорте Всемирной организации здравоохранения за 2006 год, указывает на неравномерное распространение туберкулёза в мире. К сожалению, специалисты ВОЗ в ежегодных отчётах о ситуации по туберкулёзу в мире, выпускаемых с 1997 года, не дают анализа показателя заболеваемости в регионах и странах мира в разрезе методов выявления туберкулёза. Поэтому информацию, представленную в ежегодных отчётах, нельзя считать в полной мере сопоставимой. С учётом того, что по рекомендациям ВОЗ туберкулёз в большинстве странах мира (за исключением США, России и бывших стран СССР) диагностируют в основном с помощью простой бактериоскопии мокроты, приведённые показатели заболеваемости следует считать заниженными – истинная заболеваемость во многих странах мира, несомненно, выше [141]. Сегодня значимость проблемы туберкулёза в мире очевидна. Показатели смертности, как и показатели заболеваемости, неодинаковы в разных странах и на территориях одной страны и часто характеризуются выраженными колебаниями.

Наибольшая поражённость населения туберкулёзом зарегистрирована в Африке и Азии, где в 2005 году показатели заболеваемости соответственно составили 161 и 108 на 100 000 населения (по данным Глобального отчёта ВОЗ по борьбе с туберкулёзом в мире за 2009 год). Наиболее низкие показатели

заболеваемости населения туберкулёзом выявлены в Европе (в 2005 году – 41,4 на 100 000 населения). Однако уровень заболеваемости туберкулёзом населения в различных странах Европы существенно отличается. Диапазон колебаний показателей заболеваемости туберкулёзом в 2007 году составляет от 5,5 (Швеция) до 129,9 (Румыния) на 100 000 населения [179]. В США число зарегистрированных больных с 1983 по 1993 г. увеличилось на 14 %. В странах Центральной и Восточной Европы наряду с увеличением заболеваемости отмечался рост смертности от туберкулёза, которая составляет в среднем 7 случаев на 100 000 населения [82].

Важнейшими проблемами туберкулеза на современном этапе в мире являются распространение ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. Ежегодно возрастает количество летальных исходов от туберкулёза на фоне ВИЧ-инфекции [128]. Больные ВИЧ-инфекцией представляют собой группу высокого риска по заболеванию туберкулёзом. При этом две трети инфицированных взрослых и более 90 % всех ВИЧ-инфицированных детей проживают в Африке [150].

В Российской Федерации можно выделить 3 этапа в динамике эпидемической ситуации по туберкулёзу. Первый этап, начавшийся в 50-е годы XX века, характеризовался постепенным снижением в 70–80-е годы значений эпидемиологических показателей по туберкулёзу. С 1991 г. начался второй этап, в течение которого вплоть до 2001 г. эпидемическая ситуация по туберкулёзу поменялась с относительно благополучной на неустойчивую, а затем и на неблагоприятную. В 2002 г. наступил переломный момент, и тенденция развития эпидемического процесса туберкулёзной инфекции в стране изменилась, появились первые признаки стабилизации. Увеличение заболеваемости туберкулёзом в России совпало с аналогичной тенденцией в странах СНГ и в ряде стран Восточной и Западной Европы [51; 55; 171; 172]. В 2005 году показатель заболеваемости туберкулёзом в России составил 83,8 на 100 000, что в 2,5 раза выше уровня аналогичного показателя 1991 года (34,0 на 100 000). По данным ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и

информатизации здравоохранения» Минздрава России (ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России), показатель заболеваемости туберкулёзом достиг в 2013 г. наименьшего за последнее десятилетие значения – 63,0 на 100 000 населения. В настоящее время, несмотря на позитивную динамику показателей заболеваемости и смертности населения от туберкулёза, заболеваемость туберкулёзом детей сохраняется на значительном уровне, превышая аналогичные данные в странах Европы в 5 раз [138].

Одним из наиболее информативных показателей, используемых для оценки эпидемиологической ситуации по туберкулёзу, является показатель смертности населения от туберкулёза [81]. Уровень показателя смертности от туберкулёза во многом зависит от условий жизни населения. Сегодня, как и в начале XX века, основной причиной смерти от инфекционных и паразитарных заболеваний является туберкулёз. Показатель смертности населения России от туберкулёза 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 этот показатель составил 17,5 на 100 000 населения, что соответствовало уровню его значения в 1971–1972 годах. К 2008 году показатель смертности населения от туберкулёза уменьшился на 22,6 %, но, несмотря на существенное снижение, оставался на высоком уровне [179]. В 2014 году показатель смертности составил 10,0 на 100 000 населения [151].

Характеристика эпидемической ситуации по туберкулёзу среди детского населения является важной, так как это не только количественная оценка показателей, а, при сопоставлении с эпидемическими показателями по туберкулёзу среди взрослого населения, также качественная характеристика и прогноз ситуации по туберкулёзу в целом [103]. Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу у детей находится в прямой зависимости от заболеваемости и смертности от туберкулёза взрослого населения [87]. Большой резервуар инфекции среди взрослого населения повлёк за собой и рост заболеваемости детей. Показатель заболеваемости детей туберкулёзом 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 100 000 детского населения. Темпы роста заболеваемости и распространённости туберкулёза среди детей и подростков с 1990 по 2002 гг. подтверждают нестабильность эпидемиологической ситуации в этот период [6]. С 2002 по 2007 гг. отмечалось снижение темпов роста заболеваемости и некоторая стабилизация показателей распространённости туберкулёза среди детского и подросткового населения. По данным ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, показатель заболеваемости туберкулёзом детей в 2014 г. составил 13,2 на 100 000 детей.

Различные возрастные группы детей обладают разной степенью восприимчивости к туберкулёзной инфекции, поэтому уровень их заболеваемости существенно различается. В 2006 году наблюдался наиболее высокий уровень заболеваемости туберкулёзом детей в возрасте 3–6 лет – 22,56 на 100 000, что может быть объяснено снижением защитного действия вакцинации БЦЖ к этому возрасту, началом контактов с большим числом людей и физиологическими особенностями организма в этом возрасте. Среди детей до 1 года заболеваемость составляла 7,21; в возрасте 1–2 лет – 15,51 на 100 000 детей соответствующих возрастных групп.

Необходимо отметить, что возросла также заболеваемость среди подростков – с 31,1 на 100 000 соответствующей возрастной группы в 2002 г. до 36,4 в 2006 г. [29].

По данным ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России в 2014 году показатель заболеваемости туберкулёзом детей до года составил 4,1; 1–2 года – 9,2; 3–4 года – 19,3; 5–6 лет – 16,2; 7–14 лет – 13,5; 15–17 лет – 27,8 на 100 000 детей соответствующего возраста, что показывает улучшение эпидемиологической ситуации в целом при сравнении с вышеуказанным периодом.

Начиная с конца XX века во многих регионах России стал наблюдаться неуклонный рост ЛУ МБТ [1]. В ближайшие 2–3 года ожидается превалирование лекарственно-устойчивого туберкулёза в структуре «бациллярного ядра» [38]. Среди всех состоящих на учёте детей МЛУ МБТ выявлена у 0,5 %. Среди всех состоявших на учёте подростков МЛУ МБТ диагностирована у 3,1 % [179]. По

данным разных авторов, от 22,4 % до 75,8 % детей и подростков, заболевших туберкулёзом, имеют контакт с больным туберкулёзом, а более половины из них – с бактериовыделителем [2; 5; 6; 8; 26]. В настоящее время на всей территории Российской Федерации и в ряде отдельных ее регионов регистрируется неуклонный рост доли туберкулёза с МЛУ возбудителя среди впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания с 6,7 % в 1999 г. до 17,4 % в 2013 г., среди контингентов – с 10,5 % до 40,0 % [19; 73; 124].

Лекарственная чувствительность МБТ детей и подростков, больных туберкулёзом, в основном совпадает с лекарственной чувствительностью МБТ источника заражения. В связи с этим химиопрофилактику детям из очагов и контактов с лекарственно-устойчивым туберкулёзом необходимо проводить с учётом лекарственной чувствительности МБТ источника заражения. Частота обнаружения лекарственно-устойчивых штаммов МБТ среди детей и подростков с впервые выявленным туберкулёзом имеет отчётливую тенденцию к росту, что обусловлено ростом лекарственно-устойчивых форм среди взрослых [3].

В условиях напряженной эпидемиологической ситуации наряду с ростом детской заболеваемости изменилась и её клиническая структура. В 80-х – 90-х годах прошедшего века основной клинической формой туберкулёза у детей были малые формы туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов [46]. В настоящее время у детей преобладают первичные формы туберкулёза, среди которых чаще всего встречается туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов [2; 5]. Отмечается тенденция к увеличению числа детей с распространёнными, осложнёнными формами [145]. Структура заболеваемости детей и подростков в основном соответствует особенностям течения туберкулёза в соответствующих возрастных периодах [103; 151].

Смертность детей от туберкулёза в России составляет менее 0,10 на 100 000 детского населения. В Московской области за 1990–2004 гг. умирало от туберкулёза 1–2 ребёнка каждый год. Территориальная смертность при этом составила 0,10–0,20 на 100 000 детского населения. Основная причина – поздний прижизненный диагноз туберкулёза, связанный с врачебными ошибками

педиатров и инфекционистов общей лечебной сети. Среди детей раннего возраста основной причиной смерти от туберкулёза является туберкулёзный менингоэнцефалит, а в более старшем возрасте – прогрессирование внутригрудных форм туберкулёза [123].

В структуре детской смертности от туберкулёза преобладают дети в возрасте до 3 лет, наиболее неблагоприятной группой являются дети первых 12-ти месяцев жизни, не привитые вакциной БЦЖ (у детей до 1 года показатель смертности максимально высок – 0,7 на 100 000 в 2006 г.), что свидетельствует о выраженном влиянии экзогенной инфекции на возникновение заболевания в данной возрастной группе, особенно при домашнем контакте с не выявленным больным туберкулёзом взрослым членом семьи [18; 26; 29; 98].

Особенностью выявления туберкулёза у детей и подростков в современных условиях является зависимость роли различных методов выявления от возрастной группы. К методам раннего выявления туберкулёза у детей относят: туберкулинодиагностику с 12-ти месячного возраста и флюорографическое обследование с 15-ти летнего возраста. В современных эпидемических условиях отмечается снижение выявления туберкулёза методом туберкулинодиагностики [116]. Туберкулёз у детей раннего возраста часто выявляется при обращении за медицинской помощью и при обследовании по семейному контакту [87]. Решающую роль в выявлении туберкулёза у детей массовая туберкулинодиагностика играет только в возрасте 5–9 лет. У детей 10–14 лет, по сравнению с предыдущей возрастной группой, туберкулёз выявляется часто при обращении за медицинской помощью, а методом массовой туберкулинодиагностики заболевание выявляется чаще у этих детей со сроками инфицирования более 2 лет при нарастании чувствительности к туберкулину. У подростков ведущим является лучевой метод. Учёт особенностей выявления туберкулёза в зависимости от возрастной группы помогает выбрать наиболее эффективные методы проведения противотуберкулёзных мероприятий среди детей [35; 159].

Одним из важнейших показателей эпидемиологической ситуации по

туберкулёзу является инфицированность детей микобактериями [175]. Определение уровня инфицированности туберкулёзом детей имеет большое эпидемическое значение, так как характеризует резервуар туберкулёзной инфекции и потенциальные возможности возникновения новых случаев заболевания [69]. Рост показателя инфицированности детей является индикатором величины истинного бациллярного ядра среди населения и подтверждает наличие скрытых очагов туберкулёзной инфекции [34]. По данным Овсянкиной Е. С. и соавт., туберкулинодиагностика по-прежнему остаётся основным методом раннего выявления туберкулёза и формирования групп риска по заболеванию туберкулёзом детей. К 14 годам около 30 % детского населения становятся инфицированными микобактериями туберкулёза по результатам туберкулиновых проб [68]. Уровень инфицированности туберкулёзом детского населения обусловлен как резервуаром туберкулёзной инфекции в том, или другом регионе, так и отягощающими факторами, т. е. теми заболеваниями и состояниями, которые снижают резистентность организма ребёнка. В ряде групп риска инфицированность туберкулёзом выше, чем среди здоровых лиц того же возраста: среди часто болеющих ОРВИ – в 1,5–2 раза, ревматизмом – в 1,5 раза, пиелонефритом – в 1,5–2 раза и более [14]. Для оценки эпидемиологической ситуации по туберкулёзу среди детского населения в РФ важное значение имеет и анализ динамики показателя первичного инфицирования *M.tuberculosis* детей и подростков за прошедшее десятилетие [43]. Число впервые инфицированных детей в РФ за период с 1998 по 2007 год увеличилось более чем в 2 раза, ежегодно это 1,5–2 % детского населения страны, а в ряде территорий России составляет и до 3 % всего детского населения [29; 68]. Наибольшему риску инфицирования туберкулёзом подвергаются дети 6–7 лет, когда заканчивается защитное действие вакцины БЦЖ [160]. С 2005 по 2011 гг. отмечается снижение показателя первичного инфицирования МБТ среди детей в возрасте 0–17 лет, в 1,5 раза сократилось число детей, впервые взятых на учет с гиперергическими реакциями на пробу Манту с 2 туберкулиновыми единицами [99; 100].

Необходимо отметить, что эпидемическая ситуация по туберкулёзу в разных

Федеральных округах России неодинаковая. Это обусловлено различиями в географическом положении, климатических условиях, экономическом положении, укладе жизни, плотности населения, особенностями организации противотуберкулёзной помощи. Примером недовыявления туберкулёза у детей может служить необъяснимо низкий показатель заболеваемости туберкулёзом детей в Псковской области (4,3 на 100 000 детского населения в 2007 году), когда общая заболеваемость туберкулёзом в указанном году (90 на 100 000 населения) превышает федеральную и региональную: 83,2 и 62,2 на 100 000 населения соответственно [112]. В группу относительно благополучных по эпидемической ситуации регионов РФ попали в основном регионы Центрального и примыкающих к нему Северо-Западного и Приволжского федеральных округов [133]. Наиболее неблагоприятная обстановка с туберкулёзом сложилась в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Особенно выросли территориальные показатели заболеваемости населения туберкулёзом в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах [27]. В Сибирском (СФО) и Дальневосточном (ДФО) федеральных округах эпидемическая ситуация с туберкулёзом остаётся крайне напряжённой, значительно влияя на формирование эпидпоказателей в целом по России. Среди всех впервые выявленных больных туберкулёзом в стране 29,3 % – это больные из СФО и ДФО, среди умерших – 30,0 %, каждый третий заболевший ребёнок – житель этих округов. В СФО показатель заболеваемости в 2013 году составил 104,8 на 100 000 населения. В округах, так же как и в целом по России, отмечается рост числа больных с лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя, в том числе и с множественной (МЛУ). За последние три года доля больных с МЛУ среди впервые выявленных с бактериовыделением в СФО увеличилась на 1/3, в ДФО – в два раза. Постоянный рост частоты случаев с ЛУ и МЛУ свидетельствует, что наиболее опасные тенденции в эпидемиологии туберкулёза не преодолены, на сегодняшний день ситуация по туберкулёзу в округах требует к себе пристального внимания [79]. Основные эпидемиологические показатели по туберкулёзу в Восточной Сибири превышают республиканские в 1,5 раза и более [86; 165].

В Иркутской области за период с 1990 по 2010 гг. уровень заболеваемости увеличился в 3,6 раза. Показатели распространённости и смертности также не имеют тенденции к снижению в последние годы [182].

В Иркутской области показатель заболеваемости туберкулёзом детского населения вырос за период с 1990 до 2014 гг. более чем в 3 раза (с 8,4 до 28,0 на 100 000 детского населения), характеризовался неравномерностью в наблюдаемый период. Рост заболеваемости туберкулёзом среди детей произошёл в основном за счёт детей из очагов туберкулёзной инфекции – за указанный промежуток времени уровень заболеваемости контактных вырос в 12 раз. В 2004–2008 гг. показатель заболеваемости контактных детей колебался от 0,7 до 1,2 % в Иркутской области. В северных районах с низкой плотностью населения редко регистрировалась заболеваемость детей из очагов туберкулезной инфекции. В то же время, низкая численность населения приводит к большой погрешности при расчетах эпидемиологических показателей. В сельских районах заболеваемость детей в очагах регистрировалась неравномерно и достигала высоких показателей – от 3 до 20 %. В таких районах встречались случаи тяжелых осложненных форм туберкулеза, поражения мозговых оболочек и ЦНС, в том числе с летальным исходом. В промышленных районах, где специализированная помощь более доступна, уровень заболеваемости детей из контакта был ниже – 0,5–1 %, случаи заболевания наблюдались ежегодно [60].

Обращает внимание и соотношение показателей первичного инфицирования детей и подростков микобактериями туберкулёза и заболеваемостью туберкулёзом взрослого населения в Иркутской области за период с 2005 по 2007 год. Отмечается, что на фоне продолжающегося роста заболеваемости, показатель «виража» стал снижаться. Однако, на фоне роста заболеваемости туберкулёзом за рассматриваемый период времени, указанная тенденция говорит не об уменьшении резервуара туберкулёзной инфекции среди населения, а о дефектах в организации работы по туберкулинодиагностике, в частности, неверной интерпретацией туберкулиновых проб [62].

Рост эпидемиологической напряженности в г. Иркутске был связан не

только со снижением жизненного уровня, миграцией, наличием значительной доли спецконтингентов исправительно-трудовых учреждений (ИТУ), но и ухудшением проведения профилактических мер [181].

Сложившаяся неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в Сибирском регионе свидетельствует о необходимости разработки комплекса лечебных, диагностических и профилактических мероприятий с учетом территориальных особенностей. Современные социально-экономические условия требуют новых подходов к организации противотуберкулезных мероприятий [80]. Целесообразно планировать профилактические мероприятия в различных регионах Российской Федерации с учётом реального распространения заболеваемости туберкулёзом на конкретной территории [56].

1.2 Факторы риска развития туберкулёза у детей

В настоящее время с достаточной степенью определённости можно говорить о наличии трёх основных групп факторов, определяющих повышенный риск развития заболевания туберкулёзом:

- 1) эпидемиологические: тесный контакт с больным туберкулёзом;
- 2) эндогенные: различные заболевания и состояния, снижающие резистентность организма и создающие условия для развития туберкулёза;
- 3) экзогенные: социально-экономические, бытовые, экологические и производственные факторы.

Степень негативного воздействия каждого из этих факторов различна в отдельных регионах и динамично меняется с течением времени. Определение общих характеристик «групп риска» заболевания туберкулёзом представляет собой серьёзную научную, организационную и практическую проблему. Формированием «групп риска» с учётом региональной специфики можно повысить результативность обследования и эффективность профилактики туберкулёза среди населения.

Среди детей в настоящее время определены наиболее значимые группы

риска инфицирования и заболевания туберкулёзом [57; 126]. Дети, инфицированные микобактериями туберкулёза, имеют высокий риск развития заболевания вследствие недостаточной иммунной защиты. Доказана необходимость дифференцированного подхода к профилактическому лечению детей из групп риска заболевания туберкулёзом [7; 36; 122]. В качестве прогнозирования эффективности химиопрофилактики у детей Ходзицкая В. К., Зосимов А. Н. предлагают использовать показатели иммунитета и гемограммы [169]. Условия проведения химиопрофилактики детям и подросткам из групп риска зависят от наличия, сочетания и количества факторов риска. Обязательная химиопрофилактика в течение 3 месяцев в условиях санатория или детского санаторного учреждения должна проводиться детям, у которых имеется 2 и более факторов риска [36].

По данным Мордовской Л. И. и соавт., 2001 [53], изучение факторов риска заболевания туберкулёзом у обследуемых детей выявило, что доминирующим является медико-биологический фактор риска: отсутствие или некачественная иммунизация, частые простудные и сопутствующие хронические заболевания органов дыхания, гиперергическая чувствительность к туберкулину. Сочетание этих факторов приобретает особо отрицательное значение при наличии контакта с больным туберкулёзом, неудовлетворительных материально-бытовых условий, вредных привычек у родителей, клинико-генеалогических факторов [53; 91; 174].

Одним из основных факторов риска заболеваемости туберкулёзом является контакт с больными туберкулёзом [20]. В настоящее время более чем в 50 % случаев, заболевшие туберкулёзом дети, имеют семейный контакт, причём нередко двойной [143; 144]. Заболеваемость детей из семейного контакта, по данным РФ, в 2002 году составила 533,1 на 100 000 контактных [31]. Дети, эффективно вакцинированные БЦЖ, имеют высокий риск заболевания туберкулёзом в условиях близкого контакта в семье с массивными бактериовыделителями при недостаточном качестве профилактической работы. У большинства детей с повышенной чувствительностью к туберкулину из неустановленного контакта, не привитых или некачественно привитых БЦЖ,

инфицированных в условиях скрытого бактериовыделения преимущественно в семьях лиц с остаточными изменениями в лёгких, отсутствие иммунобиологических защитных реакций является основным фактором риска развития активного туберкулёза [162]. В наибольшей степени предрасполагает к заболеванию детей семейный контакт с взрослыми бактериовыделителями. В то же время в последние годы в условиях высокой заболеваемости туберкулёзом возрастает опасность внесемейного контакта детей с бактериовыделителями, являющимися источником инфицирования туберкулёзом детей и причиной развития заболевания. Поэтому, основными направлениями снижения детской заболеваемости туберкулёзом являются своевременное выявление больных взрослых, учёт не только семейных, но и внесемейных контактов, надёжная изоляция детей от бактериовыделителей, а также проведение качественных противотуберкулёзных прививок, химиопрофилактики [140]. Несвоевременное выявление взрослого больного, отсутствие противоэпидемических и профилактических мероприятий в очаге приводит к развитию более тяжёлых форм туберкулёза у детей [89]. По данным Губкиной М. Ф. и соавт., 2005 г. [49], можно отметить первостепенное значение следующих факторов риска развития туберкулёза: отсутствие вакцинации (иммунизация является ведущим специфическим методом профилактики туберкулёза, поэтому особую группу риска составляют дети и подростки, не привитые или некачественно привитые против туберкулёза), наличие контакта с больным туберкулёзом, выраженный и гиперергический характер туберкулиновой чувствительности, изменения характера туберкулиновой чувствительности («вираж», нарастание). Не имеют принципиального значения отсутствие и выраженность местного поствакцинального знака. Общие соматические заболевания и социальный статус семьи играют роль факторов риска развития туберкулёза при сочетании с другими факторами, в частности при наличии контакта с больным туберкулёзом, изменении характера туберкулиновой чувствительности [49]. Особенности течения туберкулёза у детей раннего возраста в современных условиях позволяют отнести детей указанной возрастной категории к группе наиболее высокого риска

заболевания туберкулёзом, особенно при наличии контакта с больным туберкулёзом, некачественной вакцинации БЦЖ, с гиперергическими и выраженными реакциями на туберкулин [110; 157].

Необходимо учитывать, что подростковый возраст относится к группе риска с повышенной заболеваемостью и особенностями клинического течения туберкулёза в силу анатомо-физиологических особенностей, связанных с гормональной перестройкой организма [12; 145; 158]. При распространённых и деструктивных процессах у больных туберкулёзом лёгких детей старшего возраста и подростков формируются большие остаточные изменения [167].

В настоящее время мощным фактором риска в развитии туберкулёза является ВИЧ-инфекция, вызывающая нарушения иммунного статуса. Одной из причин эпидемии ВИЧ-инфекции и туберкулёза в России стала проблема широкого распространения парентерального употребления наркотиков, которая увеличивает число больных ВИЧ и, как следствие, число больных туберкулёзом [117]. Особую группу больных с ВИЧ-инфекцией составляют женщины детородного возраста. Среди них постоянно увеличивается доля женщин беременных и детей, рождённых ими. С 2005 по 2008 годы общее число живых детей, родившихся от больных ВИЧ-инфекцией матерей, в Российской Федерации в абсолютных числах увеличилось почти в 2 раза – с 27 369 в 2005 г. до 51 920 в 2008 г. Туберкулёз, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, у детей в возрастной группе от 0 до 7 лет наблюдался в 10 раз чаще, чем у детей в возрасте 8–14 лет. Масштабы распространения ВИЧ-инфекции и туберкулёза, неуклонный рост числа детей, рождённых матерями с ВИЧ-инфекцией, диктуют необходимость проведения неотложных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на борьбу с этими инфекциями [125].

На недостаточную изученность воздействия экологии на эпидемиологию, уровень инфицированности, заболеваемость и особенности течения туберкулёзной инфекции у детей и подростков в зависимости от экологических факторов показывают в своей работе Мотанова Л. Н., Власенко С. Н., 2004 [96]. Они отмечают, что заболеваемость и инфицированность детей и подростков прямо

зависит от особенностей географического положения, рельефа местности, климатических условий, характера застройки, экологического состояния окружающей среды, плотности населения различных районов. Отмечается значительное и существенное влияние вышеперечисленных факторов экологической обстановки на развитие туберкулёзной инфекции у детей и подростков [96; 97]. Территория Сибири характеризуется своеобразием медико-географических и социально-экономических факторов, особенно на Крайнем Севере, где отмечены особенности обмена веществ, сниженный уровень иммунологической реактивности, повышенная заболеваемость неспецифическими заболеваниями лёгких, бронхов, желудочно-кишечного тракта и печени и, где неблагоприятные экологические условия усугубляются неблагоприятными климатическими условиями. Более 150 городов России, в том числе почти все города Западной Сибири и Иркутской области, Забайкалья характеризуются высокой концентрацией химических веществ, превышающей ПДК до 5 раз, а в 87 городах – до 10 раз. Особые климатические, социально-экономические, географические и архитектурно-планировочные особенности территории Сибири являются причиной неравномерности загрязнения отдельных территорий. Степень техногенного загрязнения окружающей среды и, прежде всего, атмосферного воздуха влияет на различия в уровнях и структуре заболеваемости детей и подростков различными заболеваниями, в том числе туберкулёзом. Высокий уровень бронхолёгочных заболеваний в экологически неблагоприятных районах наряду с другими причинами играет роль в формировании групп риска инфицирования и заболеваемости туберкулёзом [88; 132; 135]. Негативное влияние неблагоприятных экологических факторов на состояние иммунологической реактивности детей, инфицированных микобактериями туберкулёза, показывает в своей работе и Грицова Н. А., 2005 г. [47]. Проведённое ею исследование показывает, что у детей из зоны экологического кризиса чаще всего наблюдаются недостаточность клеточного и гуморального звена иммунитета и синдром общей Т-лимфоцитопении. Суперинфекция, сопутствующие заболевания создают

условия для прогрессирования вторичной иммунной недостаточности и развития выраженных форм заболевания [47].

Доказано, что у 70 % давно инфицированных МБТ детей усиление туберкулиновой реакции наблюдается перед развитием заболевания. В последние годы по результатам туберкулинодиагностики определена новая группа риска – давно инфицированные дети с усиливающейся туберкулиновой чувствительностью на 6 мм и более [92].

Не менее пристального внимания заслуживают дети и подростки с повышенным риском заболевания внелёгочными формами туберкулёза, так как чаще внелёгочные формы туберкулёза выявляются при обращении за медицинской помощью в периоде поздних клинических проявлений. С целью своевременной диагностики необходимо обращать больше внимания на туберкулиновые пробы у детей и подростков с внелёгочной патологией. При нетипичных проявлениях данной патологии следует исследовать патологический материал на микобактерии туберкулёза. Для предупреждения прогрессирования внелёгочных форм туберкулёза необходимо выявлять больных до появления осложнений, ориентируясь на группы детей и подростков с повышенным риском заболевания [96; 97].

В условиях социально-экономической нестабильности общества и усиления миграционных процессов всё большее число детей и подростков растут и воспитываются в социально-дезадаптированных семьях, где родители злоупотребляют алкоголем и наркотиками, ведут аморальный образ жизни, попадают в места лишения свободы, бросают детей. Дети и подростки из таких семей чаще, чем из благополучных, инфицируются и заболевают туберкулёзом. Социальный статус семьи во многом определяет возможность инфицирования и заболевания туберкулёзом, а также оказывает влияние на диагностику, течение и исход заболевания. В связи с этим целесообразно расценивать детей и подростков из социально-дезадаптированных групп населения как группу риска по туберкулёзу и с учётом региональных особенностей иметь план противотуберкулёзных диагностических и лечебных мероприятий совместно с

МВД, органами народного образования и общей лечебной сетью на уровне целенаправленно финансируемой программы [69; 105; 152; 154]. Значимым фактором риска инфицирования и заболевания туберкулёзом является низкий доход семьи (менее 1 \$ на 1 члена семьи в день) и неблагоприятные жилищно-бытовые условия. Состав семьи не столь существенно влияет на заболеваемость и инфицированность туберкулёзом, как уровень дохода [58; 59].

Значение отдельных факторов может быть различным на разных территориях, что необходимо учитывать в организации противотуберкулёзной работы соответственно создавшейся эпидемиологической ситуации. В условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации у детей, инфицированных и больных туберкулёзом, часто отмечается торакальный тип конституции, мезо- и микросоматотип, преимущественно дисгармоничное физическое развитие [173]. На восприимчивость к инфекционным заболеваниям большое влияние оказывает соматотип: дети с торакальным телосложением более подвержены туберкулёзной инфекции. В формировании групп повышенного риска по заболеваемости среди детей должны быть учтены антропометрические показатели [114].

Повышению риска развития туберкулёза может способствовать проведение лучевой терапии, лечение иммунодепрессантами, цитостатиками по поводу какого-либо соматического заболевания. Так, новый класс препаратов – блокаторы ФНО- α (БФНО) открыли качественно новые возможности в лечении ревматологических больных, но при их назначении необходимы мероприятия по обеспечению фтизиатрической безопасности в современных российских условиях. Пациенты, получающие блокаторы ФНО- α , нуждаются не только в скрининге на туберкулёз перед началом лечения, но и в регулярном обследовании в дальнейшем, направленном на мониторинг латентной туберкулёзной инфекции [109].

В связи с широким внедрением компьютерной томографии за последнее десятилетие неуклонно наблюдается рост числа детей взятых на учёт с неактивным туберкулёзом (в III-A группу диспансерного учёта), поэтому в настоящее время важна необходимость дифференцированного подхода и к определению группы диспансерного наблюдения детей с единичными очагами и

кальцинатами, выявленными при МСКТ-исследовании [74].

Наследственные особенности иммунной системы могут повышать или понижать риск развития туберкулёза. Генетические факторы риска заболевания туберкулёзом изучены недостаточно. Имеющийся на данный момент фактический материал не позволяет формировать группы риска по заболеванию туберкулёзом на основании изучения генетических характеристик различных индивидуумов с генетически обусловленной индивидуальной резистентностью к туберкулёзу [161]. Выявление генетических маркёров, детерминирующих предрасположенность к заболеванию туберкулёзом лёгких, является необходимым условием для обоснованного формирования групп риска среди населения в популяциях по отношению к заболеванию туберкулёзом, причём, для каждого региона должны быть определены свои группы риска [65; 178]. Поэтому в настоящее время актуальным является изучение иммунологических и генетических механизмов, предположительно лежащих в основе высоких показателей заболеваемости туберкулёзом, на основании которых можно разработать иммунопрофилактические и иммунореабилитационные мероприятия и эффективные генотерапевтические подходы [108]. Применение новых технологий формирования групп повышенного риска позволяет реализовать селективный подход выявления больных туберкулёзом [45].

1.3 Генетические исследования предрасположенности к туберкулёзу

В настоящее время благодаря достижениям программы «Геном человека» появилась возможность идентифицировать гены и их аллели, от экспрессии которых, зависит подверженность человека различным заболеваниям, в том числе хроническим инфекциям [163]. Применение подобных исследований необходимо для выяснения индивидуальных генетических особенностей пациента, определяющих предрасположенность к различным заболеваниям [25]. Эпидемиологические исследования указывают на важную роль генетических факторов в восприимчивости инфекционных заболеваний, хотя формальных

генетических доказательств этого положения у человеческой популяции явно недостаточно [226]. Влияние генетических факторов на восприимчивость к различным заболеваниям связана с особенностями иммунологической реактивности лиц с разными генетическими показателями [115]. Изучение генетических детерминант такой грозной инфекции, как туберкулёз, позволяет не только проникнуть в фундаментальные механизмы иммунитета и патологии при туберкулёзе, но и использовать методы генетического типирования с целью совершенствования диагностики и терапии туберкулёза [129].

Исследования в области генетически обусловленного риска развития инфекционных заболеваний фокусируются на двух основных аспектах иммунного ответа – распознавании молекулярных паттернов патогенов и воспалительных медиаторах, главным образом, цитокинах [17]. Первой линией обороны от патогенов являются неспецифические реакции организма, отвечающие за раннее распознавание и утилизацию микроорганизмов. В первую очередь к эффекторам этого звена иммунной системы относятся фагоциты – макрофаги и дендритные клетки. Фагоцитирующие клетки экспрессируют ряд клеточных рецепторов, известных как паттерн-распознающие (pattern recognition receptors) [214]. Гены, продукты которых – ферменты, гормоны, рецепторы, структурные или транспортные белки, предположительно могут участвовать в развитии заболевания, называются генами кандидатами [130].

Морфогенетические процессы в иммунной системе – пролиферация, дифференцировка, миграция, кооперация и апоптоз – генетически детерминированы, обусловлены метаболизмом, экспрессией рецепторов и продукцией цитокинов, синхронизированы с факторами внешней среды, регулируются внутрииммунными факторами, поддержаны микроокружением, протекают в реальном режиме времени, отличаются фазностью и динамичностью [147].

M. tuberculosis, попадая в организм хозяина, вступают во взаимодействие с макрофагами и от их выживания внутри макрофагов зависит дальнейшее течение туберкулёзного процесса. Известно, что генотип хозяина оказывает существенное

влияние на элиминацию патогена из организма. Появляется всё больше свидетельств о генетических свойствах хозяина, которые определяют различную чувствительность к микобактериям [216]. В последние годы большое внимание уделяется изучению взаимосвязи туберкулёза с генетическими маркёрами. Изучали различные генетически детерминированные факторы, в том числе фенотипы гаптоглобина (Hr), активность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (ГФДГ), инактивацию гидразидизоникотиновой кислоты (ГИНК), и их взаимосвязь с возникновением и течением туберкулёза. При этом найдены сочетания генетических маркёров, которые чаще встречаются у больных туберкулёзом с тяжёлым течением заболевания, названные неблагоприятными сочетаниями, и благоприятные сочетания, которые чаще встречаются при лёгком течении туберкулёзного процесса [164]. Так, проведённые исследования показали, что у взрослых больных туберкулёзом лёгких уровень гаптоглобина (Hr) в крови нарастает параллельно тяжести заболевания. Величины его выше 3 г/л обычно сопутствуют остропрогрессирующему течению туберкулёза лёгких [24]. Установлено, что у больных туберкулёзом чаще встречаются гомозиготные варианты фенотипов Hr: Hr 1-1, Hr 2-2, у них же чаще – специфические поражения бронхов. Гетерозиготность вариантов гаптоглобина связана с резистентностью к туберкулёзной инфекции [107; 166]. Столь же интересны изменения при туберкулёзе и α 1-антитрипсина (α 1-АТ), являющегося основным сывороточным ингибитором сериновых α -протеиназ, степень повышения которого отражает характер течения заболевания. Значения его выше 2 мг/мл обычно характерны для остропрогрессирующего течения туберкулёза лёгких [90]. Фенотипы этого фермента изучались в качестве генетических маркёров при туберкулёзе: фенотип M_1M_1 говорит об относительной резистентности к туберкулёзу, M_3M_3 – о восприимчивости [113]. Другими генетическими показателями, изучаемыми при туберкулёзе, являлись группы крови. Данные о действии естественного отбора на гены системы АВО стали накапливаться с 60-х годов прошлого века. Уже тогда выяснилось, что некоторые заболевания чаще наблюдаются у лиц одной группы крови по сравнению с другой [54]. Основной

причиной различной восприимчивости к возбудителям инфекционных заболеваний лиц с различными группами крови является антигенное сходство микроорганизмов с тем или иным эритроцитарным антигеном. Также в качестве генетического фактора изучается и такой показатель конституциональных особенностей организма как соматотип, вклад наследственных признаков в который составляет 70–80 % [115].

Для современного представления генетически детерминированной восприимчивости к инфекционным заболеваниям вообще и предрасположенности к туберкулёзу в частности наиболее значимым звеном является система гистосовместимости человека HLA, поскольку в ней расположены гены иммунного ответа, ответственные за распознавание инфекционного начала, кооперацию клеток и другие иммунологические феномены. В настоящее время в комплексе HLA выделяют три локуса (A, B, C), кодирующие антигены I класса и локусы DR, DP, DQ, кодирующие антигены II класса. Многочисленными исследованиями показаны положительные ассоциации ряда антигенов системы HLA с туберкулёзом в различных популяциях. В разных популяциях с туберкулёзом ассоциируются разные антигены I класса [40]. Так было установлено влияние антигенов HLA класса I на восприимчивость к туберкулёзу в различных регионах: Узбекистане, Туркменистане, Армении, Молдавии, Москве и Московской области. Для каждой из этих изученных популяций были обнаружены свои особенности в частоте встречаемости антигенов HLA, причём в разных популяциях с разными антигенами I класса, и характерные только для данной популяции ассоциации антигенов HLA с заболеванием туберкулёзом [170; 178]. К наиболее изученным относят гены HLA класса II, среди которых комплекс аллелей HLA-DR2 обнаруживает довольно высокую степень ассоциации с повышенной заболеваемостью в нескольких этнически далёких друг от друга популяциях, а аллели локуса HLA-DQ влияют на клиническую картину туберкулёза [16; 176; 178; 201]. Молекулярное типирование аллелей HLA II класса, пришедшее на смену серологическому выявлению антигенов, позволило проанализировать аллельный уровень с более высокой разрешающей

способностью [66]. Наследование признаков восприимчивости и устойчивости к туберкулёзу носит сложный, полигенный характер. Идентифицировано несколько генов, которые оказывают влияние на восприимчивость к внутриклеточным патогенам (в том числе микобактериям). Рядом авторов проведены научные исследования, изучающие взаимосвязи туберкулёза с различными генетическими маркерами, выявлены ассоциации заболевания с полиморфизмом ряда генов иммунной системы [199]. Изучать генетические показатели следует в комплексе [115].

Было проведено исследование в ЦНИИТ РАМН у больных туберкулёзом русской национальности и установлено, что носительство комбинации генетических маркеров HLA-DR7 Hp1-2 IgG1m (–1, –2, +4) ассоциировалось с инволютивным течением инфильтративного туберкулёза лёгких: заживление каверн наблюдалось у 88,3 % больных. У носителей комбинации генетических маркеров HLA-DR2 Hp2-2 IgG1m (+1, –2, +4) полости распада зажили только у 10,6 % больных. У 89,4 % произошла трансформация в фиброзно-кавернозный туберкулёз [177].

У 65 больных активным туберкулезом (ТБ) и 110 здоровых русских жителей г. Томска изучен полиморфизм 469 + 14 G/C (INT4) гена NRAMP1 и A/C 3'-UTR гена IL12p40. Сравнения распределений генотипов и частот аллелей в исследованных выборках не обнаружили статистически значимой связи исследуемого полиморфизма с заболеванием. Не установлено ассоциаций ТБ с гетерозиготностью по изученным генным вариантам. В дальнейшем представляется важным исследование возможного участия в развитии ТБ других полиморфных участков NRAMP1, IL12 и других генов-кандидатов, включая расширение объемов выборок и накопление семейного материала [13; 118].

С помощью микролимфоцитотоксического теста определяли антигены HLA классов I и II у 99 больных туберкулезом армян и 155 здоровых лиц (контроль). Установили повышенные частоты антигенов HLA-A1, –B12, –B35, Cw4 и –DR2 у больных армян. Антиген DR3 играет протективную роль при туберкулезе в армянской популяции [101].

Изучили и представили данные о распределении аллелей и гаплотипов генов HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1) у 67 больных лепрой, 56 больных туберкулёзом лёгких и у 70 здоровых доноров казахской национальности, проживающих в Астраханском регионе. У больных, как туберкулёзом, так и лепрой установлена положительная ассоциация с HLA – гаплотипом DRB1-17-DQA1-0501-DQB1-0201 и отрицательная с DRB1-13-специфичностью. В то же время повышение частоты встречаемости DRB1-08, DRB1-12, DQA1-0201, DQA1-0501, DQB1-0601 характерно для больных туберкулёзом, а DRB1-01, DQA1-0102, DQB1-0602/08 и DQB1-0501 – для больных лепрой. Таким образом, у больных лепрой и туберкулёзом казахской национальности установлены как общие тенденции, так и различия в распределении частот аллелей генов HLA II класса, что, по-видимому, обусловлено сходством белкового спектра микобактерий лепры и туберкулёза [66]. Этими же авторами проведено исследование, изучена и выявлена взаимосвязь распределения частот аллелей локусов HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1) и гаплотипов у 113 больных лепрой и 51 больного туберкулёзом лёгких русской национальности. Установлено достоверное повышение частоты встречаемости гаплотипа DRB1-16-DQA1-0102-DQB1-0502/04 при лепре и туберкулёзе. Риск возникновения туберкулёза лёгких ассоциируется с наличием в генотипе гаплотипа DRB1-17-DQA1-0501-DQB1-0201. На основании полученных результатов сделан вывод, что присутствие специфических аллелей генов HLA II класса и их гаплотипов при указанных заболеваниях свидетельствует об их участии в патогенезе данных микобактериозов [70].

Изучили возможную связь полиморфизмов в генах рецепторов интерлейкина 12 (IL-12R) с предрасположенностью к туберкулезу. Выявили 4 полиморфных нуклеотида (SNP) в гене рецептора 'бета'1 IL-12 (IL-12RB2) –641A'-'>'G, 684C'-'>'T, 1094T'-'>'C и 1132G'-'>'C, 3 из которых приводят к заменам аминокислот Q214R, M365T, G378R. Обнаружено 2 общих гаплотипа гена IL12RB1 – аллель 1: Q214-V365-G378 и аллель 2: R214-T365-R378. Генотипирование 98 больных туберкулезом и 197 здоровых лиц из японской

популяции показало, что аллель 2 преобладает у больных туберкулезом, а гомозиготность по этому аллелю ассоциирована с предрасположенностью к туберкулезу [205].

Изучали и выявили, что аллели IL-10 1082 G/A или гаплотипы, содержащие эти аллели, могут влиять на баланс Th1/Th2 и следовательно могут играть роль в восприимчивости к туберкулёзу и увеличить риск развития болезни [211].

Проведен анализ трех полиморфных сайтов в гене ассоциированного с естественной устойчивостью белка макрофагов 1 NRAMP1 у здоровых китайской популяции и у больных легочным туберкулезом представителей китайской популяции. Показано, что два из этих полиморфных сайтов – D543N и полиморфизм в 3'-UTR – влияют на риск развития заболевания [183].

Проанализировали связь между полиморфизмом гена интерферона-'гамма' (ИФ'гамма'; T +874A и G +2109A) и предрасположенностью к туберкулезу у 253 госпитализированных больных и 519 людей группы сравнения, проживающих в городе Риеке (Хорватия). Генотипы T/T +874 (возможно, высокие продуценты ИФ'гамма') и +874A/A (возможно, низкие продуценты ИФ'гамма') ассоциируются с микроскопически позитивными или негативными формами заболевания. Гаплотипы T +874A и G +2109A подтверждают эти находки. Больные имеют более высокую частоту генотипов без T в +874 (AA/AA; AA/AG и AG/AG) в группах с положительным микроскопическим или бактериальным ответом на микобактерии, по сравнению с индивидами, отрицательными по этим показателям. Считают, что имеется ассоциация между полиморфизмом гена ИФ'гамма' и тяжестью заболевания, но не с чувствительностью к туберкулезу, в хорватской популяции. [208; 210].

Проведен анализ полиморфизма 21 гена-кандидата в японской популяции у 87 больных туберкулезом и 265 здоровых человек. Выявлена ассоциация заболевания с тремя неравновесно сцепленными полиморфными сайтами в гене рецептора интерлейкина-12, IL12RB1. Эти полиморфизмы и образованный из них гаплотип также ассоциированы с клинической тяжестью заболевания [188].

Проведен анализ полиморфизма генов белков сурфактанта SFTPA 1 и

SFTPA2 в 181 семье с туберкулёзом из Эфиопии. В каждом гене выявлено по 2 ассоциированных с развитием туберкулёза полиморфизма. Выявлено также взаимодействие между этими полиморфизмами в 2 генах белков сурфактанта в определении тяжести заболевания и возраста его клинического дебюта [227].

Изучено распределение двух полиморфных маркёров (SNP) PARK2-e01 (–697) и rs1333955, расположенных в общем промоторном участке генов PARK2 и PACRG, для выявления предполагаемых ассоциаций с заболеванием туберкулёзом лёгких в Барум-Хемчикском и Овюрском районах Республики Тыва. Не было выявлено достоверных различий по частотам этих двух полиморфных маркёров между группами больных туберкулёзом и здоровых лиц. В суммарной группе больных туберкулёзом из двух районов Республики Тыва отмечено достоверное преобладание гетерозигот по обоим изученным маркёрам по сравнению с группой здоровых лиц. Отмеченные особенности распределения генотипов по двум изученным маркёрам указывают на влияние рассматриваемых маркёров на заболевание туберкулёзом [65].

Проведён анализ ассоциаций с туберкулёзом лёгких полиморфных вариантов генов цитокинов: фактора некроза опухолей α (–308G > A TNFA), интерлейкина-1 β (–511C > T, 3953C > T IL1B) и его рецепторного антагониста (VNTR IL1RA), а также генов детоксикации ксенобиотиков: цитохромов P450 (Ile462Val CYP1A1, Ins96 CYP2E1) и глутатион-S-трансферазы M1 (делеция GSTM1) в Республике Башкортостан. Обнаружены статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов 3 полиморфных локусов – –308G > A гена TNFA, CYP1A1(Ile462Val) и GSTM1 (делеция) между больными туберкулёзом лёгких и здоровыми донорами. Определены генетические маркёры предрасположенности к развитию туберкулёза лёгких, что может быть использовано для выявления групп повышенного риска заболевания, а также его прогнозирования [21; 22; 23; 71].

У 63 больных, проживающих в г. Москве, с впервые выявленным инфильтративным туберкулёзом лёгких в возрасте от 18 до 60 лет в пробах цельной гепаринизированной крови оценивалась экспрессия генов ИФН- α ,

ИФН- γ , ФНО- α , интерлейкинов: ИЛ-1 β , 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18 путём определения активности их мРНК в мононуклеарах периферической крови (МПК) с использованием методов ОТ-ПЦР. У всех обследованных больных были обнаружены изменения функционирования Th-1, Th-2 и моноцитарно-макрофагального звена иммунитета. Выявлены корреляционные связи экспрессии генов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12 и клинико-рентгенологических проявлений впервые выявленного инфильтративного туберкулёза лёгких [30].

Исследования полиморфизма трёх генетических локусов: DC-SIGN гена, гена моноцитарного хемотаксического белка 1 типа, гена интерферона- γ , показали, что их вариабельность достоверно изменяется у больных туберкулёзом в некоторых человеческих популяциях. Указанные гены определяют уровень иммунного ответа при туберкулёзе, и как показывают единичные исследования зарубежных исследователей – течение туберкулёза [196; 208; 210]. На рецепторе CD 209 (DC-SIGN) в последнее время сосредоточено внимание многих исследователей в связи с его важной ролью при вирусных и ряде бактериальных инфекций. Было показано, что полиморфизм промотора гена CD209 (DC-SIGN) в позиции –336 (A/G) имеет функциональное значение на экспрессию CD 209 рецептора и вероятно на чувствительность к инфекционным заболеваниям [185]. Для жителей Южной Африки была обнаружена протективная роль аллелей –871G и –336A DC-SIGN гена при туберкулёзной инфекции, аналогичное исследование полиморфизма гена DC-SIGN у жителей Колумбии (Южная Америка) не выявило достоверных различий между когортой больных туберкулёзом и здоровыми людьми [202; 218]. Для двух популяций – жителей Мексики и Кореи было показано достоверное различие в распределении генотипов между больными лёгочным туберкулёзом и здоровыми людьми в промоторе гена моноцитарного хемоаттрактивного белка 1 (MCP1 –2518A/G), а для больных лёгочным туберкулёзом из Хорватии было показано, что у пациентов-носителей аллеля +874A гена гамма-интерферона (INF γ) достоверно чаще встречается микробиологически подтверждённый туберкулёз [184; 209].

Исследован полиморфизм генов DC-SIGN –336A/G, MCP1 –2518A/G и INF γ

+874A/T у 208 больных лёгочным туберкулёзом и 177 здоровых жителей Иркутской области. Не обнаружено достоверных статистических различий между когортой больных и здоровых людей по всем трём исследуемым генам [119].

Исследовали полиморфизм DC-SIGN гена у 134 больных туберкулёзом лёгких и 112 здоровых индивидуумов, проживающих на территории Иркутской области. Проведено сравнение генотипов людей, пораженных штаммами Beijing и Beijing-like, против генотипов пациентов, пораженных остальными семействами штаммов (non-Beijing: Haarlem, T, LAM, X). Выявлено достоверное снижение частоты встречаемости –336G-генотипа среди людей, пораженных штаммами Beijing, по сравнению с пациентами, инфицированными штаммами non-Beijing, частоты 0,09 и 0,24 соответственно ($p = 0,006$) [106].

Исследования генотипа микроорганизмов (идентификация вида микобактерий, генотипирование штаммов) необходимы для решения ряда клинических и эпидемиологических проблем фтизиатрии [139]. Решение задач, связанных с внутривидовой дифференцировкой возбудителя осуществляется методами, основанными на выявлении полиморфизма ДНК микроорганизма [28; 41]. Именно эти методы позволяют надёжно различать штаммы, выделенные от одного источника или в одной местности (Haarlem, Africa, Beijing и др.). При изучении чувствительности человеческой популяции к туберкулёзной инфекции необходимо учитывать распространённость штаммов микобактерий «пекинского» семейства, так как направление естественного отбора по «заинтересованным» генам человека может меняться в зависимости от распространённости в популяции пандемических штаммов [64; 106]. «Пекинский» генотип является доминирующим во многих регионах мира и в значительной мере отвечает за текущую пандемию туберкулёза [213]. Предполагается, что для регионов с высоким распространением «пекинского» генотипа вакцинация БЦЖ может быть малоэффективна [186]. Распространённость «пекинского» генотипа *M. tuberculosis* в России может быть объяснена экспансией средневековой империи Чингиз Хана в XIII–XIV столетиях. Появление же этого генотипа в Северо-Центральном Китае произошло более чем 1 000 лет назад [212]. К «пекинскому»

генотипу наиболее близки Уханьская, Ханойская и Хошиминская популяции. Отличие Японской популяции может быть объяснено географической и политической обособленностью этой страны. С учётом особенностей возбудителя можно прогнозировать дальнейшую экспансию этого генетического семейства и на другие территории. Пути и средства решения этой медицинской проблемы во многом зависят от новых знаний, полученных при изучении особенностей взаимодействия возбудителя и хозяина как на популяционном, так и на молекулярном уровнях [131].

В последнее десятилетие в эпидемиологических исследованиях наиболее эффективным признано изучение полиморфизма штаммов *M. tuberculosis* по числу и расположению в геноме микобактерий повторяющихся элементов, из которых наиболее широко применяемым является определение полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Среди методов идентификации штаммов микобактерий туберкулёза привлекает внимание и группа методов, ориентированных на определение локуса прямых повторов (DR-локус) и переменного числа tandemных повторов (VNTR). Полиморфизм по DR-локусу позволяет сортировать штаммы в более крупные группы, чем при анализе полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Это явление удалось использовать для установления принадлежности штаммов к определённым географическим ареалам [224]. Значительное распространение получили методы, основанные на полиморфизме в количестве tandemных повторов. Эти локусы названы микобактериальными рассеянными повторяющимися единицами (MIRUs) [76].

Важность штаммового типирования *M. tuberculosis* заключается в том, что оно даёт информацию о количестве и виде штаммов, циркулирующих среди больных, и о путях передачи этих штаммов. Эти сведения могут быть использованы для предотвращения распространения туберкулёза и для более эффективного выявления и лечения заболевания [146].

Таким образом, различные генетические факторы играют определённую роль в восприимчивости к туберкулёзной инфекции. Продолжают обсуждаться

теоретические и практические перспективы исследований геномных основ подверженности к инфекционным болезням [42]. И так как, по современным представлениям, главную роль в регуляции иммунного ответа обеспечивает главный комплекс гистосовместимости – система HLA, гены HLA активно изучают. Однако, информация о генах человека, участвующих в контроле туберкулёзной инфекции, представлена всё ещё не достаточно [149; 110]. Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу в целом продолжает оставаться весьма напряжённой. Снижение напряжённости ситуации по туберкулёзу на эпидемически неблагополучных территориях Восточного региона РФ является актуальной проблемой здравоохранения [142]. Меры по борьбе с туберкулёзом, направленные на стабилизацию обстановки с увеличением объёмов медицинской помощи по традиционно сложившимся направлениям противотуберкулёзных мероприятий, к существенному улучшению положения дел не привели [108]. Поэтому одним из возможных путей решения проблемы представляется своевременный прогноз возникновения и клинического течения туберкулёза путём применения высокоточных генетических исследований [121].

Таким образом, механизмы наследственной предрасположенности человека к туберкулезу в настоящее время недостаточно изучены. Мнения ученых разных стран разноречивы. В условиях напряженной эпидемиологической ситуации дальнейшие исследования взаимосвязи генетических показателей и восприимчивости к туберкулезу, особенностей течения туберкулезного процесса в зависимости от генетических факторов являются перспективными и позволят совершенствовать лечебные и профилактические мероприятия при этой тяжелой инфекции.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета.

Работа проводилась в 2008–2010 гг. в детских дошкольных и школьных общеобразовательных учреждениях г. Иркутска (детских садах № 8, 12, 14 и 162; санаторно-лесной школе-интернате № 12; в школах № 4; 8; 20 и 55), в детском доме № 2 г. Иркутска, а также в процессе оказания медицинской помощи на базе Иркутской областной детской туберкулёзной больницы. Генетические исследования проводили на базе ГБУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр».

Комплексное обследование проведено 290 детям в возрасте от 1 года до 15 лет, славянской национальности. Среди обследованных мальчиков было 169, девочек 121. Распределение детей по возрасту и полу представлено в таблицах 1 и 2. Комплексно обследованные дети были распределены на 3 группы: 1 группа – здоровые (туберкулин отрицательные, 100 человек), 2 группа – инфицированные туберкулёзом (90 человек), 3 группа – больные разными клиническими формами туберкулёза (100 человек). Достоверных отличий между группами по полу и возрасту в соответствии с критерием Манна-Уитни не обнаружено.

Таблица 1 – Распределение детей по возрасту

Возраст (лет)	Здоровые туберкулинотрицательные дети		Инфицированные МБТ дети		Больные туберкулёзом дети		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1–3 года	4	4,0	1	1,1	12	12,0	17	5,8
4–7 лет	44	44,0	57	63,8	39	39,0	140	48,2
8–11 лет	40	40,0	18	20,0	34	34,0	92	31,8

Продолжение таблицы 1

Возраст (лет)	Здоровые туберкулиноотрицательные дети		Инфицированные МБТ дети		Больные туберкулёзом дети		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
12–15 лет	12	12,0	14	15,6	15	15,0	41	14,2
Всего	100	100,0	90	100,0	100	100,0	290	100,0

Таблица 2 – Распределение детей по полу

Пол	Здоровые туберкулиноотрицательные дети		Инфицированные МБТ дети		Больные туберкулёзом дети		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Мальчики	59	59,0	54	60,0	56	56,0	169	58,2
Девочки	41	41,0	36	40,0	44	44,0	121	41,8
Всего	100	100,0	90	100,0	100	100,0	290	100,0

Исследование соматотипа проведено у всех 290 обследованных нами детей, с определением конституциональных типов, которые были представлены как астеноидные и астеноидно-торакальные; торакальные и торакально-мышечные; мышечные и мышечно-дигестивные.

Из 290 обследованных нами детей проведены генетические исследования полиморфизма генов (CD209 –336 A/G (DC-SIGN) гена, гена CCL2 –2518A/G (MCP1), гена INF γ +874A/T) у 60 больных туберкулёзом детей, 86 инфицированных и у 100 здоровых детей.

Дизайн исследования. Открытое проспективное сравнительное клиническое исследование по типу «случай-контроль».

Критерии включения: 1) больные разными клиническими формами туберкулёза дети (100 человек); 2) инфицированные МБТ дети (90 человек); 3) здоровые (туберкулин отрицательные) дети (100 человек).

Критерии исключения: случаи сочетания туберкулёза с ВИЧ-инфекцией, наличие тяжелой сопутствующей патологии (врождённые аномалии и пороки

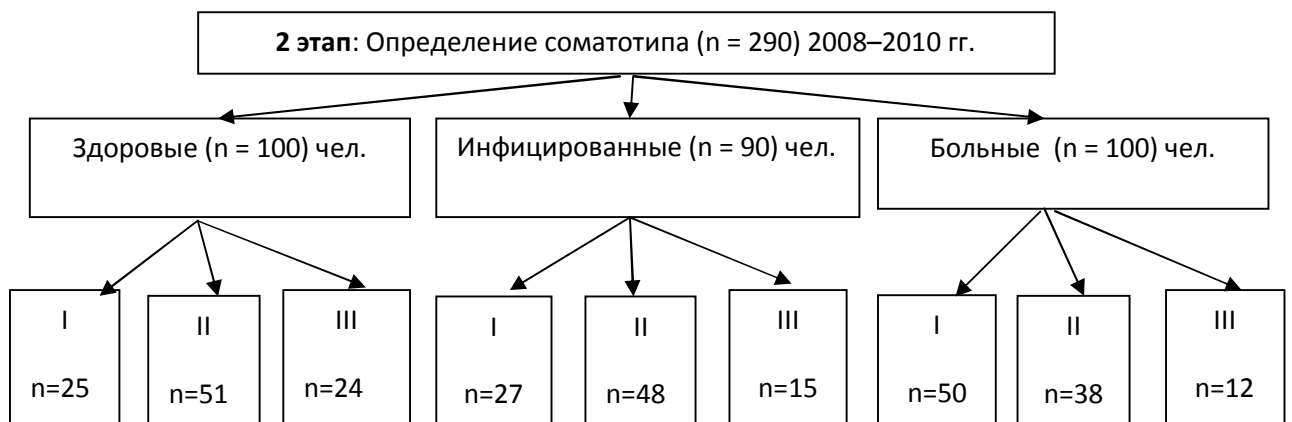
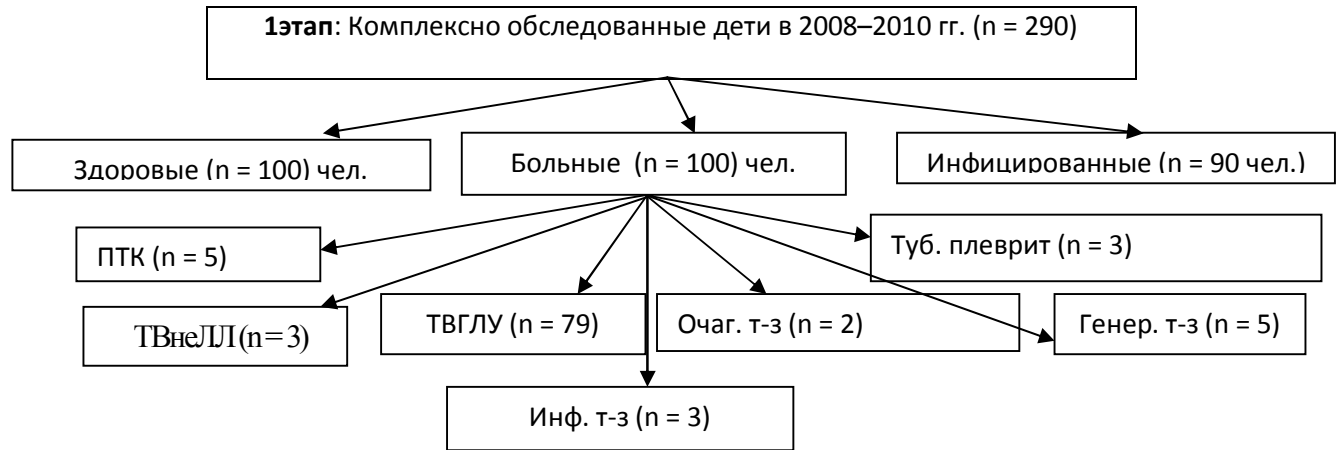
развития, сахарный диабет, наследственные заболевания).

Схема исследования (рисунок 1) 3 этапа: 1) описание; 2) определение соматотипа; 3) определение генотипа.

1 этап: Были разработаны анкеты для сбора анамнестических сведений, антропометрических данных, клинико-рентгенологических и лабораторных показателей. Проведено комплексное обследование 290 детям в возрасте от 1 года до 15 лет славянской национальности, которые были распределены на 3 группы: 1 группа – здоровые (туберкулин отрицательные, 100 человек), 2 группа – инфицированные МБТ (90 человек), 3 группа – больные разными клиническими формами туберкулёза (100 человек). Для решения 1 задачи изучены половозрастные, социальные, клинико-рентгенологические характеристики детей с туберкулёзной инфекцией.

2 этап: Для решения 2 задачи всем вышеуказанным детям проведено исследование соматотипа (290 человек), с определением конституциональных типов, которые были представлены как: астеноидные и астеноидно-торакальные (I); торакальные и торакально-мышечные (II); мышечные и мышечно-дигестивные (III). Оценено влияние соматотипа на восприимчивость детей к туберкулёзу.

3. этап: Для решения 3 задачи собраны биологические образцы (щёчный соскоб) для выделения ДНК и проведены генетические исследования полиморфизма генов (DC-SIGN гена –336A/G, гена MCP1–2518A/G, гена INF γ +874A/T) у 60 больных туберкулёзом детей, 86 инфицированных и у 100 здоровых детей. Были определены абсолютные и относительные частоты генотипов и аллелей для генов DC-SIGN гена –336A/G, гена MCP1 –2518A/G, гена INF γ +874A/T.



Продолжение рисунка 1

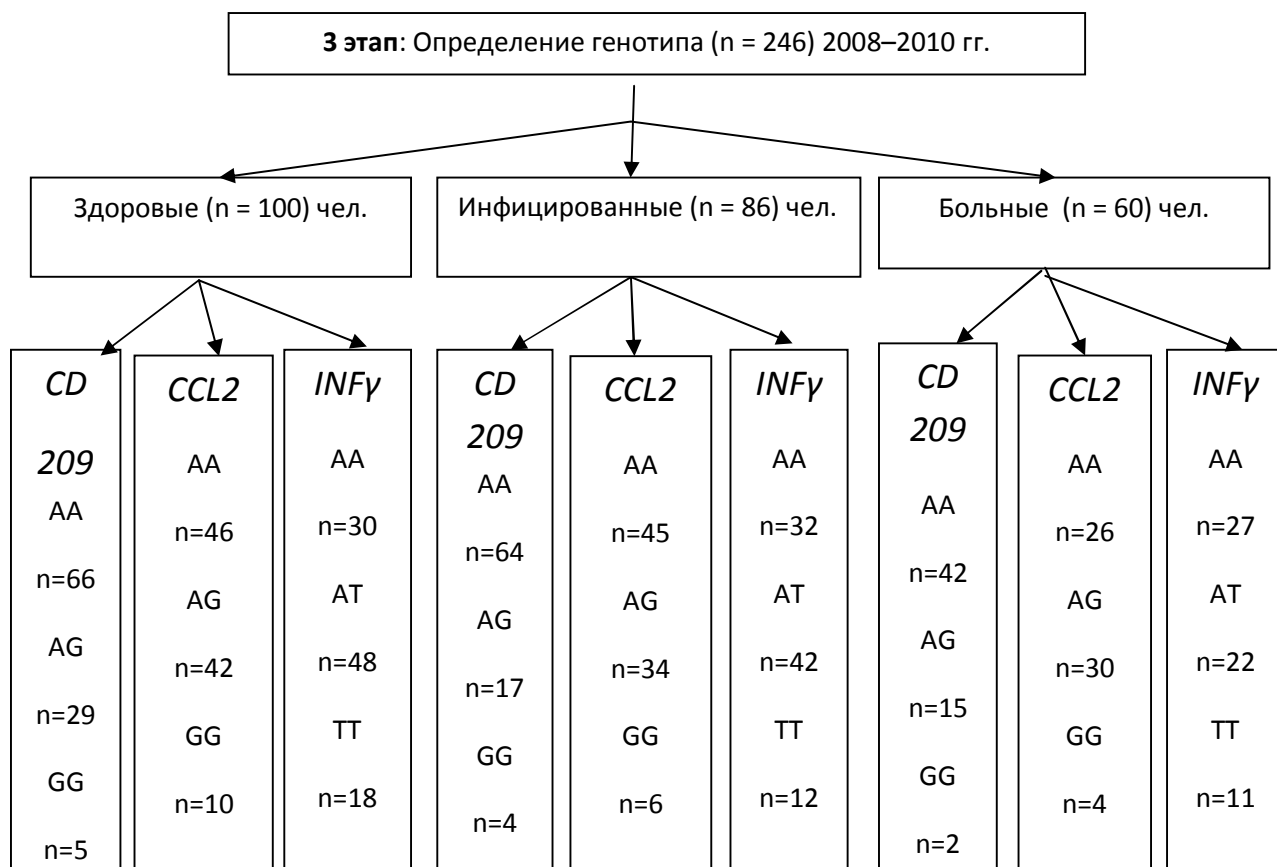


Рисунок 1 – Схема исследования

Для решения 4 задачи изучено влияние полиморфизма вышеуказанных генов на восприимчивость и особенности течения туберкулёзного процесса у детей. Проверку значимости частот распределения аллелей и генотипов в исследуемых группах проводили с использованием статистических методов.

Клиническая структура туберкулёза у больных туберкулёзом детей представлена на рисунке 2.

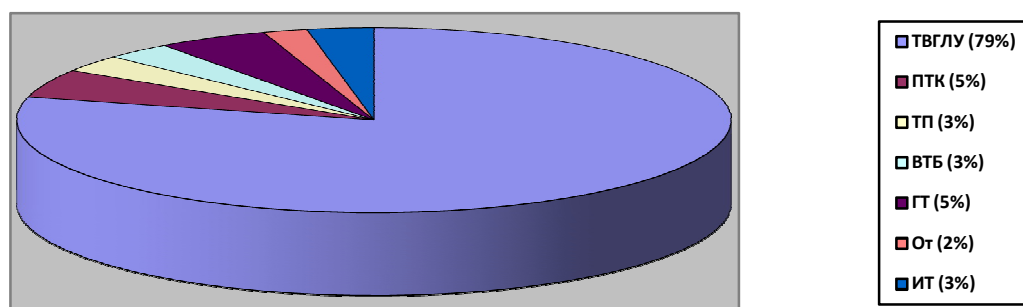


Рисунок 2 – Клиническая структура туберкулёза у обследованных детей*

* – Примечание: туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов – ТВГЛУ; первичный туберкулёзный комплекс – ПТК; туберкулёзный плеврит – ТП; туберкулёз внелёгочных локализаций – ВТБ; генерализованный туберкулёз – ГТ; очаговый туберкулёз – ОТ; инфильтративный туберкулёз – ИТ.

Обследованные инфицированные дети были распределены следующим образом:

- первичное инфицирование МБТ – 29 детей (32,2 %);
- нарастание чувствительности к туберкулину – 19 детей (21,3 %);
- гиперергическая реакция на туберкулин – 13 детей (14,3 %);
- инфицированные микобактериями туберкулёза в течение 2-х лет и более – 29 детей (32,2 %).

В работе использованы статистические отчётные документы противотуберкулёзных учреждений Иркутской области за 2007–2014 год, а также медицинская документация (формы 026у, 063у и 112у) дошкольно-школьных отделов амбулаторно-поликлинических учреждений.

2.2 Методы исследования

1. *Выкопировка медицинской документации.*
2. *Общеклинические методы исследования.* Общий анализ крови, общий анализ мочи. Для сравнения значений гематологических показателей

использовали показатели гемограммы здоровых детей – жителей Иркутской области.

3. *Микробиологические исследования.* Люминесцентная микроскопия мокроты, посев мокроты на питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финна II осуществлялись больным туберкулезом детям.

4. *Иммунологические методы исследования.* Определение противотуберкулезных антител методом иммуноферментного анализа с визуальным учётом результатов. Оценка результатов проводилась следующим образом: отрицательный, сомнительный и положительный результаты. Определение показателя иммуноцитоприлипания (ПИЦП) по методике А. И. Аутеншлюса (1981). Показатель до 10 % свидетельствовал об отсутствии активности туберкулёзного процесса; 10–14 % – об умеренной активности; более 14 % – о высокой активности.

5. *Генетические методы исследования.* ДНК от больных туберкулёзом, инфицированных МБТ и здоровых детей выделяли из щёчных соскобов с помощью набора «ДНК-сорб» производства ЦНИИ Эпидемиологии по протоколу производителя.

Для определения однонуклеотидного (SNP) полиморфизма генов (DC-SIGN гена (CD 209 рецептор), гена моноцитарного хемотаксического белка 1 типа – MCP1, гена интерферона- γ – $\text{INF}\gamma$) использовали полимеразно-цепную реакцию (ПЦР). Полиморфизм генов DC-SIGN в позиции –336A/G (rs4804803), MCP1 –2518A/G (rs1024611) и $\text{INF}\gamma$ +874A/T (rs2430561) определяли ПЦР [203] в реальном времени с использованием праймеров и LNA-зондов разработанных и синтезированных НПФ «Синтол», Россия на амплификаторе iQ-Cycler (БиоРад, США). ПЦР проводили в 15 мкл реакционной смеси следующего состава: 1х ПЦР буфер (Интерлабсервис); 3 мМ MgSO_4 (Интерлабсервис); смеси олигонуклеотидов и зондов (Синтол) в эквимольных концентрациях (таблица 3), 4NTP (Интерлабсервис) в конечной концентрации 200 мкМ каждого нуклеотида; модифицированной TaqF полимеразу (Интерлабсервис) по 1 ед на реакцию и ДНК образца в концентрации около 50 нг на реакцию. ПЦР инициировалась

15-ти минутным прогревом реакционной смеси при 95 °С (для активации TaqF полимеразы) с последующей амплификацией в течение 45 циклов, состоящей из этапов: плавление при 95 °С – 30 сек.; отжига при 56–67 °С (в зависимости от расчетной температуры каждого набора) – 30 сек.; элонгации при 72 °С – 20 сек.

Структуры праймеров и зондов приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Структуры и концентрации использованных праймеров и зондов

Название	Структура	Конечная концентрация в ПЦР мкМ
DC-SIGN –336 For	5'-ACT GTG TTA CAC CCC CTC CAC TAG-3'	0,3
DC-SIGN –336 Rev	5'-AGG AAA GCC AGG AGG TCA CA-3'	0,3
DC-SIGN Probe G	5'- R6G-CTGC(C-LNA)(C-LNA)(A-LNA)CCCTTGC -BHQ1- 3'	0,1
DC-SIGN Probe A	5'- FAM-CTGC(C-LNA)(T-LNA)(A-LNA)CCCTTGC-BHQ1- 3'	0,1
MCP1 –2518 For	5'-GGG AGG GCA TCT TTT CTT GAC-3'	0,3
MCP1 –2518 Rev	5'- GGT GAA GGG TAT GAA TCA GAA AAG A-3	0,3
MCP1 Probe A	5'- R6G-GACAG(C-LNA)T(A-LNA)T(LNA-C)A(C-LNA)TTTC-BHQ1- 3'	0,1
MCP1 Probe G	5'- FAM-GACAG(C-LNA)T(G-LNA)T(LNA-C)A(C-LNA)TTTC-BHQ1- 3'	0,1
INFy +874 For	5'-TCA GAC ATT CAC AAT TGA TTT TAT TCT TAC -3'	0,3
INFy +874 Rev	5'-CCT TCC TGT AGG GAT TTA TTA TAC GAG C-3'	0,3
INFy Probe A	5'- FAM-CAAAATCAA(LNA-A)TC(LNA-A)CAC(A-LNA)CAC -BHQ1- 3'	0,1
INFy Probe T	5'- R6G-CAAAATCAA(LNA-A)TC(LNA-T)CAC(A-LNA)CAC-BHQ1- 3'	0,1

4. *Определение соматотипа* в зависимости от соотношения костной, мышечной и жировой ткани по методике, изложенной в методических рекомендациях «Диагностика типа конституции и состояния кислородообеспечивающей функции эритроцитарной системы, прогноз, профилактика её повреждений» [52] и позже модифицированной в процессе работы [115]. Методика была модифицирована следующим образом: понятия «тонкие», «средние», «массивные» эпифизы были заменены их обхватом в сантиметрах. «Средними» считались показатели с отклонениями $\pm 1\sigma$. Отклонения обхвата запястий и лодыжек более или менее чем на $\pm 1\sigma$ расценивались как «массивные» или «тонкие» [115].

Степень развития подкожной жировой клетчатки определяли путём измерения кожно-жировых складок. Результаты осмотра и измерений переводили в баллы, а затем определяли соматотип по таблице 4.

Таблица 4 – Определение соматотипа у детей

Соматоскопические признаки						
Тип конституции	Грудная клетка	Ноги	Живот	Мышцы	Жир	Кость
Астеноидный	уплощенная	О	впалый	1	1	1
Торакальный	цилиндрическая	О; Н; Х	прямой	1–2	1–2	1–2
Мышечный	цилиндрическая или конусообразная	О; Н; Х	прямой	2–3	1–2	2–3
Дигестивный	конусообразная	Х	выпуклый	1–2	2–3	3
При наличии смежных признаков в ряду – тип смешанный (например: астеноидно-торакальный)						

7. *Статистическую обработку* данных проводили с помощью пакета программ биостатистика (BIOSTAT) и Statistica 6.0. Поло-возрастные различия между группами определяли с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Распределение соматотипов между группами сравнивали с использованием критерия χ^2 и t-критерия Стьюдента. Равновесие генотипов по

Харди-Вайнбергу между сравниваемыми группами вычисляли с использованием Hardy-Weinberg Equilibrium Calculator (ХВ калькулятор). Были получены частоты аллелей и генотипов, проверку значимости различий между которыми в исследуемых группах проводили с использованием хи-квадрата Пирсона.

Статистический анализ ассоциации полиморфизма генов выполнен с использованием метода χ^2 в программе BIOSTAT.

Анализ изменения в динамике гематологических показателей (общего числа лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ) выполнен с использованием непараметрического критерия Вилкоксона в программе Statistica 6.0.

Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИНАМИКА И ИСХОДЫ ТУБЕРКУЛЁЗА В ГРУППЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Нами было обследовано 100 больных туберкулёзом детей, которые находились на лечении в ГБУЗ «Областная детская туберкулезная больница» (ОДТБ).

Среди обследованных детей распределение клинических форм было следующим: туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) – у 79 (79,0 %) детей; первичный туберкулёзный комплекс (ПТК) – у 5 (5,0 %) детей; туберкулёзный плеврит (ТП) – у 3 (3,0 %) детей; туберкулёз внелёгочных локализаций (ВТБ) – у 3 (3,0 %) детей; генерализованный туберкулёз (ГТ) – у 5 (5,0 %) детей; очаговый туберкулёз (ОТ) – у 2 (2,0 %) детей; инфильтративный туберкулёз (ИТ) – у 3 (3,0 %) детей.

Среди 79 детей с туберкулёзом внутригрудных лимфатических узлов у 42 человек (53,2 %) процесс был односторонним и, соответственно, у 37 (46,8 %) – двусторонним. Осложнённое течение было у 29 человек (36,7 %) из 79 детей.

У пятерых детей с первичным туберкулёзным комплексом процесс был односторонним, без осложнений.

У троих детей с экссудативным косто-диафрагмальным туберкулёзным плевритом также процесс был односторонним, без осложнений.

У троих детей с внелёгочной локализацией туберкулёзного процесса осложнений не было. Локализация туберкулёзного процесса у этих детей была следующей: туберкулёз мезентеральных лимфатических узлов и брюшины; туберкулез периферических лимфатических узлов; туберкулезный папиллит.

У всех пяти детей с генерализованными формами легочный туберкулез протекал с осложнениями. Ниже мы приводим краткую клиническую характеристику.

Ребенок Е., дата рождения 22.06.2004 г.

Находилась на лечении в ГБУЗ ОДТБ с 11.12.2008 г. по 15.02.2010 г.

Диагноз основной: Генерализованный туберкулёз: туберкулёз

внутригрудных лимфоузлов двусторонний, осложнённый бронхогенными отсевами в верхнюю долю правого лёгкого. Туберкулёз печени и селезёнки. Туберкулёз периферических лимфоузлов (шейной группы слева), МБТ (–), I А гр. ДУ, ЦВКК 19.02.2009 г.

Сопутствующий диагноз: Невроз навязчивых движений. Микроцефалия. Гипердинамический синдром.

Ребенок И., дата рождения 12.09.2004 г.

Находилась на лечении в ГБУЗ ОДТБ с 09.09.2008 г. по 20.01.2010 г.

Диагноз основной: Генерализованный туберкулёз: туберкулёз внутригрудных лимфоузлов двусторонний, осложнённый бронхогенными отсевами в верхнюю долю левого легкого, фаза рассасывания и уплотнения. Туберкулёз селезёнки. Туберкулёз периферических лимфоузлов (подмышечной группы слева), фаза уплотнения и начала кальцинации, осложнённый свищём, МБТ (–), I А гр. ДУ, ЦВКК 11.09.2008 г.

Сопутствующий диагноз: Кариес, компенсированная форма. РЭП: синдром дефицита внимания с гиперреактивностью.

Ребенок К., дата рождения 04.03.2006 г.

Находился на лечении в ГБУЗ ОДТБ с 21.08.2008 г. по 26.12.2008 г.

Диагноз основной: Генерализованный туберкулёз: туберкулёз внутригрудных лимфоузлов (бронхопульмональных справа и бифуркационных), осложнённый бронхолёгочным поражением верхней доли правого лёгкого. Туберкулёз селезёнки. Туберкулёз мезентеральных лимфоузлов, фаза инфильтрации, МБТ (–), I А гр. ДУ, ЦВКК 21.10.2007 г., 25.09.2008 г.

Сопутствующий диагноз: Атопический дерматит, эритематозно-сквамозная форма, распространённый. Астено-невротический синдром. Хронический аденоидит, период ремиссии.

Ребенок П., дата рождения 08.09.2002 г.

Находилась на лечении в ГБУЗ ОДТБ с 24.10.2007 г. по 07.05.2009 г.

Диагноз основной: Генерализованный туберкулёз: Туберкулёзный менингоэнцефалит, активная фаза, период развёрнутых клинических проявлений. Туберкулёз внутригрудных лимфоузлов справа, фаза инфильтрации, осложнённый бронхолёгочным поражением верхней доли (S₃) правого лёгкого. МБТ (–), I А гр. ДУ, ЦВКК 01.11.2007 г., 19.06.2008 г., 16.03.2009 г.

Сопутствующий диагноз: Двусторонний вторичный хронический пиелонефрит, стадия неполной ремиссии. ХПН₀.

Ребенок Р., дата рождения 19.10.1998 г.

Находился на лечении в ГБУЗ ОДТБ с 09.01.2009 г. по 01.10.2009 г.

Диагноз основной: Генерализованный туберкулёз: туберкулёз внутригрудных лимфоузлов двусторонний, осложнённый бронхолёгочными поражениями S₂₋₃ правого лёгкого. Туберкулёз гортани (надгортанника), инфильтративная форма. Туберкулез селезенки. МБТ (–), I А гр. ДУ, ЦВКК 15.01.2009 г.

Сопутствующий диагноз: Аллергический круглогодичный ринит, период ремиссии. Симптом тревожно-фобических нарушений.

У одного ребёнка с очаговым туберкулёзом процесс осложнился присоединившимся односторонним плевритом.

В целом осложнённое течение туберкулёза наблюдалось у 35 человек, что составляет 35,0 % от 100 обследованных нами больных туберкулёзом детей. Структура осложнений у обследованных детей представлена на рисунке 3.

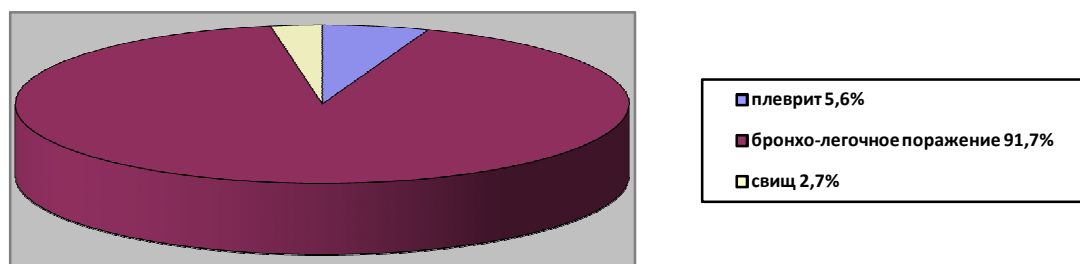


Рисунок 3 – Структура осложнений у обследованных детей

Клиническая структура туберкулёза и фаза течения туберкулёза у обследованных детей представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Клиническая структура обследованных детей

Клиническая форма туберкулёза	Фаза течения туберкулёзного процесса									
	инфильтрации		рассасывания и уплотнения		уплотнения и начала кальцинации		хронически текущий туберкулёз		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
ТВГЛУ	29	36,7	27	34,3	11	13,9	12	15,1	79	100,0
ПТК	1	20,0	3	60,0	1	20,0	0	0,0	5	100,0
ТП	2	66,7	1	33,3	0	0,0	0	0,0	3	100,0
ВТБ	1	33,3	0	0,0	2	66,7	0	0,0	3	100,0
ГТ	2	40,0	1	20,0	1	20,0	1	20,0	5	100,0
ОТ	1	50,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0	2	100,0
ИТ	3	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	100,0
Примечание: $p > 0,05$, t-критерий Стьюдента.										

Из представленной таблицы видно, что подавляющее большинство детей (71 человек, 71,0 %) выявляется на стадии инфильтрации, рассасывания, уплотнения процесса. При этом часть детей выявляется всё же совершенно несвоевременно, при наличии уплотнения и начала кальцинации (15 человек,

15,0 %), хронически текущего первичного туберкулёза (14 человек, 14,0 %).

Все диагнозы были установлены на ЦВКК, которая работает согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Все дети проходили стандартный комплекс обследования, регламентированный приказом Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109.

Характеристика туберкулёзного процесса у детей разного возраста представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика туберкулёзного процесса у больных детей разного возраста

Возрастная группа		Туберкулёзный процесс				Всего
		Односторонний, не осложнённый	Двусторонний, не осложнённый	Односторонний, осложнённый	Двусторонний, осложнённый	
1–3 года	n	6	2	2	2	12
	%	50,0	16,7	16,7	16,6	100,0
4–7 лет	n	21	4	3	11	39
	%	53,8	10,0	8,0	28,2	100,0
8–11 лет	n	11	12	5	6	34
	%	32,3	35,4	14,6	17,7	100
12–15 лет	n	8	1	1	5	15
	%	53,3	6,7	6,7	33,3	100,0
Всего		46	19	11	24	100
Примечание: $p > 0,05$, t-критерий Стьюдента.						

У двух подростков 15-летнего возраста были следующие клинические формы туберкулёза: инфильтративный туберкулёз верхней доли левого лёгкого и туберкулёзный левосторонний костодиафрагмальный плеврит. У шести человек 14 лет формы туберкулёза были следующими: туберкулёз внутригрудных лимфоузлов (2 человека); туберкулёз внутригрудных лимфоузлов, осложненный бронхолёгочным поражением верхней (1 человек); туберкулёзный

правосторонний костодиафрагмальный плеврит (1 человек); очаговый туберкулёз верхних долей лёгких, осложнённый левосторонним плевритом (1 человек); очаговый туберкулёз (1 человек). У оставшихся семи человек 12–13-летнего возраста из рассматриваемой группы – хронически текущий туберкулёз внутригрудных лимфоузлов, осложнённый бронхолёгочным поражением (1 человек), туберкулёз внутригрудных лимфоузлов, осложнённый бронхолёгочным поражением верхней доли левого лёгкого (3 человека), инфильтративный туберкулёз верхней доли правого лёгкого (2 человека), первичный туберкулёзный комплекс верхней доли левого лёгкого (1 человек). Таким образом, среди 15 детей препубертатного возраста и подростков осложнения туберкулезного процесса наблюдались у 6 (40,0 %).

Следует отметить, что несвоевременное выявление туберкулёза, характеризующееся наличием осложнений, значительной распространённостью процесса одинаково часто наблюдается в препубертатном и подростковом возрасте и у детей более младшего возраста (40,0 % и 34,0 % соответственно, $p > 0,05$).

Выявлены особенности клинической структуры туберкулёза у детей разных возрастных групп. Так, у детей 12-ти – 15-ти лет по сравнению с другими исследуемыми возрастными группами отмечено снижение доли туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов до 46,6 %, отсутствие генерализованных и внелёгочных форм, а такие формы, как очаговый и инфильтративный туберкулёз наблюдались только у детей этой возрастной группы.

Из 12 человек в возрастной группе от 1 года до 3-х лет 9 (75,0 %) детей выявлены в фазе инфильтрации, 2 (17,0 %) ребёнка данного возраста были выявлены в фазе рассасывания и уплотнения, 1 (8,0 %) – в фазе начинающейся кальцинации, в то же время из 15 человек в возрастной группе от 12 до 15 лет в фазе инфильтрации выявлено 6 (40,0 %) детей, столько же детей (40,0 %) выявлено в фазе рассасывания и уплотнения, в фазе уплотнения и начала кальцинации были выявлены 3 (20,0 %) детей.

Семьдесят девять детей (79,0 %) выявлены из очагов туберкулёзной

инфекции. Среди этих детей хроническое течение туберкулёзного процесса наблюдалось у 12 человек, что составило 85,7 % от всех (14 человек) детей с хронически текущим туберкулёзом. Наличие осложнений наблюдалось у 30 детей из очагов туберкулёзной инфекции, что составило 85,7 % от числа детей с осложнённым течением туберкулёза. Это связано с несвоевременным разобщением ребёнка с больным туберкулёзом взрослым, с которым ребёнок проживал в очаге туберкулёзной инфекции.

Дети получали комплексное лечение с использованием режимов химиотерапии в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации». Выбор режима химиотерапии, решение о продлении интенсивной фазы лечения или переходе к фазе продолжения основного курса лечения осуществлялись по решению ЦВКК или ВК. Выбор режима химиотерапии основывался на распространённости процесса, наличии осложнений, а также с учётом лекарственной устойчивости МБТ у взрослого больного в очаге инфекции, в тех случаях, если заболевший ребёнок был из контакта.

В лечении больных туберкулёзом детей были использованы следующие режимы химиотерапии: у 89 (89,0 %) детей I режим химиотерапии, у 5 (5,0 %) – IIБ режим, у 5 (5,0 %) – III режим химиотерапии, у 1 (1,0 %) – IV режим. Эффективность лечения оценивалась по клиническим показателям: купированию симптомов интоксикации, прибавке в весе, по результатам туберкулинодиагностики, по лабораторным показателям и данным рентгено-томографического исследования. Такой критерий, как наличие и прекращение бактериовыделения не использовался в виду отсутствия бактериовыделения у обследованных детей. Кроме того, для определения активности туберкулёзного процесса детям проводили определение противотуберкулёзных антител (ПТАТ) методом иммуноферментного анализа (ИФА) и определяли показатель иммуноцитоприлипания (ПИЦП).

Здесь и далее мы ориентировались на длительность интенсивной фазы, а не

основного курса лечения, поскольку часть детей была выписана в фазе продолжения лечения под наблюдение участкового фтизиатра.

Средняя продолжительность интенсивной фазы лечения составила $(98,87 \pm 0,48)$ доз. У 19 (19,0 %) обследованных детей длительность интенсивной фазы составила 60 доз, 42 (42,0 %) детей получили в интенсивной фазе 90 доз. У 39 (39,0 %) интенсивная фаза составила не менее 120 доз. Длительность интенсивной фазы лечения и выбор режима химиотерапии для каждого больного определялись ЦВКК.

На рисунке 4 представлена длительность интенсивной фазы лечения у больных детей в зависимости от наличия осложнений и распространённости туберкулёзного процесса.

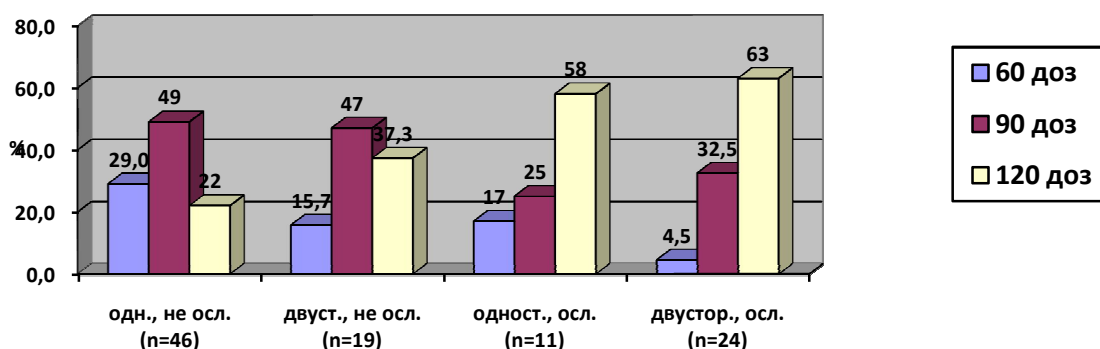


Рисунок 4 – Длительность интенсивной фазы лечения у больных туберкулёзом детей в зависимости от наличия осложнений и распространённости процесса

Выбор режима химиотерапии основывался в основном на наличии осложнений и распространённости процесса. При этом следует отметить, что, несмотря на отсутствие осложнений, более чем у половины детей интенсивную фазу химиотерапии приходилось увеличивать до 90–120 доз вследствие замедленной динамики процесса по данным клинических, лабораторных и рентгенологических исследований. Как правило, это были дети из массивного бациллярного контакта с лекарственно-устойчивым туберкулёзом или при отсутствии сведений о лекарственной устойчивости источника заражения, но в

процессе терапии эти сведения были получены и, учитывая замедленную динамику процесса, через ЦВКК длительность интенсивной фазы была увеличена, и в некоторых случаях была проведена коррекция режима химиотерапии.

У пятерых детей (5,0 %) с генерализованным течением туберкулёзного процесса лечение проводилось с использованием препаратов резервного ряда с учетом возрастных ограничений для приема этамбутола.

Следует отметить тенденцию к увеличению длительности интенсивной фазы лечения у детей старших возрастных групп, тогда как у детей раннего возраста достаточно быстро удавалось достичь положительной динамики, и длительность интенсивной фазы у 41,5 % составила 60 доз, что отражено в таблице 7.

Таблица 7 – Длительность интенсивной фазы лечения у больных детей разного возраста

Возрастная группа		Длительность интенсивной фазы лечения			Всего
		60 доз	90 доз	≥ 120 доз	
1–3 года	n	5	4	3	12
	%	41,5	33,5	25,0	100,0
4–7 лет	n	5	17	17	39
	%	12,8	43,6	43,6	100,0
8–11 лет	n	7	16	11	34
	%	23,0	47,0	30,0	100,0
12–15 лет	n	2	5	8	15
	%	15,0	33,0	52,0	100,0
Всего		19	42	39	100
Примечание: * $p > 0,05$, t-критерий Стьюдента.					

Продолжительность стационарного этапа лечения с учётом длительности интенсивной фазы у больных туберкулёзом детей представлена в таблице 8. У 75 (75,0 %) детей длительность основного курса лечения составила более 240 доз.

Таблица 8 – Длительность стационарного лечения больных туберкулёзом детей

Продолжительность стационарного этапа лечения (мес.)	Длительность интенсивной фазы		
	60 доз	90 доз	120 доз и более
минимальная	6 месяцев	8 месяцев	8 месяцев
максимальная	12 месяцев	12 месяцев	20 месяцев

Далее мы рассматривали эффективность лечения у детей в соответствии с изложенными выше критериями.

Изменения массы тела у обследованных детей разных возрастных групп за весь период лечения в стационаре представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Динамика массы тела у обследованных детей

Возрастная группа		Динамика массы тела					Всего
		Убавили	Без изменений	Прибавили < 1кг	Прибавили 1–3кг	Прибавили > 3кг	
1–3 лет	n	0	1	3	8	0	12
	%	0,0	8,3	25,0	66,7	0,0	100,0
4–7 лет	n	3	2	6	20	8	39
	%	7,7	5,0	15,4	51,4	20,5	100,0
8–11 лет	n	3	4	6	18	3	34
	%	8,5	12,0	18,0	53,0	8,5	100,0
12–15 лет	n	2	1	2	6	4	15
	%	13,0	7,0	13,0	40,0	27,0	100,0
Всего, n/%		8 /8,0 %	8 /8,0 %	17 /17,0 %	52 /52,0 %	15 /15,0 %	100 /100 %
Примечание: $p > 0,05$, t-критерий Стьюдента.							

Подавляющее большинство детей – 84 (84,0 %) – прибавили в весе на протяжении курса противотуберкулёзного лечения.

Положительная рентгенологическая динамика к окончанию основного курса лечения в виде полного рассасывания туберкулёзных изменений наблюдалась у 15,0 % обследованных детей, частичного рассасывания с

формированием фиброзных изменений отмечена у 26,0 %, исход в виде формирования единичных мелких кальцинатов составил – 39,0 %, остаточные изменения в виде множественных, распространённых кальцинатов выявлены у 20,0 % детей.

Рентгенологическая динамика к окончанию основного курса лечения у обследованных детей с различной длительностью интенсивной фазы лечения представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Рентгенологическая динамика и длительность интенсивной фазы лечения

Рентгенологическая динамика	Длительность интенсивной фазы						Всего
	60 доз		90 доз		120 доз и более		
	n	%	n	%	n	%	n
Полное рассасывание	8	42,0*	6	14,3	1	2,5*	15
Частичное рассасывание	3	16,0	12	28,6	11	28,2	26
Мелкие кальцинаты	5	26,0	21	50,0	13	33,4	39
Крупные кальцинаты	3	16,0	3	7,1	14	35,9	20
Всего	19	100,0	42	100,0	39	100,0	100
Примечание: p < 0,05, t-критерий Стьюдента.							

Из таблицы 10 видно, что полного рассасывания изменений чаще удавалось достичь при длительности интенсивной фазы 60 доз. У этих детей были выявлены «свежие» процессы в фазе инфильтрации, поэтому изменения в лёгких и внутригрудных лимфоузлах быстро подвергались обратному развитию. Остаточные изменения в корнях и лёгочной ткани в виде мелких и крупных кальцинатов формировались, несмотря на интенсивное длительное лечение в связи с сохраняющимися симптомами интоксикации, что свидетельствует о несвоевременном выявлении большинства указанных пациентов.

Не выявлено взаимосвязи между исходом туберкулёза по данным рентгенологического исследования и изменением массы тела у обследованных детей в процессе лечения, что отражено в таблице 11.

Таблица 11 – Исходы туберкулёзного процесса у обследованных детей с различной динамикой массы тела

Исход		Весовые изменения массы тела					Всего
		Убавили	Без изменений	Прибавили < 1кг	Прибавили 1–3кг	Прибавили и > 3кг	
Полное рассасывание	n	1	2	2	7	3	15
	%	6,5	13,0	13,0	47,5	20,0	100,0
Частичное рассасывание	n	2	2	6	12	4	26
	%	7,7	7,7	23,2	46,0	15,4	100,0
Мелкие кальцинаты	n	4	2	6	22	5	39
	%	10,5	5,3	15,3	56,4	12,5	100,0
Крупные кальцинаты	n	1	2	3	11	3	20
	%	5,0	10,0	15,0	55,0	15,0	100,0
Примечание: $p > 0,05$, t-критерий Стьюдента.							

Структура клинических форм туберкулёза у обследованных детей с разной рентгенологической динамикой представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Клинические формы туберкулёза у обследованных детей с разной рентгенологической динамикой

Клиническая форма туберкулёза	Рентгенологическая динамика туберкулёзного процесса									
	Полное рассасывание		Частичное рассасывание		Мелкие кальцинаты		Крупные кальцинаты		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ТВГЛУ	13	16,5	17	21,5	32	40,5	17	21,5	79	100,0
ПТК	1	20,0	1	20,0	2	40,0	1	20,0	5	100,0
ТП	—	—	3	100,0	—	—	—	—	3	100,0
ВТБ	1	33,3	2	66,7	—	—	—	—	3	100,0
ГТ	—	—	2	40,0	2	40,0	1	20,0	5	100,0
ОТ	—	—	—	—	1	50,0	1	50,0	2	100,0
ИТ	—	—	1	33,0	2	67,0	—	—	3	100,0
Примечание: $p > 0,05$, t-критерий Стьюдента.										

Из полученных результатов видно, что полное рассасывание чаще при ТВГЛУ, ПТК, ВТБ, тогда как частичное рассасывание, формирование мелких кальцинатов наблюдалось при ГТ, ВТБ, ТП, ОТ и ИТ. Крупные кальцинаты также регистрированы при ГТ, первичных формах туберкулёза и у одного больного ОТ.

Анализируя исходы, становится ясно, что необходимо усиление работы в Иркутской области по своевременному выявлению туберкулёза у детей.

Рентгенологическая динамика за период лечения у детей разных возрастных и половых групп представлена в таблицах 13 и 14.

Таблица 13 – Рентгенологическая динамика процесса у детей разного возраста

Возрастная группа		Рентгенологическая динамика туберкулёзного процесса				
		Полное рассасывание	Частичное рассасывание	Мелкие кальцинаты	Крупные кальцинаты	Всего
1–3 лет	n	4	7	1	0	12
	%	33,0	59,0	8,0	0,0	100,0
4–7 лет	n	5	7	19	8	39
	%	12,8	17,9	50,0	19,3	100,0

Продолжение таблицы 13

Возрастная группа		Рентгенологическая динамика туберкулёзного процесса				
		Полное рассасывание	Частичное рассасывание	Мелкие кальцинаты	Крупные кальцинаты	Всего
8–11 лет	n	6	8	12	8	34
	%	17,6	23,6	35,2	23,6	100,0
12–15 лет	n	0	4	7	4	15
	%	0,0	27,0	46,0	27,0	100,0
Всего детей		15	26	39	20	100
Примечание: $p > 0,05$, t-критерий Стьюдента.						

Таблица 14 – Особенности рентгенологической динамики туберкулёза у детей разного пола

Пол		Рентгенологическая динамика туберкулёзного процесса				
		Полное рассасывание	Частичное рассасывание	Мелкие кальцинаты	Крупные кальцинаты	Всего
муж.	n	8	16	24	8	56
	%	14,3	28,6	42,8	14,3	100,0
жен.	n	7	10	15	12	44
	%	16,0	20,0	34,0	27,0	100,0
Примечание: $p > 0,05$, t-критерий Стьюдента.						

Не выявлено влияния половых различий на рентгенологическую динамику. Из таблицы 13 видно, что чем старше дети, тем более выражены остаточные изменения. Выявлены такие возрастные различия рентгенологической динамики у детей, как отсутствие полного рассасывания туберкулёзного процесса в возрастной группе детей 12–15 лет, преобладание исходов с формированием кальцинатов в возрастных группах 4–7, 8–11, 12–15 лет и наличие остаточных единичных, мелких кальцинатов у 8 % детей 1–3 лет, что можно объяснить особенностями выявления и недостатками наблюдения этих возрастных групп на педиатрических участках, несвоевременным дообследовани-ем по результатам туберкулинодиагностики.

Для оценки динамики состояния специфического иммунитета определяли содержание ПТАТ методом ИФА и ПИЦП. ПТАТ были определены у 63 детей, в динамике к выписке – у 63 детей. ПИЦП анализировали у 63 детей, в динамике – у 44 детей. Группой сравнения служили 35 детей, инфицированных туберкулезом в течение 2 лет и более без признаков локального туберкулёза.

Результаты иммунологических исследований представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Содержание ПТАТ и уровень ПИЦП у больных туберкулезом детей

Группа детей	n	ПТАТ не выявлены		ПТАТ сомнительны		ПТАТ Выявлены/в т.ч. в высоком титре		ПИЦП %
		n	%	n	%	n	%	
Больные туберкулёзом	63	19	30,2	12	19,0	32/8	50,8/12,7*	13,6 ± 0,84
Группа сравнения	35	20	57,1	7	20,0	8	22,9*	10,48 ± 0,72
Примечание: $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента.								

Из представленной таблицы видно, что у 50,8 % больных туберкулёзом детей выявляются ПТАТ методом ИФА, при этом у детей, инфицированных МБТ с прошлых лет, без признаков локального процесса только у 8 (22,9 %) определялись ПТАТ, причём у всех – в низком титре.

Динамика ПТАТ у 63 больных туберкулезом детей представлена на рисунке 5.

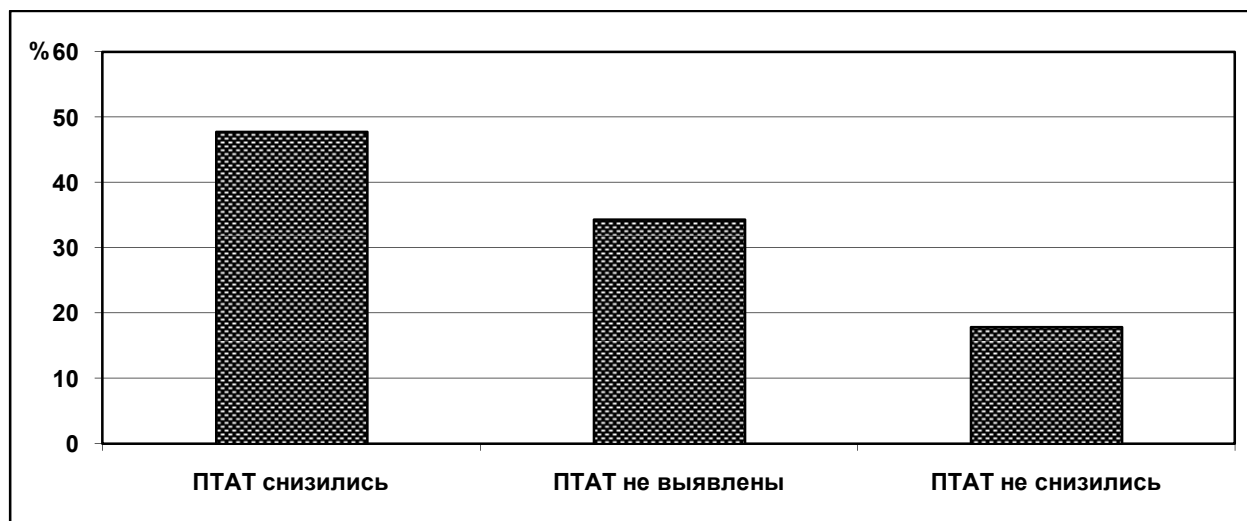


Рисунок 5 – Динамика ПТАТ у больных туберкулезом детей

У большинства (21 или 58,8 %) детей антителообразование снижалось. У 19 (30,2 %) ПТАТ не определялись ранее, в динамике результат ИФА оставался отрицательным.

Другой показатель специфической иммунологической реактивности, ПИЦП, не различался достоверно у обследованных групп детей (таблица 15). У детей, больных туберкулёзом ПИЦП составил ($13,6 \pm 0,84$) %. В группе сравнения показатель был ($10,48 \pm 0,72$) % ($p > 0,05$). В динамике статистически значимого снижения значений ПИЦП также не установлено.

Проанализировали изменения в динамике гематологических показателей (общего числа лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ). Эти показатели гемограммы, наряду с другими, позволяют определить уровень эндогенной интоксикации и выраженность воспалительной реакции [168]. Полученные в ходе исследования изменения гематологических показателей у больных туберкулёзом детей, сравнивались с гематологическими показателями здоровых детей – жителей Иркутской области. Рассматривали показатели каждые 2 месяца лечения, однако, значимых различий через 2 и 4 месяца не было, поэтому выбрали сроки 4 месяца и к окончанию курса лечения. Анализ изменения в динамике гематологических показателей (общего числа лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ) выполнен с использованием непараметрического Т-критерия Вилкоксона в программе Statistica 6.0.

Среднее количество общего числа лейкоцитов у обследованных больных туберкулёзом детей в начале лечения составило: $(5,51 \pm 0,016) \times 10^9$ клеток/л; через 4 месяца от начала лечения общее число лейкоцитов достоверно снизилось и составило: $(4,86 \pm 0,012) \times 10^9$ клеток/л, $p < 0,001$; в конце лечения общее количество лейкоцитов у обследованных, больных туберкулёзом детей оставалось достоверно сниженным в сравнении с их содержанием в начале лечения и составило: $(5,02 \pm 0,012) \times 10^9$ клеток/л, $p < 0,001$.

Среднее количество лимфоцитов у обследованных, больных туберкулёзом детей в начале лечения составило: $(2,27 \pm 0,083) \times 10^9$ клеток/л; через 4 месяца от начала лечения наблюдалось достоверное снижение содержания абсолютного количества лимфоцитов: $(2,05 \pm 0,08) \times 10^9$ клеток/л, $p=0,01$. Среднее количество лимфоцитов в конце лечения осталось достоверно сниженным: $(2,11 \pm 0,08) \times 10^9$ клеток/л, $p = 0,03$.

Эти динамические изменения гематологических показателей соотносятся с ранее проведённым нашим исследованием и, некоторым образом, подтверждает выявленную закономерность: если в начале 1990-х годов для нормализации показателей было достаточно четырех месяцев, то к настоящему времени гемограмма не нормализуется к окончанию основного курса химиотерапии [58; 59].

Среднее количество моноцитов не изменялось в процессе лечения и составило в среднем $(0,3 \pm 0,04) \times 10^9$ клеток/л.

Среднее значение показателя СОЭ в начале лечения составило $(7,34 \pm 0,24)$ мм/час; через 4 месяца от начала лечения – $(8,34 \pm 0,25)$ мм/час; в конце лечения – $(6,21 \pm 0,2)$ мм/час.

Содержание лейкоцитов и лимфоцитов имеет возрастные особенности, что необходимо учитывать при анализе их изменений в динамике за период лечения [153]. Среднее количество лейкоцитов и лимфоцитов в разных возрастных группах и в разные периоды от момента начала лечения представлено в таблицах 16 и 17.

Таблица 16 – Динамика среднего количества лейкоцитов у детей разного возраста и срока от начала лечения

Возрастная группа	Содержание лейкоцитов ($\times 10^9$ клеток/л)		
	Начало лечения	Через 4 месяца	В конце лечения
1–3 года	$6,06 \pm 0,411$	$5,56 \pm 0,358$	$5,59 \pm 0,261$
4–7 лет*	$5,70 \pm 0,208$	$5,14 \pm 0,189$	$5,20 \pm 0,181$
8–11 лет*	$5,40 \pm 0,213$	$4,38 \pm 0,150$	$4,70 \pm 0,172$
12–15 лет	$4,84 \pm 0,281$	$4,65 \pm 0,255$	$4,79 \pm 0,303$
Примечание: * $p < 0,05$, Т-критерий Вилкоксона.			

Таблица 17 – Динамика среднего количества лимфоцитов у детей разного возраста и срока от начала лечения

Возрастная группа	Содержание лимфоцитов ($\times 10^9$ клеток/л)		
	Начало лечения	Через 4 месяца	В конце лечения
1–3 года	$2,45 \pm 0,238$	$2,42 \pm 0,219$	$2,26 \pm 0,206$
4–7 лет*	$2,36 \pm 0,122$	$2,09 \pm 0,136$	$2,10 \pm 0,144$
8–11 лет**	$2,26 \pm 0,146$	$1,98 \pm 0,130$	$2,16 \pm 0,126$
12–15 лет	$1,93 \pm 0,235$	$1,80 \pm 0,178$	$1,87 \pm 0,193$
Примечание: 1. * $p < 0,05$, Т-критерий Вилкоксона. 2. ** $p > 0,05$, Т-критерий Вилкоксона.			

В возрастной группе 4–7 лет снижалось к 4-му месяцу лечения общее количество лейкоцитов ($p = 0,03$) и абсолютное количество лимфоцитов ($p = 0,04$) и сохранялось от начала и до конца лечения ($p = 0,04$).

Тенденция к снижению ($p = 0,07$) абсолютного количества лимфоцитов и статистически значимое снижение общего количества лейкоцитов ($p < 0,001$) к 4-му месяцу от начала лечения выявлено у детей 8–11 лет. Общее количество лейкоцитов оставалось сниженным до конца лечения ($p = 0,02$). Абсолютное количество лимфоцитов с 4-го месяца до окончания курса лечения повысилось ($p = 0,05$). Не выявлено статистической разницы в содержании лимфоцитов в возрастной группе от 8 до 11 лет ($p > 0,05$).

В возрастных группах детей от 1 года до 3 лет и от 12 до 15 лет не выявлено статистически достоверных различий в значениях общего количества лейкоцитов и абсолютного количества лимфоцитов между всеми рассматриваемыми периодами лечения. Однако, в возрастной группе детей от 1 года до 3-х лет на протяжении всего периода лечения сохранялись лейкоцитопения и лимфоцитопения, в то время, как у детей более старших возрастных групп лейкоцитопения и лимфоцитопения были менее выражены и, в целом, средние значения общего числа лейкоцитов и количества лимфоцитов в возрастных группах детей 8–11, 12–15 лет оставались в пределах нижних границ возрастной нормы на протяжении всего периода лечения.

При подсчёте средних величин лабораторных показателей возможна недооценка индивидуальных колебаний значений у пациентов. Поэтому мы воспользовались непараметрическим Т-критерием Вилкоксона.

Изменения содержания количества лимфоцитов в группах детей 4–7 и 8–11 лет представлены на рисунках 6, 7, 8 и 9, где обозначены сравниваемые периоды лечения, как Var1 (исходные показатели) и Var2 (к 4-му месяцу лечения) на рисунке 6.

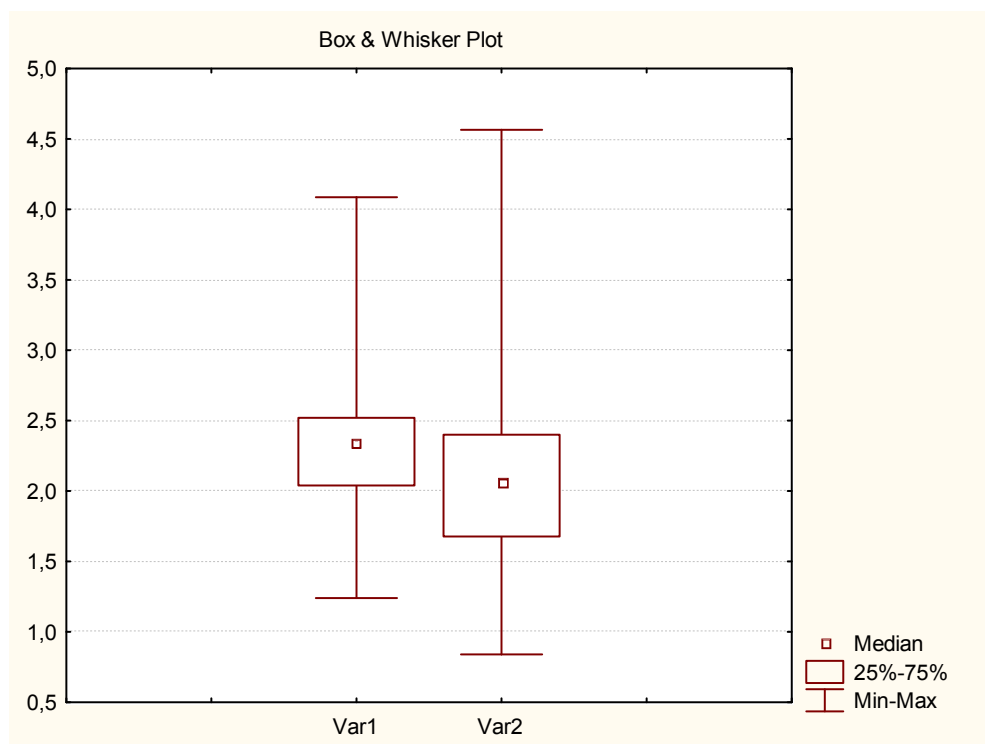


Рисунок 6 – Динамика количества лимфоцитов у детей 4–7 лет

На рисунке 7 сравниваемые периоды лечения обозначены как Var1 (исходные показатели) и Var2 (к окончанию лечения).

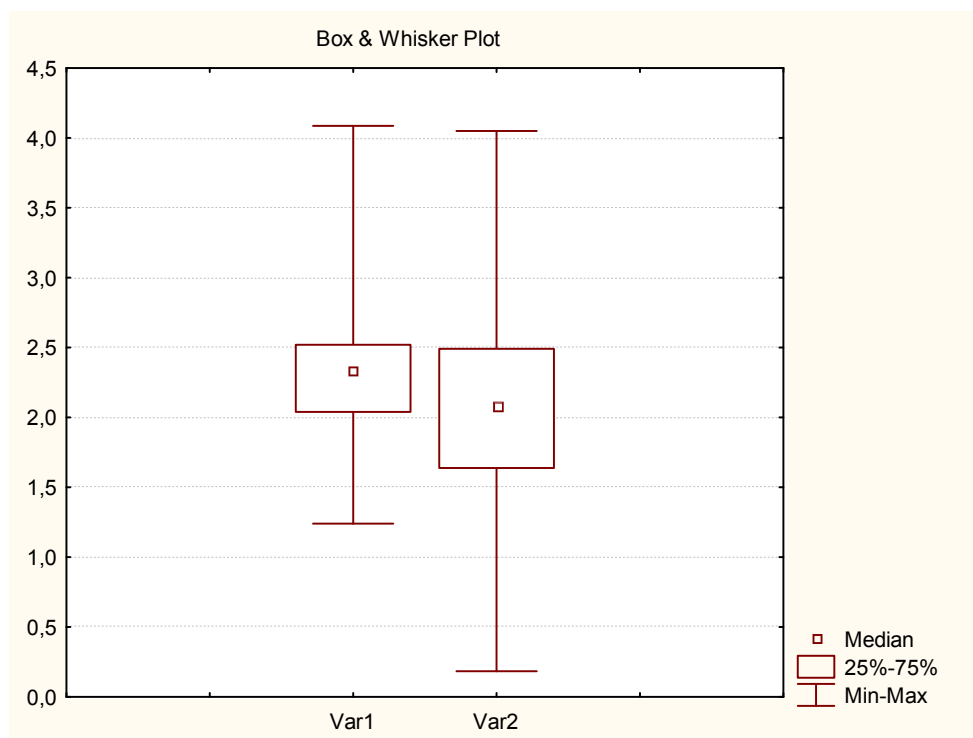


Рисунок 7 – Динамика количества лимфоцитов до конца лечения у детей 4–7 лет
($p = 0,04$)

Количество лимфоцитов снижалось от начала лечения к 4-му месяцу и оставалось сниженным до окончания лечения ($p = 0,04$) у детей 4–7 лет.

На рисунке 8 сравниваемые периоды лечения обозначены как Var1 (начало лечения) и Var2 (к 4-му месяцу лечения) у детей 8–11 лет.

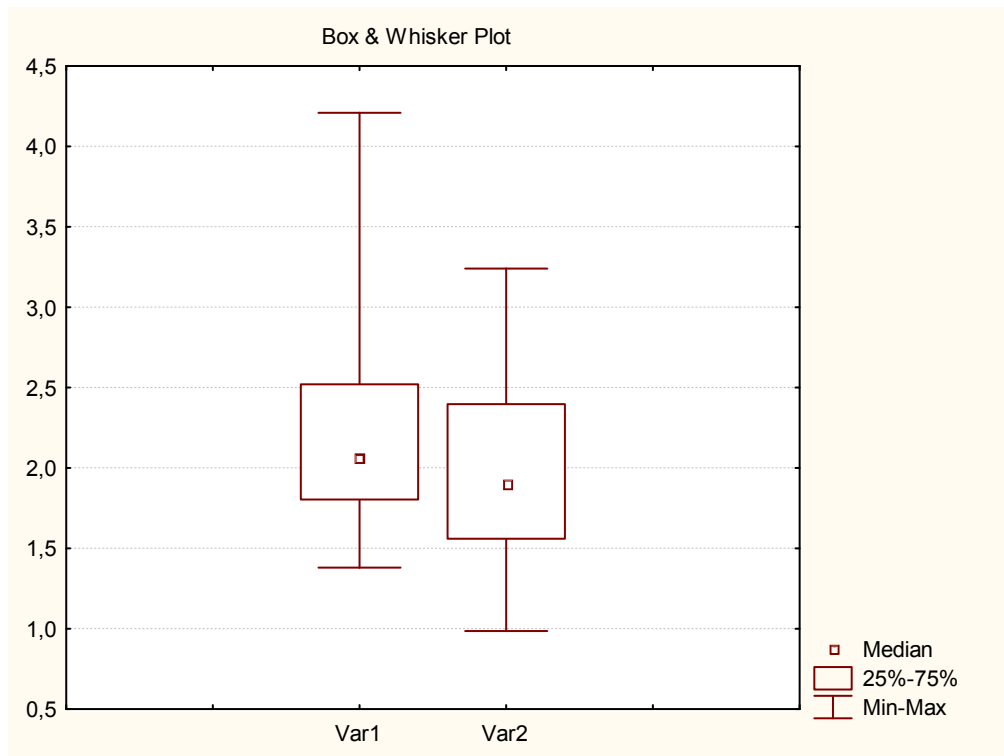


Рисунок 8 – Динамика количества лимфоцитов от начала лечения у детей 8–11 лет

На рисунке 9 сравниваемые периоды лечения обозначены как Var1 (4-ый месяц лечения) и Var2 (окончание лечения) у детей 8–11 лет.

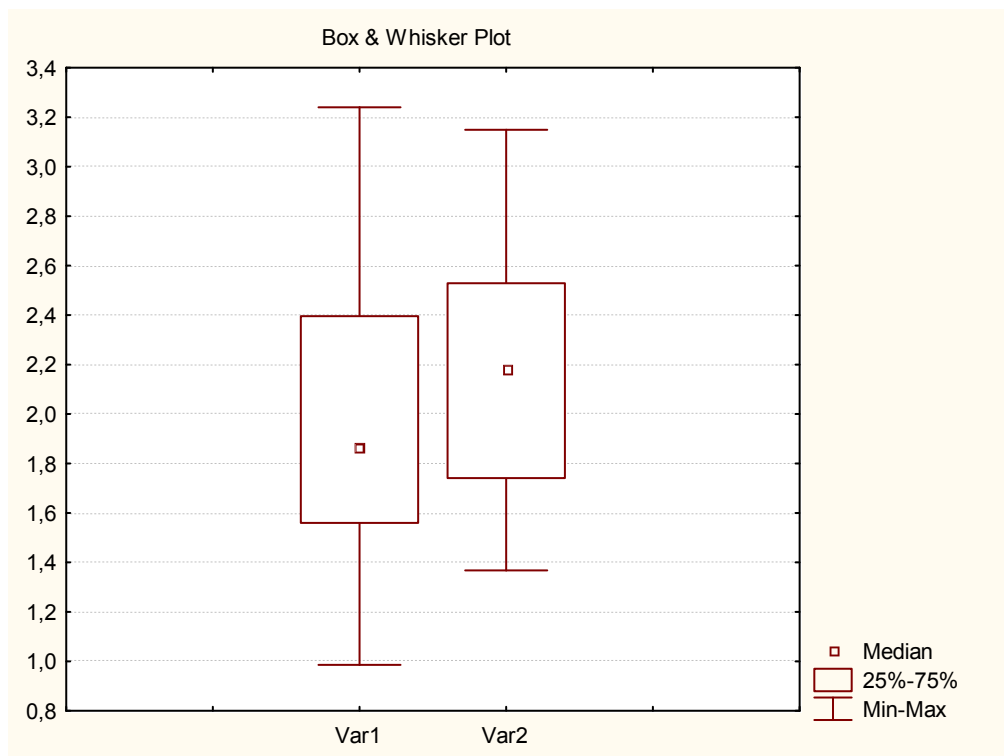


Рисунок 9 – Динамика количества лимфоцитов от 4-го месяца лечения до его окончания у детей 8–11 лет

У детей 8–11 лет прослеживалась тенденция снижения количества лимфоцитов к 4-му месяцу лечения ($p = 0,07$), а к окончанию курса лечения количество лимфоцитов повышалось ($p = 0,05$).

Мы рассмотрели изменение содержания лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и СОЭ у обследованных детей с различной длительностью интенсивной фазы.

У 19 детей, получивших в интенсивной фазе лечения 60 доз, выявлено достоверное снижение общего количества лейкоцитов за период от начала (Var1) и до конца лечения (Var3) $p = 0,03$ (рисунок 10).

Статистически значимых различий в содержании лейкоцитов от начала лечения (Var1) к 4-му месяцу лечения (Var2) и за период от 4-го месяца начала лечения (Var2) до его окончания (Var3) не выявлено.

Мы не обнаружили достоверных различий между содержанием лимфоцитов, моноцитов и показателями СОЭ за все рассматриваемые периоды лечения у обследованных детей с длительностью интенсивной фазы 60 доз.

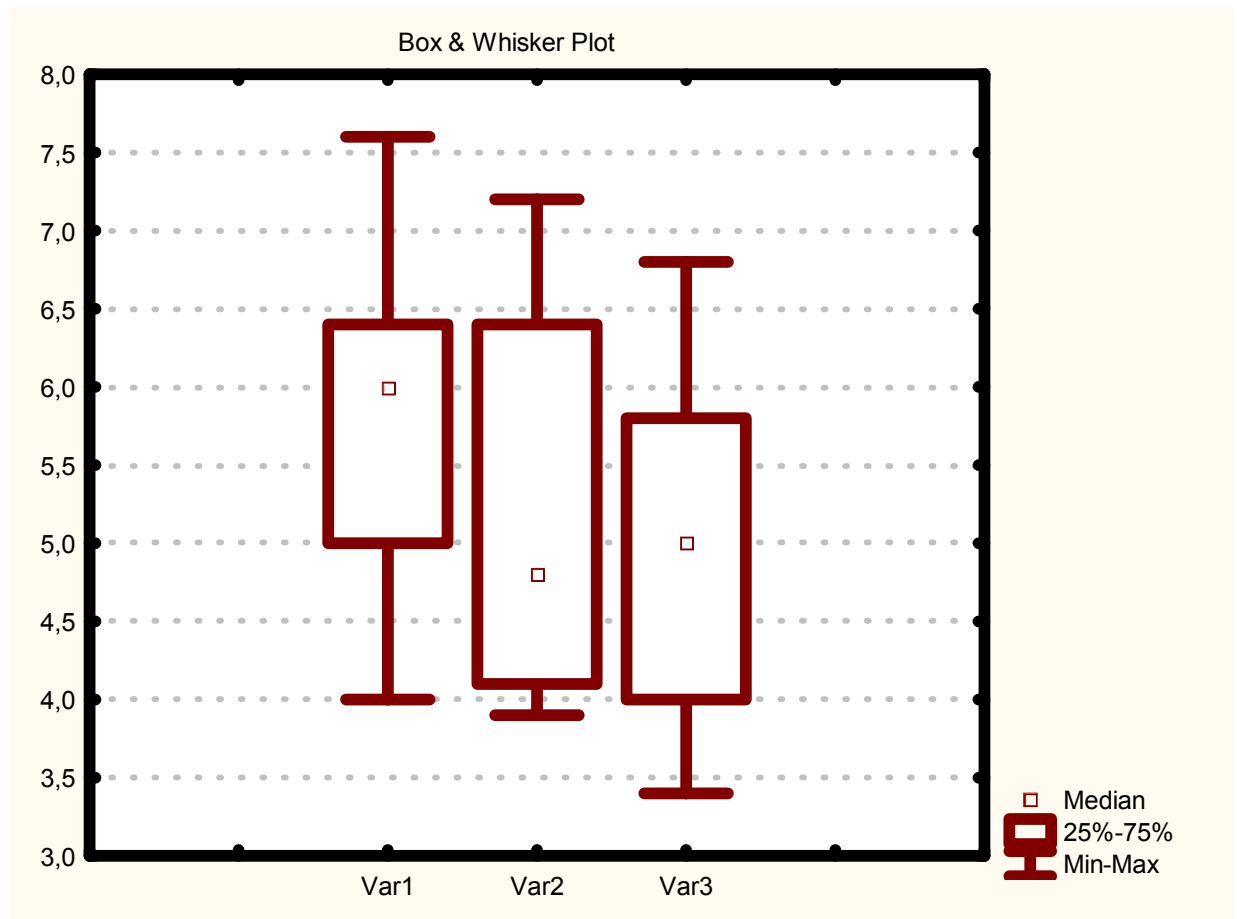


Рисунок 10 – Динамика содержания лейкоцитов у обследованных детей с длительностью интенсивной фазы 60 доз

Среди 42 детей, получивших в интенсивной фазе лечения 90 доз, выявлено достоверное снижение общего количества лейкоцитов ($p = 0,01$) через 4 месяца от начала лечения (Var2), которое оставалось достоверно сниженным ($p = 0,05$) к концу лечения (Var3) в сравнении с исходным показателем (Var1) (рисунок 11).

При этом различий в содержании лейкоцитов за период от 4-го месяца лечения до его окончания не установлено.

Абсолютное количество лимфоцитов за период от начала лечения (Var1) до 4 месяцев (Var2) снижалось $p = 0,053$ (рисунок 12).

Уровень лимфоцитов оставался сниженным к концу лечения (Var2) в сравнении с исходным содержанием ($p = 0,044$) как показано рисунке 13.

Не установлено статистически значимых различий в абсолютном содержании лимфоцитов и моноцитов в рассматриваемые периоды лечения у

детей с длительностью интенсивной фазы 90 доз.

Показатель СОЭ снижался ($p = 0,042$) через 4 месяца лечения, при этом показатели были в пределах нормы.

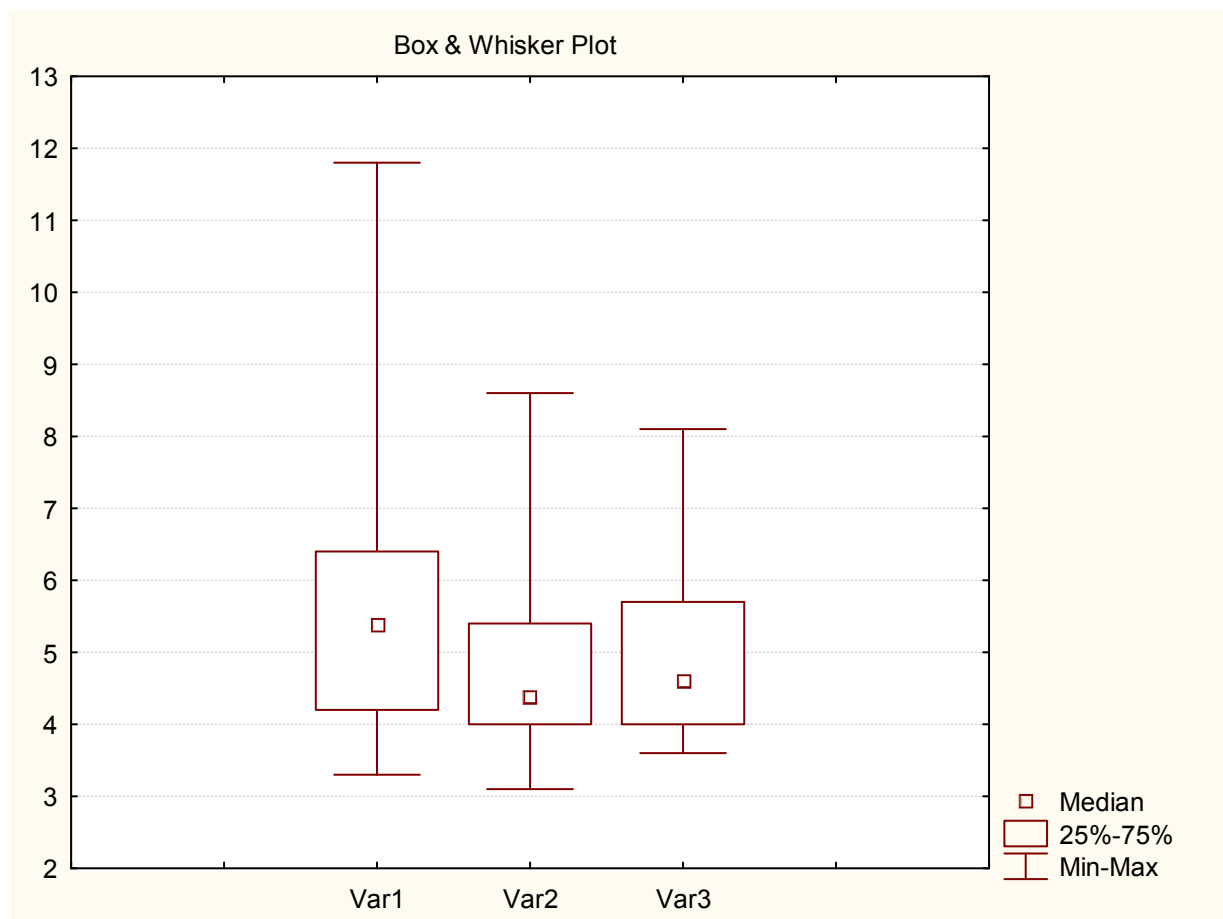


Рисунок 11 – Изменения содержания общего количества лейкоцитов у обследованных детей с длительностью интенсивной фазы 90 доз за рассматриваемые периоды лечения

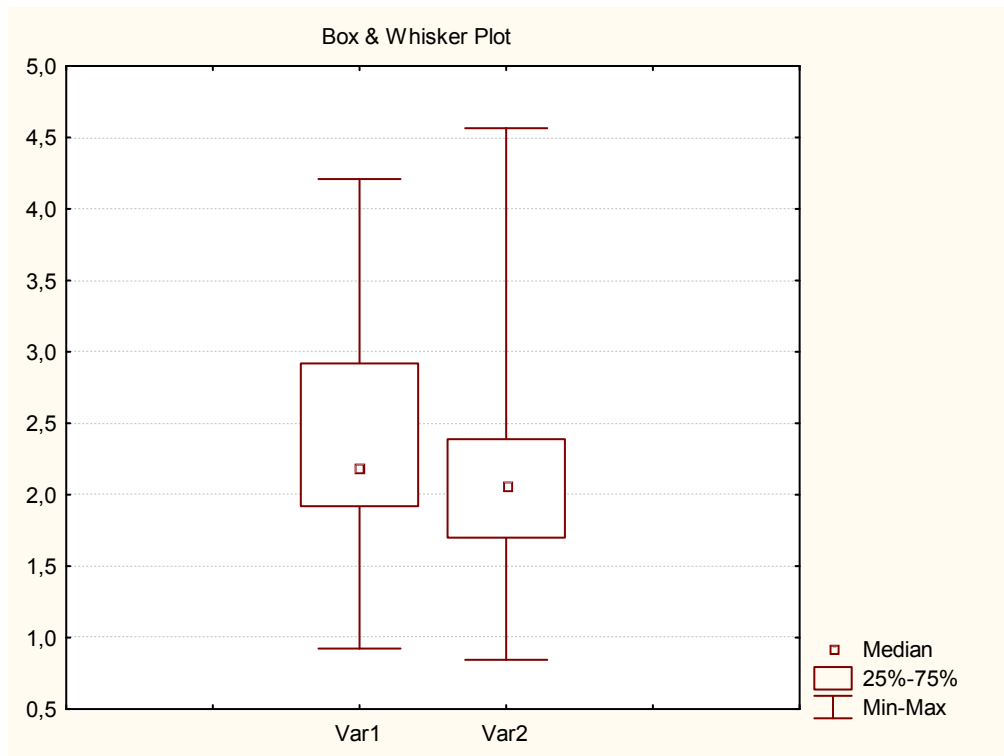


Рисунок 12 – Изменения содержания количества лимфоцитов у обследованных детей с длительностью интенсивной фазы 90 доз от начала (Var1) к 4-му месяцу лечения (Var2)

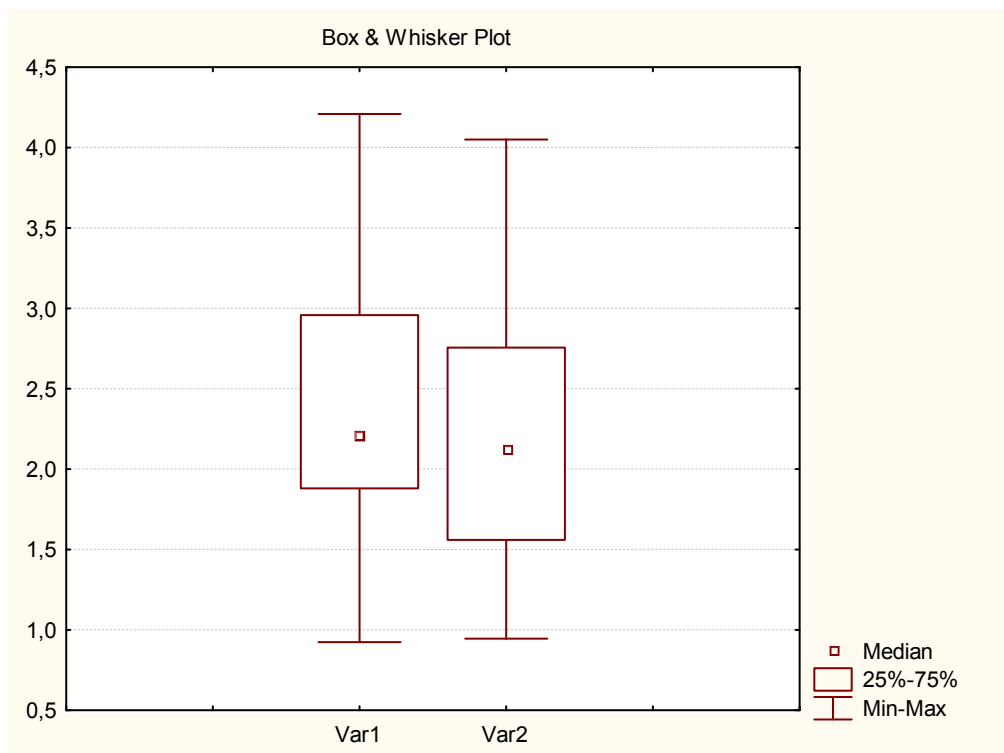


Рисунок 13 – Изменения содержания количества лимфоцитов у обследованных детей с длительностью интенсивной фазы 90 доз от начала (Var1) и до конца лечения (Var2)

У 39 детей, получивших в интенсивной фазе лечения 120 доз, выявлено снижение общего количества лейкоцитов ($p = 0,01$) через 4 месяца лечения (Var2) в сравнении с их исходным содержанием (Var1) (рисунок 14).

К окончанию лечения наметилась тенденция к повышению ($p = 0,066$) количества лейкоцитов (Var3).

Не выявлено достоверных различий между содержанием абсолютного количества лимфоцитов, моноцитов и показателями СОЭ за все рассматриваемые периоды лечения у обследованных детей с длительностью интенсивной фазы основного курса лечения 120 доз.

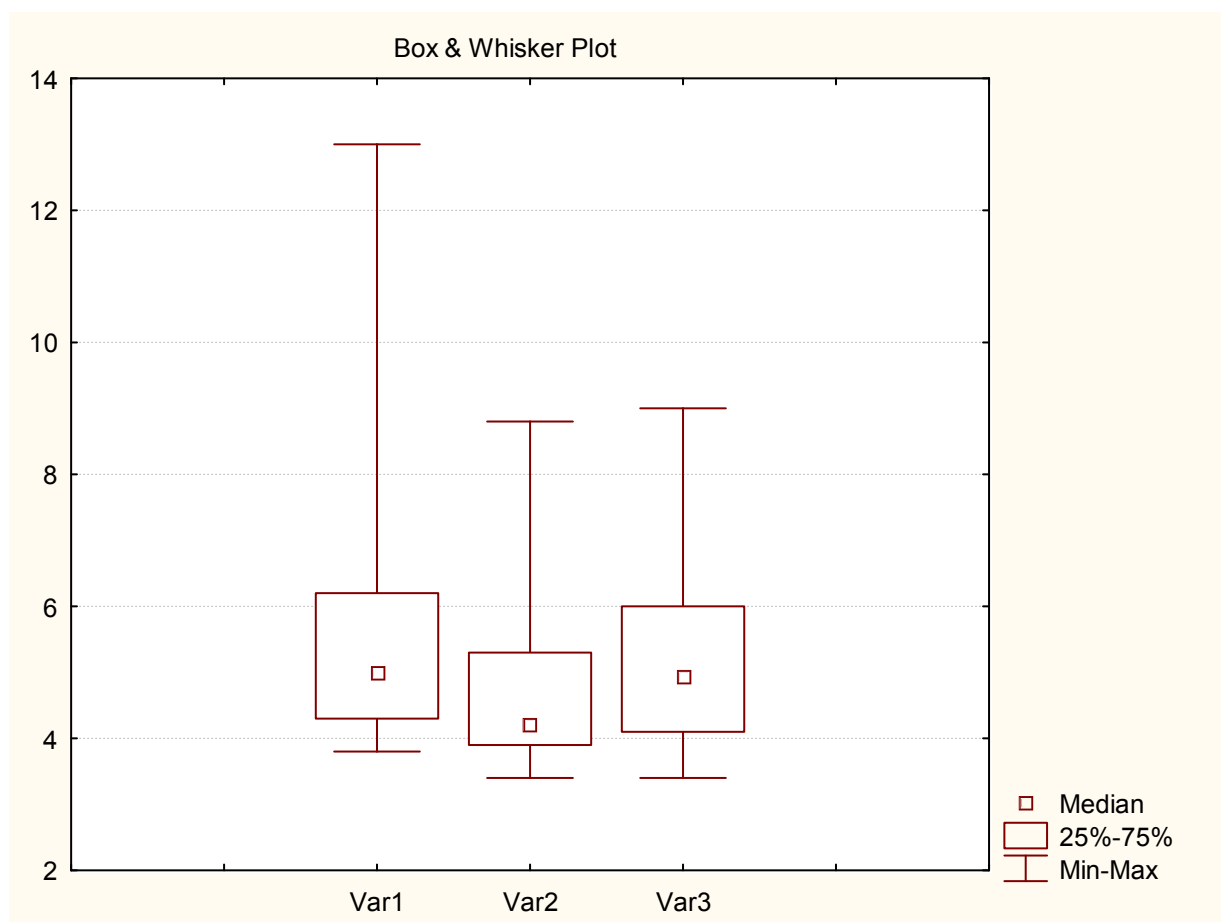


Рисунок 14 – Динамика общего количества лейкоцитов у детей с длительностью интенсивной фазы 120 и более доз за рассматриваемые периоды лечения

Таким образом, показатели гемограммы у обследованных детей свидетельствуют о наличии вторичного иммунодефицитного состояния. При

интенсивном длительном лечении удаётся достичь улучшения гематологических показателей в виде повышения общего количества лейкоцитов и лимфоцитов и приближения указанных показателей к физиологической норме (в сравнении со здоровыми детьми, проживающими в Иркутской области).

Кроме того, мы проанализировали динамику содержания лейкоцитов и лимфоцитов у детей с разными рентгенологическими данными.

Среди детей выделили две группы: первую группу составляли дети с рентгенологической динамикой без формирования кальцинатов (это 41 ребёнок или 41,0 % от числа обследованных, больных туберкулёзом детей), вторая группа была представлена детьми, у которых рентгенологическая динамика была в виде формирования кальцинатов (59 человек или 59,0 % от числа обследованных, больных туберкулёзом детей).

В первой группе детей среднее количество лейкоцитов в начале лечения составило $(5,49 \pm 0,19) \times 10^9$ клеток/л.; через 4 месяца от начала лечения среднее количество лейкоцитов – $(5,09 \pm 0,18) \times 10^9$ клеток/л.; к концу лечения среднее количество лейкоцитов составило $(5,14 \pm 0,17) \times 10^9$ клеток/л., ($p > 0,05$).

Во второй группе среднее количество лейкоцитов за рассматриваемые периоды лечения, соответственно, было следующим: $(5,52 \pm 0,17) \times 10^9$ клеток/л., $(4,69 \pm 0,14) \times 10^9$ клеток/л., $(4,95 \pm 0,14) \times 10^9$ клеток/л., снижение количества лейкоцитов в этой группе детей к 4-му месяцу лечения было статистически достоверным ($p = 0,0003$) и оставалось достоверно сниженным до конца лечения ($p = 0,01$).

Содержание лимфоцитов у детей первой группы за рассматриваемые периоды лечения составило соответственно $(2,30 \pm 0,13) \times 10^9$ клеток/л., $(2,33 \pm 0,13) \times 10^9$ клеток/л., $(2,21 \pm 0,13) \times 10^9$ клеток/л., ($p > 0,05$). Во второй группе, соответственно, количество лимфоцитов составляло: $(2,25 \pm 0,11) \times 10^9$ клеток/л., $(1,85 \pm 0,10) \times 10^9$ клеток/л., $(2,04 \pm 0,11) \times 10^9$ клеток/л., выявлено достоверное снижение ($p = 0,0002$) количества лимфоцитов к 4-му месяцу лечения у детей с кальцинатами. К концу лечения выявлено достоверное повышение содержания лимфоцитов ($p = 0,04$).

Таким образом, выявлено, что у детей рентгенологические изменения в виде формирования кальцинатов сопровождались достоверным снижением количества лейкоцитов на протяжении всего курса лечения. У этих детей абсолютное содержание лимфоцитов было достоверно снижено к 4-му месяцу лечения, к концу основного курса лечения выявлено достоверное повышение содержания лимфоцитов. В группе детей, у которых рентгенологическая динамика не сопровождалась формированием кальцинатов, не выявлено статистически значимых различий в содержании лейкоцитов и лимфоцитов на протяжении всего основного курса лечения. Такие изменения содержания лейкоцитов и лимфоцитов в процессе лечения больных туберкулёзом детей можно объяснить длительно сохраняющейся эндогенной интоксикацией.

Чтобы оценить возможные побочные эффекты со стороны противотуберкулёзных препаратов на гематологические показатели, проанализировали изменения содержания количества лейкоцитов и лимфоцитов у больных детей, получавших только основные противотуберкулёзные препараты, и у больных детей, получавших противотуберкулёзные препараты основного и резервного ряда.

По этому признаку обследованные дети, соответственно, были поделены на две группы. Первую группу составили 73 ребёнка (73,0 % от числа обследованных, больных туберкулёзом детей), получавших только основные противотуберкулёзные препараты. Во вторую группу вошли 27 (27,0 %) детей, получавших противотуберкулёзные препараты, как основного, так и резервного ряда.

У детей первой группы через 4 месяца от начала лечения достоверно снизилось количество лейкоцитов ($p = 0,0001$) и лимфоцитов ($p = 0,003$). В этой группе достоверное снижение лейкоцитов ($p = 0,0004$) и лимфоцитов ($p = 0,007$) сохранялось от начала и до конца лечения. У детей второй группы в течение всего периода лечения достоверных различий в содержании лейкоцитов и лимфоцитов выявлено не было ($p > 0,05$). Можно предположить, что распространение лекарственной устойчивости МБТ среди взрослых ведёт к заражению детей

лекарственно-устойчивыми формами туберкулёза и эффективность лечения с использованием препаратов резервной группы выше.

Следует отметить, что в группе детей, получавших противотуберкулёзные препараты как основного, так и резервного ряда у 15 (55,5 %) детей длительность интенсивной фазы основного курса была 120 доз и у 11 (41,0 %) детей интенсивная фаза составила 90 доз.

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что изменение гематологических показателей (снижение общего числа лейкоцитов, абсолютного количества лимфоцитов) связано с уровнем эндогенной интоксикации, а не с токсическим действием противотуберкулёзных препаратов.

Таким образом, несвоевременное выявление туберкулёза, характеризующееся наличием осложнений и значительной распространённостью процесса, способствует излечению с формированием необратимых изменений в лёгких в виде единичных мелких кальцинатов у 39,0 % детей и остаточных изменений в виде множественных, распространённых кальцинатов у 20,0 % детей. Эффективность лечения, несмотря на длительные курсы химиотерапии с использованием не только основных, но и резервных препаратов недостаточная, что заставляет задуматься над поиском новых индивидуальных подходов для повышения эффективности лечения, в частности с учётом генетических показателей.

ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМИ ТИПАМИ И ГЕНОТИПАМИ: DC-SIGN ГЕНА –336A/G, ГЕНА MCR1 –2518A/G, ГЕНА INF γ +874A/T

4.1 Характеристика конституциональных типов у детей с туберкулёзной инфекцией

Предшествующие исследования соматотипа (1990–1992 гг.) показали, что среди детей с туберкулёзной инфекцией выше частота торакального соматотипа [115], но, учитывая изменения факторов риска развития и течения туберкулёзного процесса, мы проанализировали распределение типов конституции среди 100 больных туберкулёзом, 90 инфицированных и 100 здоровых детей в настоящее время.

Распределение детей в зависимости от соматотипа представлено на рисунке 15 и в таблицах 18, 19 и 20.

Распределение соматотипов у здоровых и инфицированных детей не различалось ($p > 0,05$).

Сравнение групп здоровых и больных туберкулёзом детей показало преобладание астеноидного и астеноидно-торакального соматотипов у больных детей ($\chi^2 = 12,288$; $p = 0,000$; $p < 0,001$). Среди здоровых было больше детей с мышечным и мышечно-дигестивным телосложением ($\chi^2 = 4,099$; $p = 0,043$; $p < 0,05$). Распределение торакальных и торакально-мышечных соматотипов среди больных и здоровых достоверно не различалось ($p > 0,05$).

В распределении соматотипов среди инфицированных и больных туберкулёзом статистически достоверная разница установлена среди детей с астеноидным и астеноидно-торакальным соматотипами, удельный вес которых был выше среди больных туберкулёзом ($\chi^2 = 7,053$; $p = 0,008$; $p < 0,05$). Сравнение детей с другими конституциональными типами не показало статистически значимой разницы ($p \geq 0,05$).

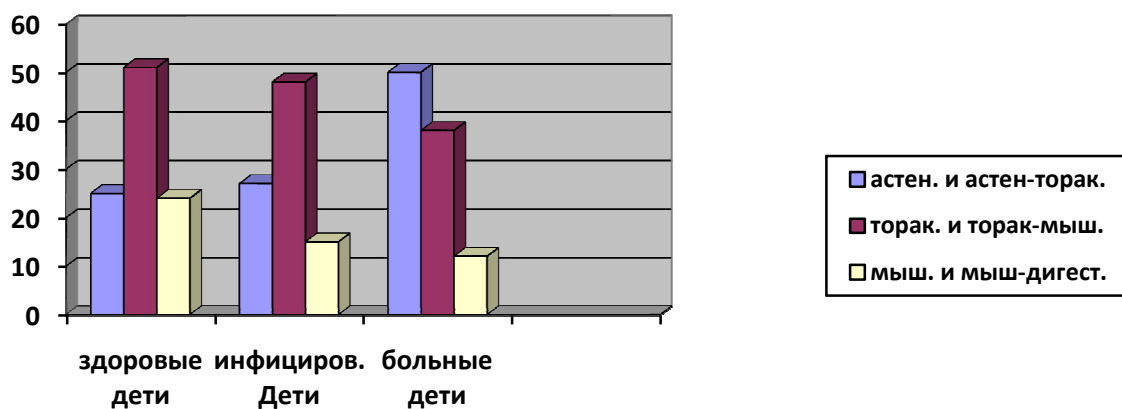


Рисунок 15 – Характеристика соматотипа у обследованных детей

Таблица 18 – Характеристика соматотипа у здоровых и инфицированных МБТ детей

Соматотип	Здоровые дети		Инфицированные дети		Примечание	
	n	%	n	%	p	χ^2
Астеноидный и астеноидно-торакальный	25	25,0	27	30,0	p>0,05	0,371
Торакальный и торакально-мышечный	51	51,0	48	53,3	p>0,05	0,031
Мышечный и мышечно-дигестивный	24	24,0	15	16,7	p>0,05	1,144
Всего	100	100,0	90	100,0	—	

Таблица 19 – Характеристика соматотипа у здоровых и больных туберкулёзом детей

Соматотип	Здоровые дети		Больные туберкулёзом дети		Примечание	
	n	%	n	%	p	χ^2
Астеноидный и астеноидно-торакальный	25	25,0*	50	50,0*	*p < 0,001	12,2
Торакальный и торакально-мышечный	51	51,0	38	38,0	p > 0,05	2,91
Мышечный и мышечно-дигестивный	24	24,0**	12	12,0**	** p < 0,05	4,09
Всего	100	100,0	100	100,0	—	

Таблица 20 – Характеристика соматотипа у инфицированных МБТ и больных туберкулёзом детей

Соматотип	Инфицированные дети		Больные туберкулёзом дети		Примечание	
	n	%	n	%	p	χ^2
Астеноидный и астеноидно-торакальный	27	30,0*	50	50,0*	*p < 0,05	7,05
Торакальный и торакально-мышечный	48	53,3	38	38,0	p = 0,05	3,69
Мышечный и мышечно-дигестивный	15	16,7	12	12,0	p > 0,05	0,68
Всего	90	100,0	100	100,0	—	

Среди больных туберкулёзом достоверно чаще встречались дети с астеноидным и астеноидно-торакальным соматотипами, что указывает на предрасположенность этих конституциональных типов к туберкулёзу.

Распределение конституциональных типов в зависимости от пола не различалось, что отличается от результатов ранее проводимого исследования в Иркутской области в период стабильной эпидемиологической ситуации [115].

Мы проанализировали взаимосвязь конституциональных типов с таким

критерием эффективности вакцинации, как наличие и размер постпрививочного знака.

Эффективность вакцинации БЦЖ по наличию и размеру рубцов в зависимости от соматотипа у больных туберкулёзом, инфицированных и здоровых детей представлена в таблицах 21, 22 и 23.

Таблица 21 – Наличие и размер рубца БЦЖ в зависимости от соматотипа у больных туберкулёзом детей

Наличие и размер рубца БЦЖ	Соматотипы						Всего	
	астеноидный, астеноидно- торакальный		торакальный, торакально- мышечный		мышечный, мышечно- дигестивный			
	п	%	п	%	п	%	п	%
Нет рубца	13	26,0	5	13,1	1	8,3	19	19,0
1–3 мм	6	12,0	10	26,2	3	25,0	19	19,0
4–10 мм	24	48,0	20	52,8	8	66,7	52	52,0
Не привиты	7	14,0	3	7,9	0	0,0	10	10,0
Всего	50	100,0	38	100,0	12	100,0	100	100,0
Примечание: $p > 0,05$, t-критерий Стьюдента.								

Из таблицы 21 видно, что наибольший удельный вес (26,0 %) детей, не имеющих рубца, был среди больных туберкулёзом астеноидного и астеноидно-торакального типа сложения. Однако, достоверных различий среди групп не установлено.

В таблице 22 представлено сравнение разных типов конституции среди инфицированных детей по размеру прививочного знака. Статистически значимых различий не установлено.

Таблица 23 – Наличие и размер рубца БЦЖ в зависимости от соматотипа у здоровых детей

Наличие и размер рубца БЦЖ	Соматотипы						Всего	
	астеноидный, астеноидно- торакальный		торакальный, торакально- мышечный		мышечный, мышечно- дигестивный			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нет рубца	2	8,0	2	4,0	0	0,0	4	4,0
1–3 мм	6	20,0	14	29,4	1	4,1	21	27,0
4–10 мм*	17	72,0	34	64,7	23	95,9	74	68,0
Не привиты	0	0,0	1	1,9	0	0,0	1	1,0
Всего	25	100,0	51	100,0	24	100,0	100	100,0
Примечание: $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента, χ^2 – различия статистически значимые ($\chi^2 = 7,462$, $n = 2$, $p = 0,024$).								

У здоровых детей (таблица 23) рубцы размером 4–10 мм достоверно чаще встречались среди детей с мышечным и мышечно-дигестивным типом конституции по сравнению: с астеноидным, астеноидно-торакальным ($\chi^2 = 4,607$; (с поправкой по Йетсу) $p = 0,032$; $p < 0,05$) и торакальным, торакально-мышечным ($\chi^2 = 5,614$; (с поправкой по Йетсу) $p = 0,018$; $p < 0,05$) типами конституции.

У здоровых детей наилучшие критерии эффективности вакцинации БЦЖ были у детей мышечного конституционального типа по сравнению с детьми других типов конституции ($p < 0,05$).

Мы рассматривали влияние соматотипа на течение туберкулёза, а так же взаимосвязь соматотипа с клинической структурой, наличием контакта, длительностью лечения и возрастом обследованных детей. Не выявлено статистически значимых различий как между соматотипом и течением туберкулёза, так и между соматотипом и всеми вышеуказанными группами сравнения у детей ($p > 0,05$).

Рассмотрено влияние соматотипа на рентгенологическую динамику туберкулёзного процесса в таблице 24.

Таблица 24 – Рентгенологическая динамика у больных детей с разными конституциональными типами

Соматотип		Исход туберкулёзного процесса				
		полное рассасывание	частичное рассасывание	мелкие кальцинаты	крупные кальцинаты	всего
Астеноидный и астеноидно- торакальный	n	7	12	21	10	50
	%	14,0	24,0	42,0	20,0	100,0
Торакальный и торакально- мышечный	n	5	10	14	9	38
	%	13,0	26,0	37,0	24,0	100,0

Продолжение таблицы 24

Соматотип		Исход туберкулёзного процесса				
		полное рассасывание	частичное рассасывание	мелкие кальцинаты	крупные кальцинаты	всего
Мышечный и мышечно- дигестивный	n	3	4	4	1	12
	%	25,0	33,0	33,0	9,0	100,0
Всего детей		15	26	39	20	100
Примечание: $p > 0,05$, t-критерий Стьюдента.						

Не выявлено особенностей рентгенологической динамики от принадлежности детей к тому или иному соматотипу. Следует полагать, что на исход туберкулёза по данным рентгенологического исследования в большей мере влияют организационные мероприятия по раннему и своевременному выявлению туберкулёза.

4.2 Характеристика генотипов DC-SIGN гена –336A/G, гена MCP1 –2518A/G, гена $INF\gamma$ +874A/T у детей с туберкулёзной инфекцией

Впервые в Иркутской области проведены генетические исследования полиморфизма генов DC-SIGN гена –336A/G, гена CCL2 –2518A/G, гена $INF\gamma$ +874A/T у 60 больных туберкулёзом детей, 86 инфицированных и у 100 здоровых детей. Распределение изученных аллельных вариантов генов в исследуемых группах соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. В таблицах 25, 26 и 27 приведены абсолютные и относительные частоты генотипов и аллелей для генов DC-SIGN гена –336A/G, гена MCP1 –2518A/G, гена $INF\gamma$ +874A/T у обследованных детей.

Таблица 25 – –336A/G полиморфизм промотора гена DC-SIGN

Группа	Аллель		Генотип		
	A	G	AA	AG	GG
Больные (n = 59)	99/118 (0,84)	19/118 (0,156)	42/59 (0,712)	15/59 (0,264)	2/59 (0,024)
Инфицированные (n = 85)	145/170 (0,868)	25/170 (0,132)	64/85 (0,753)	17/85 (0,23)	4/85 (0,017)
Здоровые (n = 100)	161/200 (0,812)	39/200 (0,188)	66/100 (0,66)	29/100 (0,305)	5/100 (0,035)
Примечание: $p > 0,05$, χ^2 .					

Таблица 26 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCP-1

Группа	Аллель		Генотип		
	A	G	AA	AG	GG
Больные (n = 60)	82/120 (0,658)	38/120 (0,342)	26/60 (0,433)	30/60 (0,45)	4/60 (0,117)
Инфицированные (n = 85)	124/170 (0,728)	46/170 (0,272)	45/85 (0,529)	34/85 (0,396)	6/85 (0,074)
Здоровые (n = 98)	134/196 (0,685)	62/196 (0,315)	46/98 (0,469)	42/98 (0,431)	10/98 (0,099)
Примечание: $p > 0,05$, χ^2 .					

Таблица 27 – +874A/T полиморфизм гена INF γ

Группа	Аллель		Генотип		
	A	T	AA	AT	TT
Больные (n = 60)	76/120 (0,671)	44/120 (0,329)	27/60 (0,45)	22/60 (0,442)	11/60 (0,108)
Инфицированные (n = 86)	106/172 (0,61)	66/172 (0,39)	32/86 (0,372)	42/86 (0,476)	12/86 (0,152)
Здоровые (n = 96)	108/192 (0,559)	84/192 (0,441)	30/96 (0,313)	48/96 (0,493)	18/96 (0,194)
Примечание: $p > 0,05$, χ^2 .					

Исследованный однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в трёх генах человека DC-SIGN гена –336A/G, гена MCP1 –2518A/G, гена INF γ +874A/T не выявил достоверных различий между выборками больных туберкулёзом детей, инфицированных и здоровых. Не различалось распределение генотипов и соотношение аллелей у больных туберкулёзом, инфицированных и здоровых детей в зависимости от пола и возраста.

Мы рассматривали распределение однонуклеотидного полиморфизма (SNP) в трёх изучаемых генах среди больных туберкулёзом, инфицированных и здоровых детей в зависимости от наличия (отсутствия) контакта с больным туберкулёзом.

Представлялось существенным выяснить, оказывают ли какое-либо влияние указанные генотипы на восприимчивость к туберкулёзу. Выше было показано, что распределение генотипов не различалось у здоровых, инфицированных и больных туберкулёзом детей. Однако, мы попытались сравнить две полярные группы – не заболевших детей из контакта и заболевших туберкулёзом, не имевших достоверного контакта. То есть, не заболевшие из очага, предположительно, должны обладать врождённой резистентностью, а заболевшие без постоянного контакта – восприимчивостью.

В таблицах 28, 29 и 30 приведены абсолютные и относительные частоты генотипов и аллелей для генов DC-SIGN гена –336A/G, гена INF γ +874A/T, гена MCP-1 –2518A/G у больных, инфицированных и здоровых детей в зависимости от контакта с больным туберкулёзом.

Таблица 28 – –336A/G полиморфизм промотора гена DC-SIGN в зависимости от наличия или отсутствия контакта с больным туберкулёзом

Группа	Аллель		Генотип		
	A	G	AA	AG	GG
Больные из контакта (n = 44)	74/88 (0,853)	14/88 (0,147)	32/44 (0,727)	10/44 (0,251)	2/44 (0,022)

Продолжение таблицы 28

Группа	Аллель		Генотип		
	A	G	AA	AG	GG
Больные без контакта (n = 15)	25/30 (0,816)	5/30 (0,184)	10/15 (0,667)	5/15 (0,3)	0/15 (0,033)
Инфицированные из контакта (n=16)	27/32 (0,829)	5/32 (0,171)	11/16 (0,688)	5/16 (0,283)	0/16 (0,029)
Инфицированные без контакта (n = 69)	118/138 (0,876)	20/138 (0,124)	53/69 (0,768)	12/69 (0,217)	4/69 (0,015)
Здоровые из контакта (n = 7)	12/14 (0,845)	2/14 (0,155)	5/7 (0,714)	2/7 (0,262)	0/7 (0,024)
Здоровые без контакта (n = 93)	149/186 (0,810)	37/186 (0,190)	61/93 (0,656)	27/93 (0,308)	5/93 (0,036)
Примечание: * $p > 0,05$, χ^2 .					

Не выявлено статистически значимых различий между сравниваемыми группами (не заболевших детей из контакта и заболевших туберкулёзом, не имевших достоверного контакта).

Таблица 29 – +874A/T полиморфизм гена INF γ в зависимости от наличия или отсутствия контакта с больным туберкулёзом

Группа	Аллель		Генотип		
	A	T	AA	AT	TT
Больные из контакта (n = 45)	57/90 (0,667)	33/90 (0,333)	20/45 (0,444)	17/45 (0,433)	8/45 (0,123)

Продолжение таблицы 29

Группа	Аллель		Генотип		
	А	Т	АА	АТ	ТТ
Больные без контакта (n = 15)	19/30 (0,683)	11/30 (0,317)	7/15 (0,467)	5/15 (0,333)	3/15 (0,2)
Инфицированные из контакта (n = 17)	23/34 (0,6)	11/34 (0,4)	6/17 (0,353)	11/17 (0,5)	0/17 (0,147)
Инфицированные без контакта (n = 69)	83/138 (0,614)	55/138 (0,386)	26/69 (0,377)	31/69 (0,473)	12/69 (0,15)
Здоровые из контакта (n = 7)	6/14 (0,485)	8/14 (0,515)	2/7 (0,286)	2/7 (0,270)	3/7 (0,444)
Здоровые без контакта (n = 89)	102/178 (0,561)	76/178 (0,439)	28/89 (0,315)	46/89 (0,493)	15/89 (0,192)
Примечание: * $p > 0,05$, χ^2 .					

Не выявлено статистически значимых различий между сравниваемыми группами (не заболевших детей из контакта и заболевших туберкулёзом, не имевших достоверного контакта).

Таблица 30 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCR-1 в зависимости от наличия или отсутствия контакта с больным туберкулёзом

Группа	Аллель		Генотип		
	А	G	АА	AG	GG
Больные из контакта (n = 45)	61/90 (0,650)	29/90 (0,350)	19/45 (0,422)	23/45 (0,455)	3/45 (0,123)

Продолжение таблицы 30

Группа	Аллель		Генотип		
	A	G	AA	AG	GG
Больные без контакта (n = 15)	21/30 (0,683)	9/30 (0,317)	7/15 (0,457)	7/15 (0,443)	1/15 (0,1)
Инфицированные из контакта (n = 17)	29/34 (0,84)	5/34 (0,16)	12/17 (0,706)	5/17 (0,269)	0/17 (0,025)
Инфицированные без контакта (n = 68)	95/136 (0,697)	41/136 (0,303)	33/68 (0,485)	29/68 (0,423)	6/68 (0,092)
Здоровые из контакта (n = 6)	8/12 (0,707)	4/12 (0,293)	3/6 (0,5)	2/6 (0,414)	1/6 (0,086)
Здоровые без контакта (n = 92)	126/184 (0,684)	58/184 (0,316)	43/92 (0,467)	40/92 (0,433)	9/92 (0,1)
Примечание: * $p > 0,05$, χ^2 .					

Не выявлено статистически значимых различий между сравниваемыми группами (не заболевших детей из контакта и заболевших туберкулёзом, не имевших достоверного контакта).

Мы не выявили статистически значимых различий в сравниваемых группах, что с большой вероятностью позволяет заключить, что гены DC-SIGN, INF γ , MCP-1 не оказывают влияния на восприимчивость детей к туберкулёзу.

Следующим этапом нашего исследования явилось выяснение влияния трёх локусов: –336A/G промотора гена DC-SIGN, +874A/T гена INF γ , –2518A/G промотора гена MCP-1 на наличие и размеры прививочного знака. Абсолютные и относительные частоты распределения генотипов и аллелей для генов: DC-SIGN гена –336A/G, гена INF γ +874A/T, гена MCP1, –2518A/G в зависимости от наличия и размера рубца у больных туберкулёзом, инфицированных и здоровых

детей приведены в таблицах 31, 32 и 33.

Таблица 31 – –336A/G полиморфизм промотора гена DC-SIGN в зависимости от размера рубца БЦЖ

Группа	Аллель		Генотип		
	A	G	AA	AG	GG
Больные с размером рубца < 4 мм (n = 24)	39/48 (0,816)	9/48 (0,184)	*16/24 (0,667)	7/24 (0,30)	1/24 (0,034)
Больные с рубцом 4–10 мм (n = 28)	48/56 (0,866)	8/56 (0,134)	*21/28 (0,750)	6/28 (0,232)	1/28 (0,18)
Инфицированные с размером рубца < 4 мм (n = 19)	33/38 (0,889)	5/38 (0,111)	*15/19 (0,789)	3/19 (0,198)	1/19 (0,013)
Инфицированные с рубцом 4–10 мм (n = 65)	110/130 (0,859)	20/130 (0,141)	*48/65 (0,738)	14/65 (0,240)	3/65 (0,022)
Здоровые с размером рубца < 4 мм (n = 25)	41/50 (0,849)	9/50 (0,151)	18/25 (0,720)	5/25 (0,250)	2/25 (0,03)
Здоровые с рубцом 4–10 мм (n = 74)	118/148 (0,797)	30/148 (0,203)	47/74 (0,635)	24/74 (0,324)	3/74 (0,041)
Примечание: * $p > 0,05$, χ^2 ($\chi^2 = 3,257$; $p = 0,071$).					

Выявлена тенденция к преобладанию рубцов размером 4–10 мм среди гомозигот (AA) DC-SIGN гена у инфицированных в сравнении с группой больных туберкулёзом детей.

Таблица 32 – +874A/T полиморфизм гена INF γ в зависимости от размера рубца БЦЖ

Группа	Аллель		Генотип		
	A	T	AA	AT	TT
Больные с размером рубца < 4 мм (n = 24)	33/48 (0,707)	15/48 (0,293)	*12/24 (0,500)	9/24 (0,375)	3/24 (0,125)
Больные с рубцом 4–10 мм (n = 28)	35/56 (0,655)	21/56 (0,345)	*12/28 (0,445)	11/28 (0,429)	5/28 (0,126)
Инфицированные с размером рубца < 4 мм (n = 19)	22/38 (0,513)	16/38 (0,487)	*5/19 (0,263)	12/19 (0,574)	2/19 (0,163)
Инфицированные с рубцом 4–10 мм (n = 66)	83/132 (0,640)	49/132 (0,360)	*27/66 (0,409)	29/66 (0,460)	10/66 (0,131)
Здоровые с размером рубца < 4 мм (n = 24)	27/48 (0,540)	21/48 (0,460)	7/24 (0,291)	13/24 (0,50)	4/24 (0,209)
Здоровые с рубцом 4–10 мм (n = 71)	79/142 (0,557)	63/142 (0,443)	22/71 (0,310)	35/71 (0,494)	14/71 (0,197)
Примечание: * $p < 0,05$, χ^2 – различия статистически значимые ($\chi^2 = 6,125$; $p = 0,013$ с поправкой по Йетсу).					

Среди больных туберкулёзом детей с гомозиготным генотипом (AA) +874A/T гена INF γ достоверно чаще встречаются рубцы менее 4 мм, чем у инфицированных детей.

Таблица 33 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCP-1 в зависимости от размера рубца БЦЖ

Группа	Аллель		Генотип		
	A	G	AA	AG	GG
Больные с размером рубца < 4 мм (n = 24)	34/48 (0,707)	14/48 (0,293)	*12/24 (0,50)	10/24 (0,414)	2/24 (0,086)
Больные с рубцом 4–10 мм (n = 28)	35/56 (0,567)	21/56 (0,433)	*9/28 (0,321)	17/28 (0,501)	2/28 (0,178)
Инфицированные с размером рубца < 4 мм (n = 19)	26/38 (0,659)	12/38 (0,341)	*8/19 (0,421)	10/19 (0,460)	1/19 (0,119)
Инфицированные с рубцом 4–10 мм (n = 65)	98/130 (0,754)	32/130 (0,246)	*37/65 (0,569)	24/65 (0,370)	4/65 (0,061)
Здоровые с размером рубца < 4 мм (n = 24)	30/48 (0,645)	18/48 (0,355)	*10/24 (0,417)	10/24 (0,452)	4/24 (0,131)
Здоровые с рубцом 4–10 мм (n = 73)	102/146 (0,692)	44/146 (0,308)	*35/73 (0,479)	32/73 (0,428)	6/73 (0,093)
Примечание: * $p < 0,05$, χ^2 – различия статистически значимые.					

Среди инфицированных детей с гомозиготным вариантом (AA) –2518A/G промотора гена MCP-1 достоверно чаще встречаются рубцы 4–10 мм, чем у больных туберкулёзом ($\chi^2 = 8,7$; $p = 0,003$ с поправкой по Йетсу); среди здоровых детей с гомозиготным вариантом (AA) –2518A/G промотора гена MCP-1 достоверно чаще встречаются рубцы 4–10 мм, чем у больных туберкулёзом ($\chi^2 = 6,364$; $p = 0,012$ с поправкой по Йетсу).

Генетическое исследование полиморфизма трёх генетических локусов (DC-SIGN гена, гена MCP1, гена INF γ) у 86 инфицированных и у 100 здоровых (туберкулиноотрицательных) детей показало, что рубцы размером 4–10 мм чаще

встречались у детей с сочетанием гомозиготных вариантов (AA) и реже – размером 0–3 мм ($\chi^2 = 3,256$; $p = 0,071$). Можно предположить, что наличие гомозиготных вариантов (AA) среди всех кандидатных генов благоприятно отражается на формировании рубца и ассоциируется с большей эффективностью иммунного ответа.

Проанализировано распределение однонуклеотидного полиморфизма (SNP) трёх локусов: –336A/G промотора гена DC-SIGN, +874A/T гена $INF\gamma$, –2518A/G промотора гена MCP-1 у больных туберкулёзом детей в зависимости от таких особенностей клинического течения туберкулёза как: распространенность и характер клинического течения процесса, наличие осложнений, рентгенологическая динамика с формированием кальцинатов и без кальцинатов. Абсолютные и относительные частоты распределения генотипов и аллелей для генов DC-SIGN гена –336A/G, гена $INF\gamma$ +874A/T, гена MCP-1 –2518A/G у больных туберкулёзом детей в зависимости от особенностей клинического течения процесса приведены в таблицах 34, 35 и 36.

Таблица 34 – –336A/G полиморфизм промотора гена DC-SIGN у больных туберкулёзом детей в зависимости от клинического течения процесса

Группа	Аллель		Генотип		
	A	G	AA	AG	GG
Больные с осложнённым течением (n = 22)	*33/44 (0,769)	*11/44 (0,231)	13/22 (0,591)	7/22 (0,356)	2/22 (0,053)
Больные без осложнений (n = 37)	*66/74 (0,885)	*8/74 (0,115)	29/37 (0,784)	8/37 (0,203)	0/37 (0,013)
Больные с односторонним процессом (n = 36)	63/72 (0,866)	9/72 (0,134)	27/36 (0,75)	9/36 (0,232)	0/36 (0,018)

Продолжение таблицы 34

Группа	Аллель		Генотип		
	A	G	AA	AG	GG
Больные с двусторонним процессом (n = 23)	36/46 (0,808)	10/46 (0,192)	15/23 (0,652)	6/23 (0,311)	2/23 (0,037)
Больные с кальцинатами (n = 33)	52/66 (0,798)	14/66 (0,202)	21/33 (0,636)	10/33 (0,323)	2/33 (0,041)
Больные без формирования кальцинатов (n = 26)	47/52 (0,899)	5/52 (0,101)	21/26 (0,808)	5/26 (0,182)	0/26 (0,01)
Больные с хроническим течением (n = 12)	19/24 (0,816)	5/24 (0,184)	8/12 (0,667)	3/12 (0,3)	1/12 (0,034)
Без хронического течения (n = 47)	80/94 (0,851)	14/94 (0,149)	34/47 (0,723)	12/47 (0,254)	1/47 (0,022)
Примечание: * $p > 0,05$, χ^2 ($\chi^2 = 3,129$; $p = 0,077$).					

DC-SIGN ген кодирует экспрессию основного рецептора «захвата» МБТ. В соответствии с гипотезой выдвинутой Barreiro L. B. с соавторами аллель –336A DC-SIGN гена является протективным при туберкулезе легких. В нашем исследовании, у больных туберкулёзом детей с неосложнённым течением туберкулёза прослеживается тенденция к преобладанию аллеля –336A DC-SIGN гена за счёт числа детей с гомозиготным вариантом AA DC-SIGN гена.

Таблица 35 – +874А/Т полиморфизм гена INF γ у больных туберкулёзом детей в зависимости от клинического течения процесса

Группа	Аллель		Генотип		
	А	Т	АА	АТ	ТТ
Больные с осложнённым течением (n = 23)	27/46 (0,659)	19/46 (0,341)	10/23 (0,435)	7/23 (0,449)	6/23 (0,116)
Больные без осложнений (n = 37)	49/74 (0,678)	25/74 (0,322)	17/37 (0,459)	15/37 (0,437)	5/37 (0,104)
Больные с односторонним процессом (n = 36)	45/72 (0,667)	27/72 (0,333)	16/36 (0,444)	13/36 (0,444)	7/36 (0,112)
Больные с двусторонним процессом (n = 24)	31/48 (0,677)	17/48 (0,323)	11/24 (0,458)	9/24 (0,437)	4/24 (0,104)
Больные с кальцинатами (n = 33)	40/66 (0,651)	26/66 (0,349)	14/33 (0,424)	12/33 (0,454)	7/33 (0,122)
Больные без формирования кальцинатов (n = 27)	36/54 (0,694)	18/54 (0,306)	13/27 (0,481)	10/27 (0,419)	4/27 (0,1)
Больные с хроническим течением (n = 12)	15/24 (0,645)	9/24 (0,355)	5/12 (0,437)	5/12 (0,438)	2/12 (0,125)
Без хронического течения (n = 48)	61/96 (0,677)	35/96 (0,323)	22/48 (0,458)	17/48 (0,437)	9/48 (0,104)
Примечание: * $p > 0,05$, χ^2 .					

Не выявлено влияния +874А/Т полиморфизм гена INF γ у больных туберкулёзом детей на рассматриваемые особенности клинического течения

туберкулёзного процесса.

Таблица 36 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCP-1 у больных туберкулёзом детей в зависимости от клинического течения процесса

Группа	Аллель		Генотип		
	A	G	AA	AG	GG
Больные с осложнённым течением (n = 23)	33/46 (0,692)	13/46 (0,308)	11/23 (0,458)	11/23 (0,447)	1/23 (0,095)
Больные без осложнений (n = 37)	49/74 (0,637)	25/74 (0,363)	15/37 (0,405)	19/37 (0,463)	3/37 (0,132)
Больные с односторонним процессом (n = 36)	47/72 (0,624)	25/72 (0,376)	14/36 (0,389)	19/36 (0,469)	3/36 (0,142)
Больные с двусторонним процессом (n = 24)	35/48 (0,707)	13/48 (0,293)	12/24 (0,500)	11/24 (0,420)	1/24 (0,080)
Больные с кальцинатами (n = 33)	49/66 (0,718)	17/66 (0,282)	17/33 (0,515)	15/33 (0,405)	1/33 (0,08)
Больные без формирования кальцинатов (n = 27)	33/54 (0,577)	21/54 (0,423)	9/27 (0,333)	15/27 (0,488)	3/27 (0,179)
Больные с хроническим течением (n = 12)	*23/24 (0,957)	*1/24 (0,043)	11/12 (0,917)	1/12 (0,082)	0/12 (0,002)
Без хронического течения (n = 48)	*59/96 (0,560)	*37/96 (0,440)	15/48 (0,313)	29/48 (0,5)	4/48 (0,187)
Примечание: * $p < 0,05$, χ^2 – различия статистически значимые ($\chi^2 = 8,986$, * $p = 0,003$ с поправкой по Йетсу).					

Выявлено достоверное преобладание аллеля –2518A гена MCP-1 у больных детей с хроническим течением туберкулёза за счёт числа детей с гомозиготным вариантом AA –2518A/G промотора гена MCP-1.

Проанализировали распределение изучаемых генетических локусов у больных туберкулёзом детей с различной длительностью интенсивной фазы основного курса лечения. В таблицах 37, 38 и 39 представлены абсолютные и относительные частоты распределения генотипов и аллелей для генов: DC-SIGN гена –336A/G, гена INF γ +874A/T, гена MCP-1 –2518A/G у обследованных детей с

различной длительностью интенсивной фазы основного курса лечения.

Таблица 37 – –336A/G полиморфизм промотора гена DC-SIGN у больных туберкулёзом детей с различной длительностью интенсивной фазы

Длительность интенсивной фазы	Аллель		Генотип		
	A	G	AA	AG	GG
60 доз (n = 13)	*25/26 (0,961)	*1/26 (0,039)	12/13 (0,923)	1/13 (0,076)	0/13 (0,001)
90 доз (n = 21)	37/42 (0,880)	5/42 (0,120)	17/21 (0,810)	3/21 (0,143)	1/21 (0,047)
120 доз (n = 25)	*37/50 (0,740)	*13/50 (0,260)	13/25 (0,520)	11/25 (0,440)	1/25 (0,040)
Примечание: * $p < 0,05$, χ^2 – различия статистически значимые ($\chi^2 = 4,21$, $p = 0,04$ с поправкой по Йетсу).					

Среди больных туберкулёзом детей, получивших в интенсивной фазе лечения 60 доз, выявлено достоверное преобладание аллеля –336A DC-SIGN гена за счёт числа AA гомозигот в сравнении с детьми получившими в интенсивной фазе 120 доз, что совпадает и с вышеуказанными данными о преобладании гомозиготных вариантов AA DC-SIGN гена у детей с неосложнёнными формами туберкулёза.

Таблица 38 – +874A/T полиморфизм гена INF γ у больных туберкулёзом детей с различной длительностью интенсивной фазы

Длительность интенсивной фазы	Аллель		Генотип		
	A	T	AA	AT	TT
60 доз (n = 13)	13/26 (0,500)	13/26 (0,500)	3/13 (0,230)	7/13 (0,538)	3/13 (0,232)
90 доз (n = 22)	32/44 (0,727)	12/44 (0,273)	13/22 (0,591)	6/22 (0,273)	3/22 (0,136)

Продолжение таблицы 38

Длительность интенсивной фазы	Аллель		Генотип		
	А	Т	АА	АТ	ТТ
120 доз (n = 25)	32/50 (0,640)	18/50 (0,360)	12/25 (0,480)	8/25 (0,320)	5/25 (0,200)
Примечание: *p > 0,05, χ^2 .					

Не выявлено статистически значимых различий.

Таблица 39 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCR-1 у больных туберкулёзом детей с различной длительностью интенсивной фазы

Длительность интенсивной фазы	Аллель		Генотип		
	А	G	АА	AG	GG
60 доз (n = 13)	16/26 (0,615)	10/26 (0,385)	5/13 (0,384)	6/13 (0,462)	2/13 (0,154)
90 доз (n = 22)	29/44 (0,659)	15/44 (0,341)	8/22 (0,364)	13/22 (0,591)	1/22 (0,045)
120 доз (n = 25)	37/50 (0,740)	13/50 (0,260)	13/25 (0,520)	11/25 (0,440)	1/25 (0,040)
Примечание: *p > 0,05, χ^2 .					

Не выявлено статистически значимых различий.

Распределение генотипов и соотношение аллелей гена INF γ +874A/T, гена MCR-1 –2518A/G у обследованных детей с различной длительностью интенсивной фазы основного курса лечения не различалось.

Далее, мы рассмотрели эффективность лечения больных туберкулёзом детей.

В качестве критериев эффективности лечения использовали динамику лабораторных показателей и рентгенологических данных.

Проанализировали влияние изучаемых генетических локусов на динамику

некоторых гематологических показателей (значения абсолютного числа лимфоцитов и моноцитов, СОЭ) в процессе лечения.

У 60-ти больных туберкулёзом детей, которым были проведены генетические исследования, определили средние значения абсолютного числа лимфоцитов и моноцитов, а также средние значения показателя СОЭ в начале, через 4 месяца от начала и в конце лечения.

Среднее количество лимфоцитов составило: $(2,247 \pm 0,082) \times 10^9$ клеток/л в начале лечения; $(2,066 \pm 0,08) \times 10^9$ клеток/л через 4 месяца от начала лечения; $(2,113 \pm 0,08) \times 10^9$ клеток/л в конце лечения.

Среднее количество моноцитов соответственно составило: $(0,275 \pm 0,04) \times 10^9$ клеток/л; $(0,338 \pm 0,04) \times 10^9$ клеток/л; $(0,295 \pm 0,04) \times 10^9$ клеток/л.

Среднее значение показателя СОЭ в начале лечения составило $(7,796 \pm 0,23)$ мм/час; через 4 месяца от начала лечения – $(9,366 \pm 0,23)$ мм/час; в конце лечения – $(6,77 \pm 0,23)$ мм/час.

По результатам значений гематологических показателей у детей в определённые периоды лечения для каждого изучаемого генетического локуса выделили две группы. Первую группу составили дети со значениями рассматриваемых гематологических показателей выше средних значений. Во вторую группу вошли дети со значениями гематологических показателей ниже средних значений.

У детей этих групп рассмотрели распределение генотипов и соотношение аллелей для генов: DC-SIGN гена –336A/G, гена $INF\gamma$ +874A/T, гена MCP-1 –2518A/G, что представлено в таблицах 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 и 48.

Таблица 40 – –336A/G полиморфизм промотора гена DC-SIGN у больных туберкулёзом детей в зависимости от содержания лимфоцитов за рассматриваемые периоды лечения

Группа	Аллель		Генотип			Период лечения
	A	G	AA	AG	GG	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 26)	45/52 (0,865)	7/52 (0,135)	20/26 (0,769)	5/26 (0,192)	1/26 (0,039)	Начало лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 33)	54/66 (0,818)	12/66 (0,182)	22/33 (0,666)	10/33 (0,303)	1/33 (0,031)	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 29)	48/58 (0,827)	10/58 (0,173)	20/29 (0,689)	8/29 (0,276)	1/29 (0,035)	4-ый месяц от начала лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 30)	51/60 (0,850)	9/60 (0,150)	22/30 (0,733)	7/30 (0,233)	1/30 (0,034)	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 26)	*49/52 (0,942)	*3/52 (0,058)	23/26 (0,883)	3/26 (0,116)	0/26 (0,001)	Конец лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 33)	*50/66 (0,757)	*16/66 (0,243)	19/33 (0,575)	12/33 (0,363)	2/33 (0,062)	
Примечание: * $p < 0,05$, χ^2 ($\chi^2 = 6,043$, $p = 0,014$).						

Установлено, что у детей с абсолютным количеством лимфоцитов выше среднего к концу лечения достоверно преобладает аллель –336A DC-SIGN гена за счёт гомозиготных (AA) носителей, что ещё раз указывает на его благоприятное влияние на течение заболевания.

Таблица 41 – –336A/G полиморфизм промотора гена DC-SIGN у больных туберкулёзом детей в зависимости от содержания моноцитов за рассматриваемые периоды лечения

Группа	Аллель		Генотип			Период лечения
	A	G	AA	AG	GG	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 25)	39/50 (0,780)	11/50 (0,220)	15/25 (0,600)	9/25 (0,360)	1/25 (0,040)	Начало лечения

Продолжение таблицы 41

Группа	Аллель		Генотип			Период лечения
	A	G	AA	AG	GG	
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 34)	50/68 (0,735)	8/68 (0,265)	27/34 (0,794)	6/34 (0,176)	1/34 (0,030)	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 25)	39/50 (0,780)	11/50 (0,220)	15/25 (0,600)	9/25 (0,360)	1/25 (0,040)	4-ый месяц от начала лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 34)	60/68 (0,882)	8/68 (0,118)	27/34 (0,794)	6/34 (0,176)	1/34 (0,030)	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 27)	45/54 (0,833)	9/54 (0,167)	18/27 (0,666)	9/27 (0,333)	0/27 (0,001)	Конец лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 32)	54/64 (0,843)	10/64 (0,157)	24/32 (0,750)	6/32 (0,187)	2/32 (0,063)	
Примечание: *p > 0,05, χ^2 .						

Не выявлено статистически значимых различий в содержании моноцитов за весь период лечения у детей сравниваемых групп.

Таблица 42 – –336A/G полиморфизм промотора гена DC-SIGN у больных туберкулёзом детей в зависимости от показателя СОЭ за рассматриваемые периоды лечения

Группа	Аллель		Генотип			Период лечения
	A	G	AA	AG	GG	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 23)	38/46 (0,826)	8/46 (0,174)	16/23 (0,695)	6/23 (0,260)	1/23 (0,045)	Начало лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 36)	61/72 (0,847)	11/72 (0,153)	26/36 (0,722)	9/36 (0,250)	1/36 (0,028)	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 24)	38/48 (0,791)	10/48 (0,209)	15/24 (0,625)	8/24 (0,333)	1/24 (0,042)	4-ый месяц от начала лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 35)	61/70 (0,871)	9/70 (0,129)	27/35 (0,771)	7/35 (0,200)	1/35 (0,029)	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 23)	37/46 (0,804)	9/46 (0,196)	15/23 (0,652)	7/23 (0,304)	1/23 (0,044)	Конец лечения

Продолжение таблицы 42

Группа	Аллель		Генотип			Период лечения
	A	G	AA	AG	GG	
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 36)	62/72 (0,861)	10/72 (0,139)	27/36 (0,750)	8/36 (0,222)	1/36 (0,028)	
Примечание: *p > 0,05, χ^2 .						

Не выявлено статистически значимых различий в значениях показателя СОЭ за весь период лечения у детей сравниваемых групп.

Таблица 43 – +874A/T полиморфизм гена INF γ у больных туберкулёзом детей в зависимости от содержания лимфоцитов за рассматриваемые периоды лечения

Группа	Аллель		Генотип			Период лечения
	А	Т	АА	АТ	ТТ	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 26)	*39/52 (0,750)	*13/52 (0,250)	15/26 (0,576)	9/26 (0,346)	2/26 (0,078)	Начало лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 33)	*36/66 (0,545)	*30/66 (0,455)	12/33 (0,364)	12/33 (0,364)	9/33 (0,272)	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 30)	36/60 (0,600)	24/60 (0,400)	12/30 (0,400)	12/30 (0,400)	6/30 (0,200)	4-ый месяц от начала лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 30)	40/60 (0,666)	20/60 (0,334)	15/30 (0,500)	10/30 (0,333)	5/30 (0,167)	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 26)	33/52 (0,634)	19/52 (0,366)	12/26 (0,461)	9/26 (0,346)	5/26 (0,193)	Конец лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 32)	41/64 (0,640)	23/64 (0,360)	14/32 (0,437)	13/32 (0,406)	5/32 (0,157)	
Примечание: * p < 0,05, χ^2 ($\chi^2 = 4,408$, p = 0,036).						

Аллель +874A гена INF γ преобладает у детей с содержанием лимфоцитов выше среднего в начале лечения.

Таблица 44 – +874А/Т полиморфизм гена $INF\gamma$ у больных туберкулёзом детей в зависимости от содержания моноцитов за рассматриваемые периоды лечения

Группа	Аллель		Генотип			Период лечения
	А	Т	АА	АТ	ТТ	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 22)	29/44 (0,659)	15/44 (0,341)	10/22 (0,454)	9/22 (0,409)	3/22 (0,137)	Начало лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 37)	45/74 (0,608)	29/74 (0,392)	16/37 (0,432)	13/37 (0,351)	8/37 (0,217)	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 25)	*38/50 (0,760)	*12/50 (0,240)	16/25 (0,600)	6/25 (0,240)	3/25 (0,160)	4-ый месяц от начала лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 35)	*38/70 (0,543)	*32/70 (0,457)	11/35 (0,314)	16/35 (0,457)	8/35 (0,229)	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 26)	35/52 (0,673)	17/52 (0,327)	12/26 (0,461)	11/26 (0,423)	3/26 (0,116)	Конец лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 32)	39/64 (0,609)	25/64 (0,391)	14/32 (0,437)	11/32 (0,343)	7/32 (0,220)	
Примечание: * $p < 0,05$, χ^2 ($\chi^2 = 5,024$, $p = 0,025$).						

Аллель +874А гена $INF\gamma$ преобладает у детей с содержанием моноцитов выше среднего через 4 месяца от начала лечения.

Вышеперечисленные ассоциации объяснимы с точки зрения функциональной значимости генов при туберкулёзной инфекции и их влияния на иммунный ответ.

Таблица 45 – +874А/Т полиморфизм гена $INF\gamma$ у больных туберкулёзом детей в зависимости от показателя СОЭ за рассматриваемые периоды лечения

Группа	Аллель		Генотип			Период лечения
	А	Т	АА	АТ	ТТ	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 23)	31/46 (0,673)	15/46 (0,327)	11/23 (0,478)	9/23 (0,391)	3/23 (0,131)	Начало лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 36)	43/72 (0,597)	29/72 (0,403)	15/36 (0,416)	13/36 (0,361)	8/36 (0,223)	

Продолжение таблицы 45

[illegible]

Не выявлено статистически значимых различий в значениях показателя СОЭ за весь период лечения у детей сравниваемых групп.

Таблица 46 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCP-1 у больных туберкулёзом детей в зависимости от содержания лимфоцитов за рассматриваемые периоды лечения

[illegible]

Не выявлено статистически значимых различий в содержании лимфоцитов за весь период лечения у детей сравниваемых групп.

Таблица 47 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCP-1 у больных туберкулёзом детей в зависимости от содержания моноцитов за рассматриваемые периоды лечения

Группа	Аллель		Генотип			Период лечения
	A	G	AA	AG	GG	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 22)	32/44 (0,727)	12/44 (0,273)	11/22 (0,500)	10/22 (0,454)	1/22 (0,046)	Начало лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 37)	50/74 (0,675)	24/74 (0,325)	15/37 (0,405)	20/37 (0,540)	2/37 (0,055)	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 25)	35/50 (0,700)	15/50 (0,300)	11/25 (0,440)	13/25 (0,520)	1/25 (0,04)	4-ый месяц от начала лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 35)	47/70 (0,671)	23/70 (0,329)	15/35 (0,428)	17/35 (0,485)	3/35 (0,087)	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 26)	37/52 (0,711)	15/52 (0,289)	11/26 (0,423)	15/26 (0,575)	0/26 (0,002)	Конец лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 32)	42/64 (0,656)	22/64 (0,344)	14/32 (0,437)	14/32 (0,437)	4/32 (0,126)	
Примечание: *p > 0,05, χ^2 .						

Не выявлено статистически значимых различий в содержании моноцитов за весь период лечения у детей сравниваемых групп.

Таблица 48 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCP-1 у больных туберкулёзом детей в зависимости от показателя СОЭ за рассматриваемые периоды лечения

Группа	Аллель		Генотип			Период лечения
	A	G	AA	AG	GG	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 23)	35/46 (0,760)	11/46 (0,240)	12/23 (0,521)	11/23 (0,478)	0/23 (0,002)	Начало лечения

Продолжение таблицы 48

Группа	Аллель		Генотип			Период лечения
	A	G	AA	AG	GG	
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 36)	47/72 (0,652)	25/72 (0,348)	14/36 (0,388)	19/36 (0,527)	3/36 (0,085)	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 24)	36/48 (0,750)	12/48 (0,250)	13/24 (0,541)	10/24 (0,416)	1/24 (0,043)	4-ый месяц от начала лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 36)	46/72 (0,638)	26/72 (0,362)	13/36 (0,361)	20/36 (0,555)	3/36 (0,084)	
Больные со значением показателя выше среднего (n = 22)	33/44 (0,750)	11/44 (0,250)	12/22 (0,545)	9/22 (0,409)	1/22 (0,046)	Конец лечения
Больные со значением показателя ниже среднего (n = 35)	44/70 (0,628)	26/70 (0,372)	12/35 (0,343)	20/35 (0,571)	3/35 (0,086)	
Примечание: * $p > 0,05$, χ^2 .						

Не выявлено статистически значимых различий в значениях показателя СОЭ за весь период лечения у детей сравниваемых групп.

При изучении полиморфизма гена MCP-1 –2518A/G у больных туберкулёзом детей не выявлено каких-либо статистически значимых различий в соотношении аллелей по всем вышерассмотренным гематологическим показателям в процессе лечения.

Далее мы рассмотрели динамику гематологических показателей у больных туберкулёзом детей с разными генотипами. Для –336A/G промотора DC-SIGN гена выявлено достоверное снижение показателя СОЭ у гомозигот (AA) к концу основного курса лечения ($p = 0,015$), у гетерозигот (AG) и гомозигот с альтернативным вариантом генотипа (GG) наблюдалось достоверное повышение ($p = 0,01$) абсолютного количества моноцитов к 4-му месяцу лечения, что отражено, соответственно, на рисунках 16 и 17.

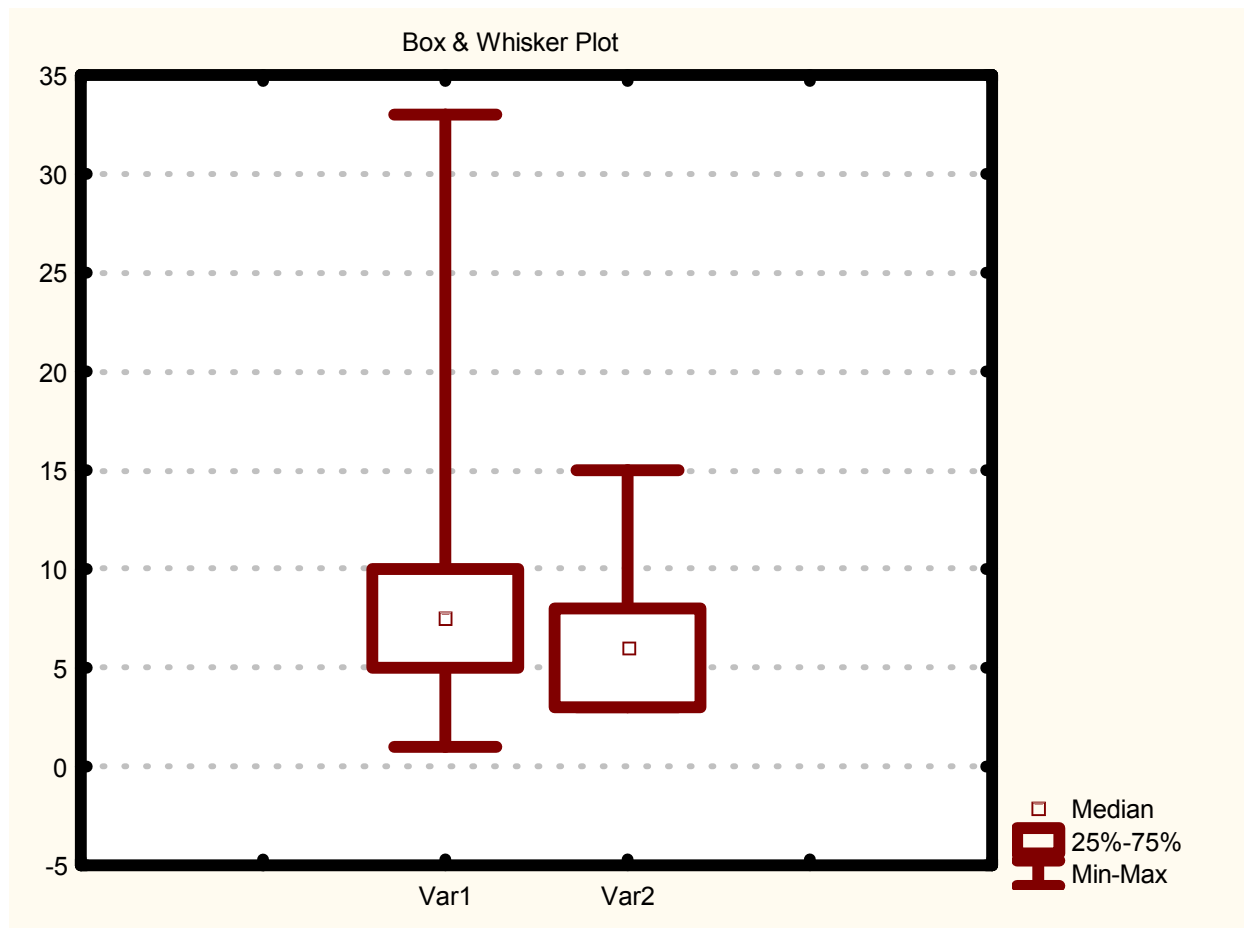


Рисунок 16 – Динамика показателей СОЭ у гомозигот (AA) –336A/G промотора DC-SIGN гена у больных туберкулёзом детей ($p = 0,015$)

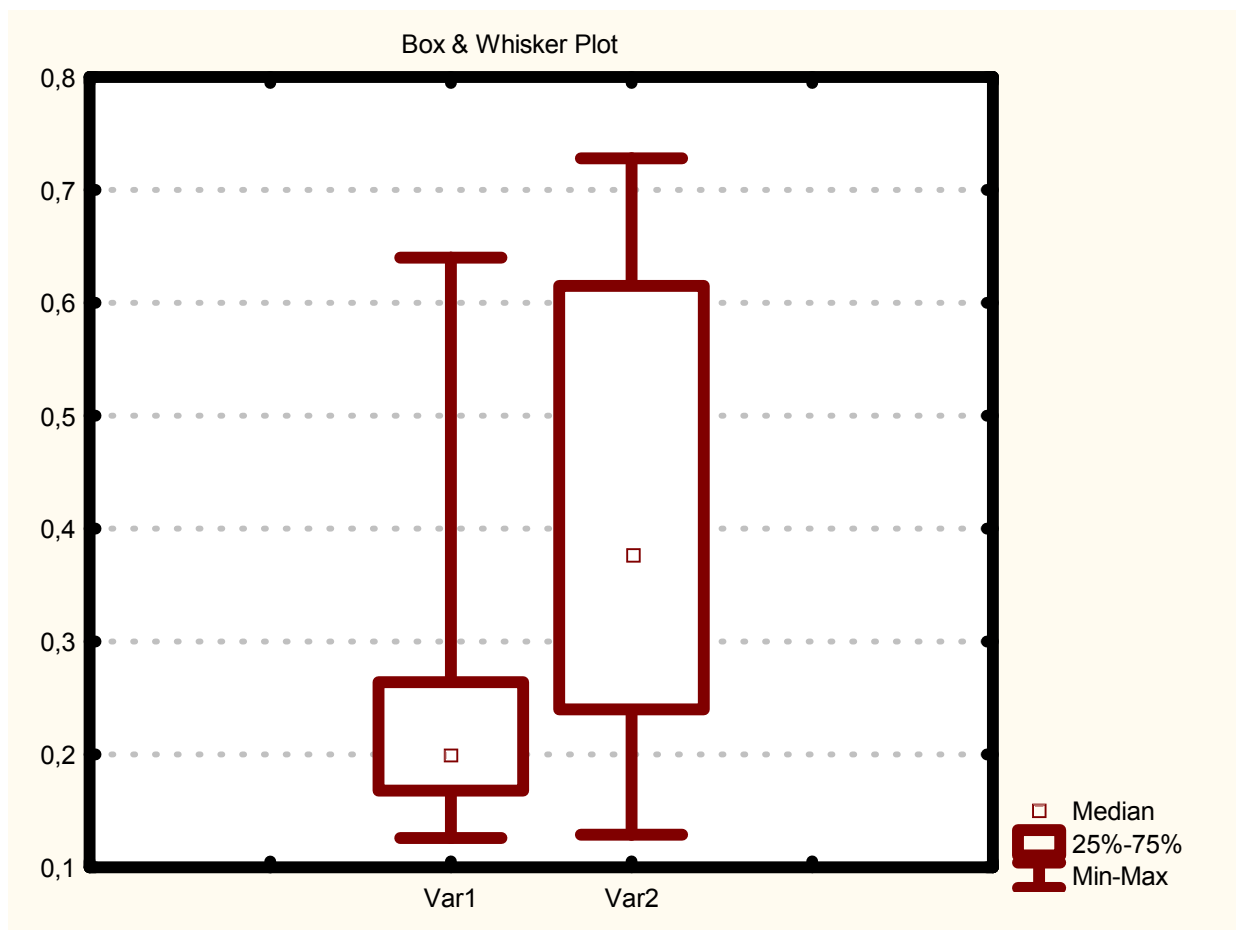


Рисунок 17 – Динамика абсолютного количества моноцитов в периферической крови у гетерозигот (AG) и гомозигот (GG) –336A/G промотора DC-SIGN гена у больных туберкулёзом детей ($p = 0,01$)

Для локуса +874A/T гена $INF\gamma$ выявлено достоверное повышение ($p = 0,007$) абсолютного количества моноцитов к 4-му месяцу лечения у гомозиготных носителей (AA) этого гена, что показано на рисунке 18.

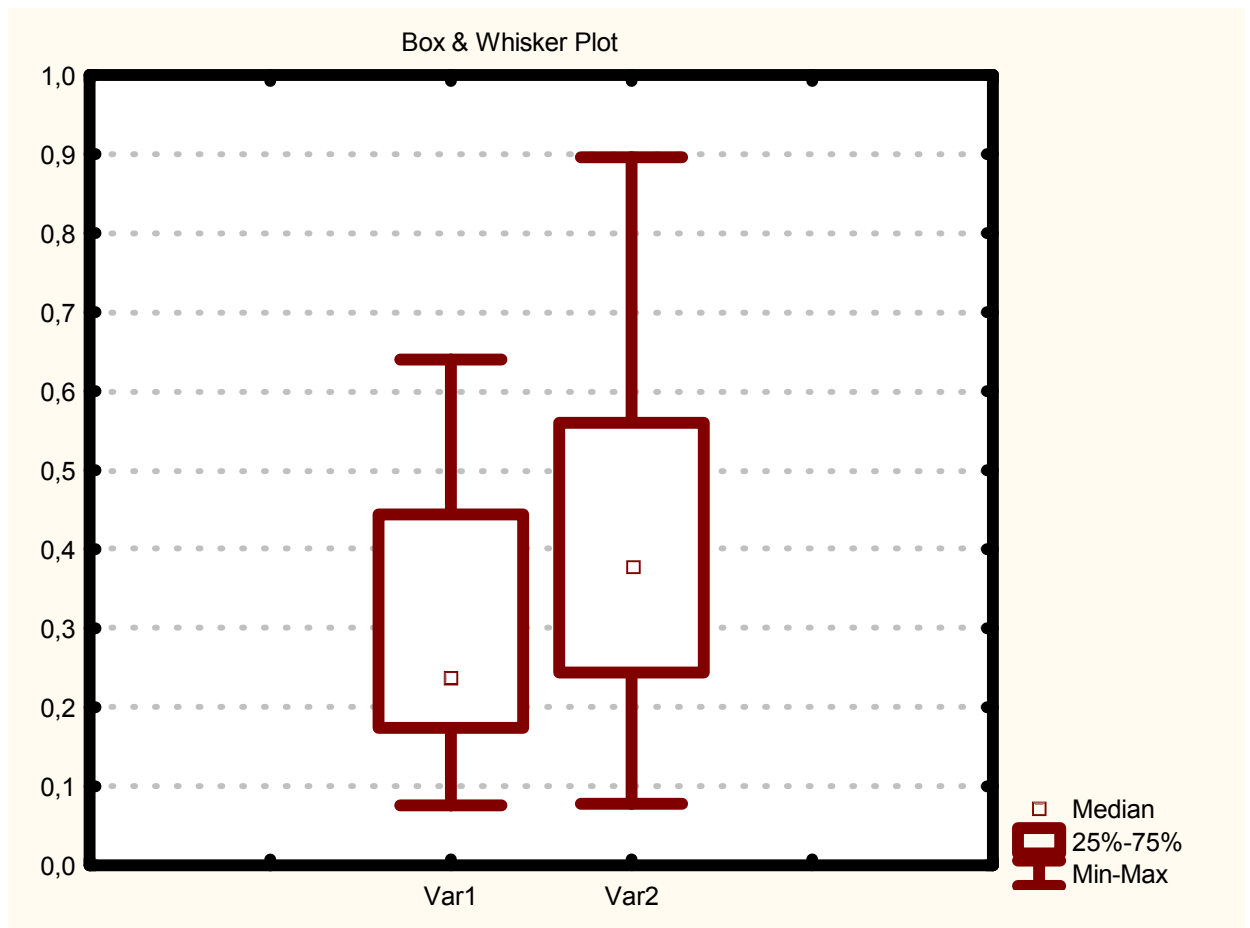


Рисунок 18 – Динамика абсолютного количества моноцитов в периферической крови у гомозигот (AA) +874A/T гена $INF\gamma$ у больных туберкулёзом детей ($p = 0,007$)

Рассмотрели особенности рентгенологической динамики у больных туберкулёзом детей с разными генотипами. Не выявлено влияния однонуклеотидного полиморфизма (SNP) трёх локусов: –336A/G промотора гена DC-SIGN, +874A/T гена $INF\gamma$, –2518A/G промотора гена MCP-1 на рентгенологическую динамику. Распределение генотипов и соотношение аллелей для генов DC-SIGN гена –336A/G, гена $INF\gamma$ +874A/T, гена MCP-1 –2518A/G достоверно не различалось ($p > 0,05$). Прослеживаются тенденции к увеличению частоты гомозиготных (AA) носителей –336A/G промотора DC-SIGN гена в группе больных (26 человек) с рентгенологической динамикой по типу рассасывания без формирования кальцинатов – у 21 (80,7 %) ребёнка, по сравнению с группой больных (33 человека), у которых сформировались

кальцинаты – 21 (63,6 %) ребёнок. Выше частота гомозиготных (АА) носителей – 2518А/Г промотора гена МСР-1 в группе больных (33 человека) с кальцинатами – у 17 (51,5 %) детей, в сравнении с группой больных (27 человек) без формирования кальцинатов – у 9 (33,3 %) детей.

4.3 Характеристика генотипов у детей с различными типами конституции

Следующим этапом нашего исследования мы попытались выявить взаимосвязь генотипов у больных туберкулёзом, инфицированных и здоровых и соматотипов.

В таблицах 49, 50 и 51 приведены абсолютные и относительные частоты распределения генотипов и аллелей для генов DC-SIGN гена –336А/Г, гена INF γ +874А/Т, гена МСР-1 –2518А/Г в зависимости от соматотипа.

Таблица 49 – –336А/Г полиморфизм промотора гена DC-SIGN у детей с разными конституциональными типами

Группа, соматотип	Аллель		Генотип		
	А	Г	АА	АГ	ГГ
Больные, астеноидный и астеноидно-торакальный (n = 31)	55/62 (0,88)	7/62 (0,12)	24/31 (0,774)	7/31 (0,211)	0/31 (0,015)
Больные, торакальный и торакально-мышечный (n = 23)	35/46 (0,78)	11/46 (0,22)	14/23 (0,609)	7/23 (0,343)	2/23 (0,048)
Больные, мышечный и мышечно-дигестивный (n = 5)	9/10 (0,894)	1/10 (0,106)	4/5 (0,8)	1/5 (0,189)	0/5 (0,011)
Инфицированные, астеноидный и астеноидно-торакальный (n = 25)	44/50 (0,872)	6/50 (0,128)	19/25 (0,76)	6/25 (0,224)	0/25 (0,016)
Инфицированные, торакальный и торакально-мышечный (n = 46)	78/92 (0,872)	14/92 (0,128)	35/46 (0,761)	8/46 (0,220)	3/46 (0,019)
Инфицированные, мышечный и мышечно-дигестивный (n = 14)	23/28 (0,845)	5/28 (0,155)	10/14 (0,714)	3/14 (0,262)	1/14 (0,024)

Продолжение таблицы 49

Группа, соматотип	Аллель		Генотип		
	A	G	AA	AG	GG
Здоровые, астеноидный и астеноидно-торакальный (n = 25)	37/50 (0,748)	13/50 (0,252)	14/25 (0,56)	9/25 (0,377)	2/25 (0,063)
Здоровые, торакальный и торакально-мышечный (n = 51)	82/102 (0,804)	20/102 (0,196)	33/51 (0,647)	16/51 (0,315)	2/51 (0,038)
Здоровые, мышечный и мышечно- дигестивный (n = 24)	42/48 (0,88)	6/48 (0,12)	19/24 (0,792)	4/24 (0,193)	1/24 (0,015)
Примечание: *p > 0,05, χ^2 .					

Не выявлено статистически значимых различий в распределении генотипов и в соотношении аллелей у детей с разными соматотипами.

Таблица 50 – +874A/T полиморфизм гена INF γ у детей с разными конституциональными типами

Группа, соматотип	Аллель		Генотип		
	A	T	AA	AT	TT
Больные, астеноидный и астеноидно-торакальный (n = 31)	35/62 (0,612)	27/62 (0,388)	12/31 (0,397)	11/31 (0,453)	8/31 (0,15)
Больные, торакальный и торакально-мышечный (n = 24)	36/48 (0,736)	12/48 (0,264)	13/24 (0,542)	10/24 (0,408)	1/24 (0,05)
Больные, мышечный и мышечно-дигестивный (n = 5)	5/10 (0,55)	5/10 (0,45)	2/5 (0,40)	1/5 (0,20)	2/5 (0,40)
Инфицированные, астеноидный и астеноидно-торакальный (n = 25)	32/50 (0,632)	18/50 (0,368)	10/25 (0,4)	12/25 (0,465)	3/25 (0,135)
Инфицированные, торакальный и торакально-мышечный (n = 47)	56/94 (0,574)	38/94 (0,426)	14/47 (0,297)	28/47 (0,52)	5/47 (0,183)
Инфицированные, мышечный и мышечно-дигестивный (n = 14)	18/28 (0,643)	10/28 (0,357)	8/14 (0,571)	2/14 (0,143)	4/14 (0,286)
Здоровые, астеноидный и астеноидно-торакальный (n = 24)	31/48 (0,645)	17/48 (0,355)	11/24 (0,458)	9/24 (0,375)	4/24 (0,167)

Продолжение таблицы 50

Группа, соматотип	Аллель		Генотип		
	А	Т	АА	АТ	ТТ
Здоровые, торакальный и торакально-мышечный (n = 48)	54/96 (0,562)	42/96 (0,338)	14/48 (0,292)	26/48 (0,5)	8/48 (0,208)
Здоровые, мышечный и мышечно-дигестивный (n = 24)	23/48 (0,46)	25/48 (0,54)	5/24 (0,208)	13/24 (0,5)	6/24 (0,292)
Примечание: *p > 0,05, χ^2 .					

Не выявлено статистически значимых различий в распределении генотипов и в соотношении аллелей у детей с разными соматотипами.

Таблица 51 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCP-1 у детей с разными конституциональными типами

Группа, соматотип	Аллель		Генотип		
	А	G	АА	AG	GG
Больные, астеноидный и астеноидно-торакальный (n = 31)	44/62 (0,672)	18/62 (0,328)	13/31 (0,419)	18/31 (0,5)	0/31 (0,081)
Больные, торакальный и торакально-мышечный (n = 24)	32/48 (0,677)	16/48 (0,323)	11/24 (0,458)	10/24 (0,437)	3/24 (0,105)
Больные, мышечный и мышечно-дигестивный (n = 5)	6/10 (0,632)	4/10 (0,368)	2/5 (0,43)	2/5 (0,43)	1/5 (0,14)
Инфицированные, астеноидный и астеноидно-торакальный (n = 25)	37/50 (0,73)	13/50 (0,27)	13/25 (0,52)	11/25 (0,41)	1/25 (0,07)
Инфицированные, торакальный и торакально-мышечный (n = 46)	72/92 (0,77)	20/92 (0,23)	27/46 (0,587)	18/46 (0,36)	1/46 (0,053)
Инфицированные, мышечный и мышечно-дигестивный (n = 14)	15/28 (0,55)	13/28 (0,45)	5/14 (0,31)	5/14 (0,31)	4/14 (0,28)
Здоровые, астеноидный и астеноидно-торакальный (n = 25)	32/50 (0,632)	18/50 (0,368)	10/25 (0,4)	12/25 (0,465)	3/25 (0,135)
Здоровые, торакальный и торакально-мышечный (n = 50)	70/100 (0,71)	30/100 (0,29)	26/50 (0,52)	18/50 (0,38)	6/50 (0,1)

Продолжение таблицы 51

Группа, соматотип	Аллель		Генотип		
	A	G	AA	AG	GG
Здоровые, мышечный и мышечно-дигестивный (n = 23)	32/46 (0,675)	14/46 (0,325)	10/23 (0,435)	12/23 (0,46)	1/23 (0,105)
Примечание: *p > 0,05, χ^2 .					

Не выявлено статистически значимых различий в распределении генотипов и в соотношении аллелей у детей с разными соматотипами.

Из представленных таблиц видно, что распределение генотипов и соотношение аллелей у детей с разными конституциональными типами не различалось.

Таким образом, можно сделать предположение, что изучаемые нами полиморфизмы вышеперечисленных генов определяют, в некоторой мере, уровень иммунного ответа и клиническое течение процесса при туберкулёзе, но не влияют на восприимчивость к туберкулёзу. Это позволяет предположить возможность индивидуального подхода к лечению туберкулёза у детей с различными генотипами. Так, для определения оптимальных сроков интенсивной фазы и фазы продолжения лечения основного курса химиотерапии, наряду с ранее используемыми клинико-рентгенологическими показателями, необходимо учитывать полиморфизм CD209 –336 A/G (DC-SIGN) гена, а наличие AA генотипа CCL2 –2518A/G (MCP1) гена у детей следует рассматривать как фактор риска хронизации туберкулёзного процесса. Так, детям с гомозиготным вариантом (AA) DC-SIGN гена, возможно, планировать интенсивную фазу основного курса лечения в 60 доз, тогда как у детей с AA генотипом MCP-1 гена интенсивная фаза основного курса лечения должна быть не менее 90 доз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иркутская область является одной из территорий с наиболее напряжённой эпидемиологической ситуацией по туберкулёзу [62]. За период с 1990 по 2010 гг. уровень заболеваемости увеличился в 3,6 раза [182]. Показатель заболеваемости туберкулёзом детского населения вырос с 1990 по 2009 годы с 8,4 до 26,1 на 100 000, т. е. более чем в 3 раза [156]. Снижение напряжённости ситуации по туберкулёзу на эпидемически неблагополучных территориях Восточного региона Российской Федерации является актуальной проблемой здравоохранения [142]. Меры по борьбе с туберкулёзом, направленные на стабилизацию обстановки с увеличением объёмов медицинской помощи по традиционно сложившимся направлениям противотуберкулёзных мероприятий, к существенному улучшению положения дел не привели [108]. Поэтому для улучшения эпидемиологической ситуации по туберкулёзу необходимы новые методы прогнозирования возникновения и течения туберкулёза путём применения высокоточных генетических исследований [121].

Туберкулёз у детей в Иркутской области выявляется в фазе уплотнения и начала кальцинации у 15,0 % и хронически текущего первичного туберкулёза у 14,0 % детей, что отражается на эффективности лечения, так как несвоевременное выявление туберкулёза чаще приводит к его осложнённому и распространённому течению, что, в свою очередь, способствует излечению с формированием необратимых изменений в лёгких. Наше исследование позволило установить, что полное рассасывание наблюдалось у детей с туберкулёзом внутригрудных лимфатических узлов у 16,5 %, с первичным туберкулёзным комплексом – у 20,0 %, с туберкулёзом внелёгочной локализации – у 33,3 %. Формирование крупных кальцинатов зарегистрировано при генерализованном туберкулёзе у 20,0 % детей, очаговом туберкулёзе – у 50,0 %, при туберкулёзе внутригрудных лимфатических узлов – у 21,5 % и при первичном туберкулёзном комплексе – у 20,0 % детей. В клинической структуре отмечается значительный удельный вес осложнённых (у 35,0 % детей) и генерализованных (у 5,0 % детей) форм. У 39,0 %

детей исходом туберкулезного процесса явились единичные, мелкие кальцинаты в корнях и легочной ткани, а у 20,0 % детей в результате лечения сформировались множественные мелкие или крупные кальцинаты. При этом, более чем у половины детей, интенсивную фазу химиотерапии приходилось увеличивать до 90–120 доз вследствие замедленной динамики процесса.

Снижение эффективности лечения, несмотря на проведение длительных курсов химиотерапии с использованием не только основных, но и резервных препаратов, заставляет задуматься над поиском новых индивидуальных подходов для повышения эффективности лечения, которые могут быть связаны с изучением генетических показателей.

В качестве генетического фактора возможно использовать такой показатель конституциональных особенностей организма как соматотип, вклад наследственных признаков в который составляет 70–80 % [115]. У больных туберкулёзом часто выявляется торакальный и астеноидный тип конституции [115]. В нашем исследовании выявлено преобладание астеноидного и астеноидно-торакального соматотипов у больных туберкулёзом детей, тогда как среди здоровых было больше детей с мышечным и мышечно-дигестивным телосложением, поэтому в группу риска по туберкулёзу могут быть включены инфицированные туберкулёзом дети астеноидного и астеноидно-торакального типов конституции, что требует проведения им индивидуальных профилактических мероприятий для предотвращения развития туберкулёза. Увеличение удельного веса детей с астеноидным типом конституции в последние десятилетия, как показал П. Ю. Цыганков, 2000 [173], связано с влиянием неблагоприятных социальных факторов.

В нашем исследовании мы рассматривали влияние соматотипа на наличие и размер рубца БЦЖ у здоровых, инфицированных и больных туберкулёзом детей. Установлена взаимосвязь между размером рубца БЦЖ и соматотипом. У здоровых детей рубцы размером 4–10 мм достоверно чаще встречались среди детей с мышечным и мышечно-дигестивным типом конституции.

Также в нашей работе мы исследовали влияние на течение туберкулёза

таких генетических показателей, как однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов: CD209 (DC-SIGN) –336A/G гена, гена CCL2 (MCP-1) –2518A/G и гена INF γ INF γ +874A/T.

На сегодняшний день, известно более 180 генов-кандидатов, ответственных за восприимчивость к туберкулезной инфекции, однако, как показывают многочисленные работы, различные авторы, изучая одни и те же гены, демонстрируют, зачастую, противоположные результаты. Эти, кажущиеся на первый взгляд противоречия, возможно, являются следствием того, что особенности строения отдельных генов у людей, проживающих на конкретной территории, могут быть связаны с воздействием превалирующих в данном регионе генотипов *M. tuberculosis* [136].

Для определения значения DC-SIGN гена –336A/G стоит отметить, что важную роль в инициации иммунного ответа играют фагоциты и дендритные клетки. Дендритные клетки специализируются на захвате и представлении антигенов Т клеткам [190; 223]. Главным рецептором присоединения и захвата *M. tuberculosis* дендритными клетками является лектиновый рецептор DC-SIGN (англ. Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Nonintegrin), известный еще как CD209 [196].

Исследования, проведенные в Индии, показали, что обнаруженный в гене CD209 –336GG аллель является фактором предрасположенности к туберкулезу [193; 194]. По мнению других авторов, проводивших исследования в Африке, аллель –336GG защищает от инфицирования микобактериями [195]. По мнению третьих, аллель –336GG не играет роли в развитии туберкулеза, что основано на результатах обследования пациентов в Испании, Китае, Тунисе [202; 217; 219]. В нашем исследовании выявлено, что полиморфизм CD209 –336A/G (DC-SIGN) гена влияет не на восприимчивость к туберкулёзу у детей, а на особенности клинического течения туберкулёза: у носителей аллеля –336A CD209 чаще встречается не осложнённое течение туберкулёза, длительность интенсивной фазы основного курса лечения меньше, содержание лимфоцитов в периферической крови выше. Показатели СОЭ к окончанию основного курса

химиотерапии были ниже у детей с гомозиготным (AA) вариантом указанного генотипа. У инфицированных детей с гомозиготным вариантом (AA) DC-SIGN гена выявлена тенденция к преобладанию рубцов размером 4–10 мм в сравнении с группой больных туберкулёзом детей, что нуждается в дальнейшем изучении.

Кроме гена CD209, возможную роль в патогенезе туберкулезной инфекции играют гены IFN γ и CCL2. Ген IFN γ кодирует IFN- γ – цитокин, который инициирует иммунный ответ на вирусные и внутриклеточные инфекции вырабатываемый натуральными киллерами (NK) и натуральными Т-клетками киллерами (NTK) для инициации иммунного ответа, CD4 и CD8 Т-клетками эффекторами цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) [222]. Установлено, что А-аллель в позиции +874 гена IFN γ , способствует сниженной продукции IFN- γ и чаще встречается у больных туберкулезом [11; 187; 189; 197; 198; 200; 207; 208; 210; 215; 220].

В нашем исследовании не выявлено влияние гена INF γ +874A/T на восприимчивость к туберкулёзу у детей. Установлено, что у детей, носителей аллеля +874A гена INF γ абсолютное количество лимфоцитов выше в начале основного курса лечения, у детей носителей +874A аллеля гена INF γ через четыре месяца от начала выше количество моноцитов.

CCL1 – ген моноцитарного хемоаттрактивного белка – CCL1 (англ. chemokine (C-C motif) ligand 1) ответственного за формирование гранулемы у больных с латентным туберкулезом [191]. Кроме того, полиморфизм –2518A/G (rs1024611) в его промоторе ассоциирован как с резистентностью к туберкулезной инфекции в одной популяции [225], так и с чувствительностью в другой [192]. Проводился ряд исследований по влиянию –2518A/G CCL1 (MCP-1) полиморфизма на некоторые инфекционные заболевания. Так, для гомозиготных носителей аллеля А характерна менее активная транскрипция гена CCL1 и соответственно меньшая продукция кодируемого белка мононуклеарами периферической крови [221]. Исходя из этого, можно предположить, что аллель –2518A гена MCP-1 ассоциируется с неблагоприятным влиянием на характер течения туберкулёзного процесса и способствует более длительному приёму

противотуберкулёзных препаратов. По данным Mori N. et al., 2001 [204], наличие аллеля –2518А гена МСР-1 ведет к нарастанию выраженности воспалительно-дистрофических изменений слизистой оболочки желудка, коррелирующих с интенсивностью её обсеменения *Helicobacter pylori*. Частота же выявления и интенсивность обсеменения слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* в этом исследовании, в свою очередь, коррелировала с распространённостью и тяжестью течения специфического процесса в лёгких. *Helicobacter pylori* стимулирует секрецию моноцитарного хемотаксического протеина 1 типа (МСР-1) эпителиальными клетками желудка, относящегося к СС семейству цитокинов.

Особенности влияния полиморфизма –2518А/Г промотора гена моноцитарного хемотаксического белка 1 типа (МСР-1) на морфологические проявления хронического гастрита рассмотрены и в исследовании Огаркова О. Б. и соавт., 2009 [33]. Были получены результаты, свидетельствующие о том, что встречающаяся более редко функционально-значимая нуклеотидная замена –2518G в промоторе гена человека МСР-1 увеличивает вероятность развития активного гастрита и гиперплазии покровно-ямочного эпителия слизистой оболочки желудка. По мнению авторов данного исследования, наличие АА или GG генотипов в –2518 позиции промотора МСР-1 гена человека может являться потенциальным фактором риска для развития более активных форм гастрита с возможной гиперплазией эпителия слизистой оболочки желудка, чем у носителей АА генотипа. В тоже время, выраженность инфильтрации мононуклеарными клетками у носителей –2518А и –2518G аллелей достоверно не различалась. Тогда же, авторами данного исследования был оставлен открытым вопрос, почему полиморфизм гена, кодирующего цитокин, влияющий непосредственно на моноциты, не связан непосредственно с таким морфологическим проявлением гастрита, как «выраженность» (инфильтрация слизистой оболочки желудка мононуклеарами) и «наличие лимфоидных агрегатов», вместо этого распределение аллелей исследуемого гена демонстрирует достоверную связь с морфологическим признаком «активность гастрита» (инфильтрация слизистой оболочки желудка нейтрофилами).

В нашем исследовании аллель –2518А гена CCL1 (MCP-1) ассоциируется с неблагоприятным влиянием на характер течения туберкулёзного процесса и способствует более длительному его течению и хронизации. Не выявлено влияния однонуклеотидного полиморфизма гена CCL1 (MCP1) –2518А/Г на восприимчивость к туберкулёзу у детей.

Таким образом, различные генетические факторы играют определённую роль в восприимчивости к туберкулёзной инфекции. Продолжают обсуждаться теоретические и практические перспективы исследований геномных основ подверженности к инфекционным болезням [42]. Информация о генах человека, участвующих в контроле туберкулёзной инфекции, представлена всё ещё не достаточно [137; 149]. Наследование признаков восприимчивости и устойчивости к туберкулёзу носит сложный, полигенный характер, и рядом авторов проведены научные исследования, изучающие взаимосвязи туберкулёза с различными генетическими маркерами, выявлены ассоциации заболевания с полиморфизмом ряда генов иммунной системы [199]. Изучать генетические показатели следует в комплексе [115].

В нашей работе впервые в Российской Федерации изучен полиморфизм генов: CD209 –336 А/Г (DC-SIGN), CCL1 –2518А/Г (MCP-1) и $\text{INF}\gamma$ +874А/Т ($\text{INF}\gamma$) – у здоровых, инфицированных и больных туберкулёзом детей.

Установлено, что полиморфизм генов CD209 –336 А/Г (DC-SIGN), CCL1 –2518А/Г (MCP-1) и $\text{INF}\gamma$ +874А/Т ($\text{INF}\gamma$) не оказывает влияния на восприимчивость к туберкулёзной инфекции у детей. Впервые показаны особенности клинического течения туберкулёза у детей в зависимости от полиморфизма по вышеуказанным изучаемым генам. У больных туберкулёзом детей с хроническим течением туберкулёза преобладает аллель –2518А гена CCL1 (MCP-1) за счёт числа АА гомозигот. У больных туберкулёзом детей, носителей аллеля –336А CD209 (DC-SIGN) гена, положительной клинικο-рентгенологической динамики удалось достичь за короткое время, что отразилось на длительности интенсивной фазы основного курса лечения. У детей с гомозиготным (АА) вариантом генотипа CD209 (DC-SIGN) гена по окончании

основного курса лечения уровень абсолютного количества лимфоцитов выше, а СОЭ ниже по сравнению с детьми, имеющими другие варианты генотипа. У детей, носителей аллеля +874А гена *INF γ* абсолютное количество лимфоцитов выше в начале основного курса лечения, у детей носителей +874А аллеля гена *INF γ* через четыре месяца от начала выше количество моноцитов, тогда как по полиморфизму гена *MCP-1* –2518А/Г аналогичных изменений не выявлено.

Это позволяет использовать, изученные нами полиморфизмы вышеперечисленных генов, для прогнозирования характера клинического течения туберкулёза и даёт возможность индивидуального подхода к лечению туберкулёза у детей. Для определения оптимальных сроков интенсивной фазы лечения основного курса химиотерапии, наряду с ранее используемыми клиничко-рентгенологическими показателями, необходимо учитывать полиморфизм *CD209* –336 А/Г (*DC-SIGN*) гена, а наличие АА генотипа *CCL1* –2518А/Г (*MCP1*) гена у детей следует рассматривать как фактор риска хронизации туберкулёзного процесса, что требует обязательного стационарного лечения противотуберкулезными препаратами, учета сведений о спектре лекарственной чувствительности у больного в очаге, если ребенок заболел из контакта, а при отсутствии положительной динамики через 2 месяца – коррекция лечения.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая структура туберкулеза у детей в условиях напряженной эпидемиологической ситуации характеризуется значительным удельным весом осложненных (35,0 %) и генерализованных (5 %) форм. У 75,0 % больных отмечается замедленная динамика туберкулезного процесса на фоне противотуберкулезной терапии. Исходами основного курса химиотерапии является формирование необратимых изменений в лёгких в виде единичных, мелких (39,0 % детей) или множественных, крупных кальцинатов (20,0 % детей).

2. Предрасположенность к туберкулезу ассоциируется с астеноидным и астеноидно-торакальным типами конституции.

3. Здоровые, инфицированные и больные туберкулезом дети не различались по генетическому полиморфизму генов: CD209 –336 A/G DC-SIGN (CD 209 рецептор), CCL2 –2518A/G (MCP-1 моноцитарного хемоаттрактивного белка 1 типа), INF γ +874A/T (интерферона- γ).

4. Полиморфизм CD209 –336 A/G (DC-SIGN) гена оказывает влияние на течение туберкулёза у детей: преобладание аллеля –336A CD209 с гомозиготным (AA) вариантом ассоциируется с неосложнённым течением, с положительной клинико-рентгенологической динамикой уже к 2 месяцам лечения, с повышенным содержанием лимфоцитов и снижением показателя СОЭ к окончанию стационарного курса химиотерапии. Аллель –2518A гена CCL1 у детей ассоциируется с неблагоприятным влиянием на характер течения туберкулёзного процесса и рассматривается как фактор риска хронического течения туберкулёза.

5. Аллель +874A гена INF γ ассоциируется с более высоким содержанием лимфоцитов и моноцитов в периферической крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Принадлежность к астеноидному и астеноидно-торакальному типу конституции расценивать как дополнительный фактор риска при отборе детей для химиопрофилактики по результатам туберкулинодиагностики и Диаскинтеста. При отрицательном результате Диаскинтеста у детей из VI группы диспансерного учета проводить химиопрофилактику одним противотуберкулезным препаратом.

2. Показанием для исследования генотипической принадлежности детей по полиморфизму генов CD209 DC-SIGN (CD 209 рецептор), CCL1 (MCP-1 моноцитарного хемоаттрактивного белка 1 типа), $INF\gamma$ (интерферона- γ) является установление диагноза туберкулёза для планирования лечебных мероприятий.

3. Детям с гомозиготным вариантом (AA) DC-SIGN гена, возможно, планировать интенсивную фазу основного курса лечения в 60 доз, тогда как у детей с AA генотипом MCP-1 гена интенсивная фаза основного курса лечения должна быть не менее 90 доз.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВТБ	– внелегочный туберкулез
ГТ	– генерализованный туберкулёз
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИТ	– инфильтративный туберкулёз
МБТ	– микобактерия туберкулёза
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ОТ	– очаговый туберкулёз
ПТК	– первичный туберкулёзный комплекс
ПЦР	– полимеразно-цепная реакция
ТВГЛУ	– туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов
ТП	– туберкулёзный плеврит
ХТ	– химиотерапия
МСР-1	– рецептор моноцитарного хемоаттрактивного белка 1 типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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 лёгких. – 2011. – № 4. – С. 16–17.
2. Аксёнова, В. А. Инфицированность и заболеваемость туберкулёзом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулёзу в России / В. А. Аксёнова // Пробл. туб. – 2002. – № 1. – С. 6–9.
3. Аксёнова, В. А. Лекарственно-резистентный туберкулёз у детей и подростков / В. А. Аксёнова, Е. Ф. Лугинова // Пробл. туб. – 2003. – № 1. – С. 25–27.
4. Аксёнова, В. А. Очаг туберкулёзной инфекции и его значение в развитии туберкулёза у детей / В. А. Аксёнова, Н. И. Клевно, С. М. Кавтарашвили // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 1. – С. 19–24.
5. Аксёнова, В. А. Современные клинические проявления внутригрудного туберкулёза у детей / В. А. Аксёнова // Пульмонология. – 2002. – № 1 – С. 34–37.
6. Аксёнова, В. А. Туберкулёз у детей в России на рубеже XXI века / В. А. Аксёнова, А. Ф. Мейснер // Педиатрия. – 2002. – № 5. – С. 4–7.
7. Аксёнова, В. А. Туберкулёз у детей и подростков : учеб. пособие / В. А. Аксёнова. – М., 2007. – 272 с.
8. Аксёнова, В. А. Туберкулёз у детей и подростков в России к началу XX века / В. А. Аксёнова // Мед. альянс. – 2013. – № 1. – С. 46–49.
9. Аксёнова, В. А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу у детей и подростков в России / В. А. Аксёнова, Н. И. Клевно, Т. А. Севостьянова // Туберкулёз и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 22.
10. Александрова, Е. Н. Туберкулёз у детей раннего возраста, проживающих в очагах лекарственно-устойчивого туберкулёза / Е. Н. Александрова, Т. И. Морозова // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 26–27.

11. Аллельный полиморфизм гена *ifn*-гамма при туберкулезе легких / И. Наследникова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 259–264.
12. Амараева, Л. В. Особенности течения туберкулёза лёгких у подростков / Л. В. Амараева, А. Г. Мархаев, М. В. Бадлеева // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – Т. 78, № 2. – С. 16–18.
13. Анализ взаимосвязи полиморфных маркёров генов *NRAMP1* и *IL – 12* *p40* и туберкулёза / В. П. Пузырёв [и др.] // Мед. генет. – 2002. – Т. 1. – № 1. – С. 44–46.
14. Анализ инфицированности туберкулёзом детей из групп риска / А. В. Козлова // Материалы юб. сессии, посвящ. 80-летию ЦНИИТ и 75 лет со дня рождения академика РАМН А. Г. Хоменко. – М., 2001. – С. 244–245.
15. Анализ полиморфизма –336A/G гена *DC-SIGN (CD209)* в аутопсийном материале / В. В. Синьков [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – Т. 78, № 2. – С. 220–222.
16. Апт, А. С. Генетические аспекты выявления групп риска по туберкулёзу / А. С. Апт // Пробл. туб. – 2001. – № 7. – С. 65–68.
17. Байгозина, Е. А. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул и цитокинов при нозокомиальной пневмонии / Е. А. Байгозина, В. И. Совалкин // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 116–120.
18. Барышникова, Л. А. Туберкулёз у детей различного возраста: вакцинация, химиопрофилактика, особенности выявления, клинического течения / Л. А. Барышникова // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2009. – № 6. – С. 16–19.
19. Батыршина, Я. Р. Факторы, ассоциированные с приобретенной устойчивостью *Mycobacterium Tuberculosis* к фторхинолонам в Новосибирской области / Я. Р. Батыршина, Т. И. Петренко // Туберкулёз и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 26–34.
20. Белобородова, Н. Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулёза у детей старшего школьного возраста и подростков / Н. Г. Белобородова, Ю. П. Чугаев // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2003. – № 6. – С. 6–9.

21. Бикмаева, А. Р. Генетический полиморфизм GSTM, CYP1A1 и CYP2E1 у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких (ИТЛ): возможная ассоциация с иммунологическими нарушениями / А. Р. Бикмаева, С. В. Сибиряк, Э. К. Хуснутдинова // Мед. иммунол. – 2002. – Т. 4. – № 2. – С. 229.
22. Бикмаева, А. Р. Инсерционный полиморфизм гена CYP2E1 у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких в популяциях Республики Башкортостан / А. Р. Бикмаева, С. В. Сибиряк, Э. К. Хуснутдинова // Молекул. биол. – 2004. – Т. 38. – № 2. – С. 239–243.
23. Бикмаева, А. Р. Полиморфизм цитокинов и цитокиновых рецепторов у больных туберкулёзом лёгких : материалы междунар. науч.-практ. конф. «Цитокины. Воспаление. Иммуитет» / А. Р. Бикмаева, С. В. Сибиряк, Э. К. Хуснутдинова // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 107–108.
24. Биохимические аспекты оценки реактивности организма у больных туберкулёзом лёгких / Г. О. Каминская [и др.] // Пробл. туб. – 2001. – № 7. – С. 62–65.
25. Биочипы для медицинской диагностики / В. Р. Чечёткин [и др.] // Рос. нанотехнол. – 2006. – Т. 1. – № 2. – С. 13–27.
26. Богданова, Е. В. Влияние семейного контакта на развитие туберкулёза у детей раннего и дошкольного возраста / Е. В. Богданова // Пробл. туб. – 1997. – № 4. – С. 9–10.
27. Богородская, Е. М. Проблемы формирования эпидемиологических показателей по туберкулёзу / Е. М. Богородская, С. А. Стерликов, С. А. Попов // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2008. – № 7. – С. 8–13.
28. Бондаренко, В. М. Генодиагностика инфекционных заболеваний / В. М. Бондаренко, А. Р. Мавзютов. – М., 2002. – С. 399–402.
29. Вакцинопрофилактика туберкулёза: значение и проблемы / В. А. Аксёнова [и др.] // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2009. – № 1. – С. 10–13.
30. Взаимосвязь синтеза цитокинов и клинко-рентгенологических проявлений у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулёзом лёгких / М. В. Захарова [и др.] // Совершенствование медицинской помощи

больным туберкулёзом : материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – СПб., 2010. – С. 327–328.

31. Власенко, С. Н. Роль индивидуальной туберкулинодиагностики в формировании VI группы диспансерного учёта / С. Н. Власенко, Л. Н. Мотанова // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2005. – № 1. – С. 33–35.

32. Влияние отдельных демографических и географических факторов на оказание противотуберкулезной помощи в регионах Сибири и Дальнего Востока / В. А. Краснов [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 10–15.

33. Влияние полиморфизма –2518A/G гена моноцитарного хемотаксического белка 1 типа (MCP-1) на морфологические проявления хронического гастрита / О. Б. Огарков [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – Сер. 11. – Вып. 2. – С. 48–53.

34. Влияние эколого-гигиенических и медико-социальных факторов риска на заболеваемость и качество жизни больных туберкулёзом / В. С. Лучкевич // Медицина, фармация и экология : материалы II Сибирского конгресса по экологии с международным участием. – Иркутск, 2010. – С. 37–44.

35. Выявление туберкулёза у детей и подростков в Приморском крае / Л. Н. Мотанова [и др.] // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2005. – № 1. – С. 13–15.

36. Выявление туберкулёза у детей из новых групп риска и эффективность химиопрофилактики / Л. А. Митинская [и др.] // Пробл. туб. – 1996. – № 6. – С. 33–35.

37. Гайда, А. И. Отдаленные результаты лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза, прервавших курс химиотерапии / А. И. Гайда, Е. И. Никишова, А. О. Марьяндышева // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 12. – С. 47–52.

38. Галкин, В. Б. Дефекты статистического учёта больных туберкулёзом с множественной устойчивостью возбудителя / В. Б. Галкин // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 20–25.

39. Генетическая характеристика и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в

Иркутской области / Е. Ю. Зоркальцева [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 6. – С. 42–44.

40. Генетические маркёры системы HLA, ассоциирующиеся с заболеванием туберкулёзом лёгких в Барум-Хемчикском районе республики Тыва / Л. Е. Поспелов [и др.] // Проблемы туберкулёза. – 2007. – № 6. – С. 62–64.

41. Генодиагностика инфекционных болезней / М. В. Альварес Фигера [и др.]. – М., 2004. – Т.1. – С. 159–167.

42. Геномные основы подверженности инфекционным заболеваниям : материалы 2 Международной конференции «Молекулярная медицина и безопасность» / М. Б. Фрейдин [и др.] // Молекул. мед. – 2006. – № 3. – С. 39–46.

43. Гипердиагностика первичного туберкулёза у детей / Т. А. Севостьянова [и др.] // Туберкулёз в России год 2007 : материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 239.

44. Глобальная борьба с туберкулёзом : Доклад ВОЗ 2009 г. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/key_points/ru/index.html

45. Голубев, Д. Н. Выявление больных туберкулёзом органов дыхания из групп повышенного риска в поликлинике общей лечебно-профилактической сети / Д. Н. Голубев // Пробл. туб. – 2000. – № 6. – С. 16–19.

46. Греймер, М. С. Туберкулёз у детей и подростков : рук. для врачей / М. С. Греймер, Е. Н. Янченко. – СПб. : Гиппократ, 1999. – 335 с.

47. Грицова, Н. А. Влияние экологических факторов на состояние иммунологической реактивности детей, инфицированных микобактериями туберкулёза / Н. А. Грицова // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2005. – № 9. – С. 27–30.

48. Группы риска заболевания туберкулёзом у детей и принципы подхода к назначению химиопрофилактики / Л. А. Митинская [и др.] // Пробл. туб. – 1996. – № 3. – С. 10–12.

49. Губкина, М. Ф. Основные факторы риска развития туберкулёза у детей и подростков / М. Ф. Губкина, Е. С. Овсянкина // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2005. – № 1. – С. 10–13.

50. Данцев, В. В. Лечебное питание при туберкулёзе / В. В. Данцев // Руководство для врачей первичного звена здравоохранения / под ред. А. К. Иванова, М. Г. Романцова. – СПб. : Тактик-Студио, 2010. – С. 172–177.
51. Девятков, М. Ю. Интегральная факторная оценка системы профилактических мероприятий при туберкулёзе / М. Ю. Девятков, И. В. Фельдблюм, А. М. Малкова // Пробл. туб. – 1997. – № 4. – С. 8–9.
52. Диагностика типа конституции и состояния кислородообеспечивающей функции эритроцитарной системы, прогноз, профилактика её повреждений : метод. рек. – Иваново, 1986. – 40 с.
53. Дифференцированный подход к профилактическому лечению детей, впервые инфицированных туберкулёзом / Л. И. Мордовская [и др.] // Пробл. туб. – 2001. – № 2. – С. 14–17.
54. Дугарова, Е. С. Генетические маркёры системы крови АВО у детей, больных туберкулёзом / Е. С. Дугарова // Эффективность противотуберкулёзных мероприятий и проблемы пульмонологии в современных эпидемиологических условиях : материалы юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию организации противотуберкулёзной службы в Иркутской области. – Иркутск, 2003. – С. 49–52.
55. Заболеваемость туберкулёзом и его клиническая структура у детей и подростков Приморского края / Л. Н. Мотанова [и др.] // Пробл. туб. – 1995. – № 6. – С. 10–13.
56. Зазимко, Л. А. Современные подходы к ранней диагностике туберкулёза : материалы Всероссийской научно-практ. конф. с междунар. уч. «Природно-очаговые и другие актуальные инфекции Сибири и Дальнего Востока» / Л. А. Зазимко, И. В. Красильников // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 36–37.
57. Значимость групп риска в детской фтизиатрии / И. А. Сиренко [и др.] // Проблемы туберкулёза. – 2006. – № 9. – С. 31–33.
58. Зоркальцева, Е. Ю. Дифференцированный подход к раннему выявлению и профилактике туберкулёза у детей в условиях патоморфоза его клинических форм : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.30, 14.00.26 /

Зоркальцева Елена Юльевна ; Иркутск. гос. ин-т усов. вр. – Иркутск, 2006. – 20 с.

59. Зоркальцева, Е. Ю. Дифференцированный подход к раннему выявлению и профилактике туберкулёза у детей в условиях патоморфоза его клинических форм : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.30, 14.00.26 / Зоркальцева Елена Юльевна ; Иркутск. гос. ин-т усов. вр. – Иркутск, 2006. – С.120.

60. Зоркальцева, Е. Ю. Особенности эпидемиологической ситуации по туберкулёзу на территории Иркутской области / Е. Ю. Зоркальцева, О. А. Воробьёва // К вопросу об эпидемиологии туберкулёза в приграничных районах республики : материалы научно-практической конференции, посвящённой 50-летию Кяхтинского ПТД. – Улан-Удэ, 2008. – С. 64–68.

61. Зоркальцева, Е. Ю. Туберкулез у детей в Иркутской области / Е. Ю. Зоркальцева, С. В. Пугачева, И. Ю. Чукавина // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 128–130.

62. Зоркальцева, Е. Ю. Туберкулёз у детей в условиях Восточной Сибири : монография / Е. Ю. Зоркальцева. – Иркутск, 2009. – 90 с.

63. Зоркальцева, Е. Ю. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу среди детей в Иркутской области в 2000–2011 гг. / Е. Ю. Зоркальцева, И. Ю. Горшкова, С. В. Пугачёва // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 8. – С. 40–41.

64. Изучение полиморфизма гена DC – SIGN у больных, поражённых штаммами MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS различных генотипов в Иркутской области / О. Б. Огарков [и др.] // Пробл. туб. – 2007. – № 11. – С. 37–42.

65. Изучение полиморфных маркёров генов PARK2 и PACRG в связи с заболеванием туберкулёзом лёгких в двух районах республики Тыва / И. Г. Удина [и др.] // Пробл. туб. – 2007. – № 7. – С. 27–29.

66. Иммуногенетический профиль больных туберкулёзом и лепрой в казахской популяции / Л. В. Сароянц [и др.] // Иммунология. – 2006. – Т. 27. – № 5. – С. 285–288.

67. Иммунологическое и иммуногенетическое обследование ревакцинированных БЦЖ детей и подростков / Л. Е. Поспелов [и др.] // Проблемы туберкулёза. – 1986. – № 2. – С. 17–21.

68. Индукция γ -интерферона в образцах цельной крови in VITRO – тест для определения туберкулёзного инфицирования детей и подростков - Л. И. Мордовская [и др.] // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2009. – № 6. – С. 19–23.
69. Инфицированность туберкулёзом детей и характер туберкулиновой чувствительности у инфицированных / И. А. Сиренко [и др.] // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2004. – № 3. – С. 13–14.
70. Исследование ассоциаций аллелей HLA II класса с микобактериозами в русской популяции / Л. В. Сароянц [и др.] // Иммунология. – 2007. – Т. 28. – № 1. – С. 13–16.
71. Исследование полиморфных локусов ряда генов цитокинов (TNFA, IL 1B, IL 1RA) и генов детоксикации ксенобиотиков (CYP 1A1, CYP 2E1, GSTM 1) у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких / М. М. Юнусбаева [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 59–63.
72. Кабиров, Б. Р. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в современном промышленном городе / Б. Р. Кабиров, Р. К. Ягафарова, М. М. Шамсутдинов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 62–63.
73. 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 лёгких. – 2014. – Спец. выпуск № 1. – С. 7–13.
74. Камаева, Н. Г. Анализ заболеваемости туберкулёзом детского населения в Уральском Федеральном округе / Н. Г. Камаева, В. А. Подгаева, Ю. П. Чугаев // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 63–64.
75. Капков, Л. П. Почему больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя становится больше? / Л. П. Капков // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 11. – С. 11–17.
76. Карачунский, М. А. Молекулярная эпидемиология туберкулёза / М. А. Карачунский, Л. Н. Черноусова // Пробл. туб. – 2007. – № 4. – С. 3–7.
77. Клинические лекции по фтизиатрии : учеб. пособие / под ред. Т. П. Маслаускене. – Иркутск : РИО ИГИУВа, 2008. – 212 с.

78. Корецкая, Н. М. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в Красноярском крае и факторы, способствующие сохранению её напряжённости / Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич, А. А. Наркевич // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 76–77.

79. Краснов, В. А. Некоторые особенности эпидемической ситуации по туберкулёзу в Сибири и на Дальнем Востоке / В. А. Краснов, О. В. Ревякина, А. В. Свистельник // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулёзом : материалы всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. уч. – СПб., 2010. – С. 45–46.

80. Краснов, В. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Западной Сибири / В. А. Краснов, Г. С. Мурашкина // Вестник межрегиональной Ассоциации «Здравоохранение Сибири». – 2001. – № 1. – С. 10–12.

81. Левашев, Ю. Н. Туберкулёз в Северо-Западном Федеральном округе (2000–2004 гг.) / Ю. Н. Левашев, А. В. Шеремет, А. Н. Гришко // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2005. – № 11. – С. 3–5.

82. Лекции по фтизиопульмонологии / В. Ю. Мишин [и др.]. – М. : МИА, 2006. – 560 с.

83. Лечение детей и подростков с латентной туберкулёзной инфекцией / В. А. Аксёнова [и др.] // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2009. – № 6. – С. 54–62.

84. Лечение туберкулёза у детей и подростков в условиях стационара республиканского клинического противотуберкулёзного диспансера республики Башкортостан / Г. А. Гуфранова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 33–34.

85. Лукьяненко, Н. В. Эпидемиологический надзор за туберкулёзом, как основа системного подхода к борьбе с социально-обусловленными заболеваниями (функциональная модель Алтайского края) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.30 / Лукьяненко Наталья Валентиновна ; Кемер. гос. мед. акад. – Кемерово, 2002. – 42 с.

86. Маслаускене, Т. П. Особенности туберкулёзной инфекции у детей в условиях большого промышленного и малого районного городов / Т. П. Маслаускене, А. Д. Молонов // Актуал. пробл. клинич. Медицины : материалы XII науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию ИГИУВа. – Иркутск, 2004. – С. 205–207.
87. Маслаускене, Т. П. Туберкулёз : пособие для фельдшеров / Т. П. Маслаускене, К. И. Патрушева – Иркутск, 2010. – С. 10–15.
88. Маслаускене, Т. П. Экология и туберкулёз в Байкальском регионе / Т. П. Маслаускене, О. А. Ворбьёва, Е. В. Ленский // Известия ЮФУ. Технические науки. Тематический выпуск. «Экология 2009 – море и человек». – Таганрог : Издательство ТТИ ЮФУ, 2009. – № 7(96). – С. 34–40.
89. Методы выявления и сравнительная характеристика туберкулёза у детей из известных и неизвестных ПТД очагов туберкулёзной инфекции / И. К. Кузьмина [и др.] // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулёзом : материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – СПб., 2010. – С. 152–153.
90. Механизмы развития антипротеолитической недостаточности при туберкулёзе и неспецифических заболеваниях лёгких / Г. О. Каминская [и др.] // Пробл. туб. – 1991. – № 6. – С. 55–58.
91. Микиртичан, Г. Л. Медико-социальная характеристика семьи ребёнка, больного туберкулёзом / Г. Л. Микиртичан, О. А. Джарман // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2005. – № 7. – С. 28–31.
92. Митинская, Л. А. Новые технологии при профилактике, выявлении, диагностике и лечении туберкулёза у детей / Л. А. Митинская // Пробл. туб. – 2003. – № 1. – С. 19–24.
93. Михайлова, С. В. Влияние социальных факторов риска на инфицирование МБТ у детей из семейных очагов туберкулёза / С. В. Михайлова, В. Н. Кривохиж // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 89–90.
94. Мишкинис, К. К. Влияние некоторых генетических факторов на выраженность противотуберкулёзного иммунитета у детей / К. К. Мишкинис //

- Генетика в профилактике наследственных заболеваний. – Вильнюс, 1985. – С. 54–55.
95. Мотанова, Л. Н. Опыт применения бифункционального препарата тубосан в лечении ВИЧ-ассоциированного туберкулёза / Л. Н. Мотанова, Т. Н. Дробот, М. С. Грабовская // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 93–94.
96. Мотанова, Л. Н. Экологическая обусловленность развития туберкулёзной инфекции среди детей и подростков Владивостока / Л. Н. Мотанова, С. Н. Власенко // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2004. – № 6. – С. 37–39.
97. Мотанова, Л. Н. Эпидемиологические и клинические аспекты внелёгочного туберкулёза у детей и подростков в Приморском крае / Л. Н. Мотанова, С. Ю. Безуглая // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2004. – № 1. – С. 5–8.
98. Мыколышин, Л. И. Причины туберкулёза у эффективно вакцинированных БЦЖ детей раннего и дошкольного возраста / Л. И. Мыколышин // Пробл. туб. – 1999. – № 1. – С. 20–21.
99. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в России. Противотуберкулёзные мероприятия / О. Б. Нечаева // Федеральный центр мониторинга противодействия распространению туберкулёза в Российской Федерации ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. URL: http://www.mednet.ru/imagdes/stories/files/CMT/tb_2013_rf/pdf.
100. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу среди детей России / О. Б. Нечаева // Туберкулёз и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 62–63.
101. Николаян, Л. Т. Генетическая предрасположенность к туберкулёзу в Армянской популяции / Л. Т. Николаян, М. Д. Сафарян // Материалы юбилейной сессии, посвящённой 80-летию Центрального НИИ туберкулёза РАМН, 75-летию со дня рождения академика РАМН Хоменко А. Г. – М., 2001. – С. 58–59.
102. О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации // Приказ министерства здравоохранения РФ от 21.03.03 № 109. – С. 50–69.

103. Овсянкина, Е. С. Актуальные проблемы противотуберкулёзной помощи детям и подросткам / Е. С. Овсянкина // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2009. – № 1. – С. 3–4.
104. Овсянкина, Е. С. Проба Манту, ПЦР и ИФА в диагностике туберкулёза у детей и подростков / Е. С. Овсянкина, М. Ф. Губкина // Биопрепараты. – 2004. – № 1. – С. 8–10.
105. Овсянкина, Е. С. Туберкулёз у детей и подростков как социальная проблема / Е. С. Овсянкина, Г. А. Куфакова // Пробл. туб. – 1996. – № 6. – С. 36–37.
106. Огарков, О. Б. Молекулярное типирование штаммов микобактерий туберкулёза в Иркутской области (Восточная Сибирь) в 2000–2005 гг. / О. Б. Огарков, Т. В. Медведева, I. Zozio // Молекулярная медицина. – 2007. – № 2. – С. 33–38.
107. Омаров, Т. О. Состояние бронхов у больных туберкулёзом лёгких с разными фенотипами гаптоглобина / Т. О. Омаров, Г. О. Каминская, В. П. Ефимьевский // Пробл. туб. – 1991. – № 7. – С. 30–32.
108. Ондар, Э. А. Иммунологические и генетические аспекты туберкулёза в Республике Тыва : докл. 8 Междунар. конгр. по иммунореабилитации «Аллергия, иммунология и глобальная сеть» / Э. А. Ондар // Int. J. Immunorehabil. – 2002. – Т. 4., № 1. – С. 71.
109. Опыт фтизиатрического сопровождения ревматологических больных, получающих блокаторы фактора некроза опухоли- α / С. Е. Борисов [и др.] // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулёзом : материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – СПб., 2010. – С. 315–316.
110. Особенности туберкулёза у детей раннего возраста / И. А. Сиренко [и др.] // Пробл. туб. – 2003. – № 1. – С. 30–32.
111. Пайзиев, Р. Д. Чувствительность к туберкулёзу у школьников с разным физическим развитием / Р. Д. Пайзиев // Пробл. туб. – 1988. – № 6. – С. 6–9.
112. Петлюк, Н. В. Характеристика эпидемиологических показателей по туберкулёзу у детей на отдельных территориях Северо-Западного Федерального

округа / Н. В. Петлюк, И. Ф. Довгальук // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2010. – № 1. – С. 7–9.

113. Пилипчук, В. Н. Генетический полиморфизм протеиназного ингибитора у детей и подростков при туберкулёзе и неспецифических заболеваниях лёгких / В. Н. Пилипчук, О. И. Близнюк-Ходоровская, В. Г. Слабченко // Пробл. туб. – 1991. – № 2. – С. 5–7.

114. Поблинкова, Е. Ю. Особенности конституции и физического развития детей с туберкулёзной и соматической патологией в условиях экологического неблагополучия / Е. Ю. Поблинкова, П. Ю. Цыганков, С. Г. Александрова // Туберкулёз в современных эпидемиологических условиях : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию организации противотуберкулёзной службы в Иркутской области. – Иркутск, 1998. – С. 116–119.

115. Поблинкова, Е. Ю. Формирование противотуберкулёзного иммунитета у детей в зависимости от социальных, генетических и экологических факторов : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Поблинкова Елена Юльевна ; Иркутск. гос. мед. ин-т. – Москва, 1993. – 24 с.

116. Поддубная, Л. В. Проблемы туберкулёза у детей и подростков Новосибирской области / Л. В. Поддубная, Е. П. Шилова, И. Ю. Егошина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – Т. 78, № 2. – С. 91–96.

117. Покровский, В. В. ВИЧ-инфекция и туберкулёз в России: «оба хуже» / В. В. Покровский, Н. Н. Ладная, Е. В. Соколова // Туберкулёз и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 3–8.

118. Полиморфизм генов – кандидатов подверженности к туберкулёзу у славянского населения Сибири: пилотное исследование / В. П. Пузырёв [и др.] // Молекул. биол. – 2002. – Т. 36. – № 5. – С. 788–791.

119. Полиморфизм генов DC – SIGN – 336 A/G, MCP1 – 2518 A/G и INF γ + 874 A/T у больных лёгочным туберкулёзом в Иркутской области / В. В. Синьков [и др.] // Сиб. мед. журн. – 2009. – № 7. – С. 30–33.

120. Практика оказания помощи лицам БОМЖ с сочетанной инфекцией –

Туберкулёз и ВИЧ-инфекция – в г. Новосибирске / В. А. Изупова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 57–58.

121. Приймак, А. А. Сложности организации выявления туберкулёза в современных условиях / А. А. Приймак, О. В. Бутыльченко // Пульмонология. – 2007. – № 6. – С. 120–125.

122. Принципы проведения превентивной химиотерапии у детей и подростков из VI группы диспансерного учёта / Е. С. Овсянкина [и др.] // Пробл. туб. – 2007. – № 8. – С. 25–28.

123. Причины смерти детей от туберкулёза в современных условиях / Е. М. Гусева [и др.] // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2005. – № 9. – С. 31–33.

124. Проблема приверженности больных туберкулёзом к лечению / А. В. Белостоцкий [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 4. – С. 4–8.

125. Проблемы туберкулёза у детей, рождённых от матерей, больных ВИЧ-инфекцией / Ф. А. Батыров [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2010. – № 1. – С. 54–58.

126. Противотуберкулёзная помощь детям и подросткам из групп риска по туберкулёзу / Е. С. Овсянкина [и др.] // Пробл. туб. – 2001. – № 1. – С. 9–12.

127. Распространение туберкулёза среди детей и подростков в Российской Федерации (анализ данных официальной статистики) / Ю. В. Михайлова [и др.] // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2009. – №. – С. 5–10.

128. Решетнёва, Е. В. Клинические особенности туберкулёзного спондилита, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / Е. В. Решетнёва, В. В. Олейник // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулёзом : материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – СПб., 2010. – С. 248–249.

129. Роль комплексного генетического прогноза в лечении и профилактике туберкулёза органов дыхания у подростков / М. В. Павлова [и др.] // Пробл. туб. – 2005. – № 11. – С. 30–33.

130. Роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в реализации артериальной гипертензии у детей с гломерулонефритом /

Л. И. Колесникова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 34–37.

131. Савилов, Е. Д. Эпидемиология туберкулёза на Евро-Азиатском континенте. Оценка глобального движения штаммов генотипа «Пекин» : монография / Е. Д. Савилов, В. В. Синьков, О. Б. Огарков. – Иркутск, 2013 – 120 с.

132. Савилов, Е. Д. Инфекционная патология в условиях техногенного загрязнения окружающей среды: клинико-эпидемиологические исследования : монография / Е. Д. Савилов, С. В. Ильина. – Новосибирск : Наука, 2010. – 248 с.

133. Сазыкин, В. Л. Комплексная оценка эпидемической ситуации по туберкулёзу в России / В. Л. Сазыкин, И. М. Сон // Пробл. туб. – 2006. – № 10. – С. 65–68.

134. Сахно, Л. В. / Антигенпрезентирующие клетки при туберкулёзе лёгких / Л. В. Сахно, Е. Р. Черных // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2012. – № 1. – С. 3–9.

135. Семечкина, В. С. Влияние техногенного прессинга на показатель заболеваемости туберкулёзом органов дыхания / В. С. Семечкина // Известия ЮФУ. Технические науки. Тематический выпуск. «Экология 2009 – море и человек». – Таганрог : Издательство ТТИ ЮФУ, 2009. – № 7(96). – С. 7–13.

136. Синьков, В. В. Молекулярно – эпидемиологический анализ экспериментальных данных на примере генотипа «Пекин» (Beijing) *Mycobacterium tuberculosis* : дис. ... канд. мед. наук : 14.02.02 / Синьков Вячеслав Владимирович ; Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека – Иркутск, 2012. – С. 71.

137. Сиренко, И. А. Генетические аспекты туберкулёзной инфекции у подростков / И. А. Сиренко, С. А. Шматько // Пробл. туб. – 2002. – № 3. – С. 19–21.

138. Скачкова, Е. И. Динамика и социально-демографическая структура туберкулёза в Российской Федерации, его зависимость от уровня жизни / Е. И. Скачкова, М. Г. Шестаков, С. Ю. Темирджанова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2009. – № 7. – С. 4–8.

139. Скотникова, О. И. Молекулярно-биологические методы во

фтизиатрии / О. И. Скотникова // Пробл. туб. – 2005. – № 8. – С. 5–9.

140. Смердин, С. В. Роль семейных и внесемейных контактов в заболевании детей туберкулёзом / С. В. Смердин, И. Ф. Копылова, И. В. Ефимова // Пробл. туб. – 2007. – № 3. – С. 12–13.

141. Современная лабораторная диагностика туберкулёза органов дыхания / В. И. Голышевская [и др.] // Пульмонология. – 1999. – № 4. – С. 89–92.

142. Современные эпидемиологические исследования туберкулёза на эпидемически неблагополучных территориях Восточно-Сибирского региона и республики Саха (Якутия) / С. Н. Жданова [и др.] // Медицина, фармация и экология : материалы II Сибирского конгресса по экологии с международным участием. – Иркутск, 2010. – С. 17–19.

143. Старшинова, А. А. Туберкулёз у детей из семейного очага инфекции в современных условиях (диагностика, клиника и течение) / А. А. Старшинова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – Т. 78, № 2. – С. 104–107.

144. Старшинова, А. А. Туберкулёз у детей из семейного очага инфекции, особенности течения / А. А. Старшинова, М. В. Павлова, И. Ф. Довгалюк // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулёзом : материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – СПб., 2010. – С. 170–171.

145. Структура клинических форм и особенности течения туберкулёза с деструкцией лёгочной ткани у детей старшего возраста и подростков / Е. С. Овсянкина [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2012. – № 1. – С. 10–13.

146. Трансмиссия штаммов микобактерий туберкулёза, обусловленная миграционными процессами в Российской Федерации (на примере миграции населения из Кавказского региона в Москву и в Московскую область) / С. Н. Андреевская [и др.] // Пробл. туб. – 2006. – № 1. – С. 29–35.

147. Труфакин, В. А. Проблемы гистофизиологии иммунной системы / В. А. Труфакин, А. В. Шурлыгина // Иммунология. – 2002. – Т. 23. – № 1. – С. 4–8.

148. Туберкулёз в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах по

итогам 2010 года / Г. С. Мурашкина [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – Т. 78, № 2. – С. 151–154.

149. Туберкулёз сегодня : материалы VII Российского съезда фтизиатров / Л. Е. Поспелов [и др.]. – М., 2003. – С. 114.

150. Туберкулёз у детей и подростков : руководство / под ред. О. И. Король, М. Э. Лозовской. – СПб : Питер, 2005. – 432 с.

151. Туберкулёз у детей Свердловской области / О. Б. Нечаева [и др.] // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2005. – № 1. – С. 16–19.

152. Тхабисимова, И. К. Первичное инфицирование и инфицированность микобактериями туберкулёза детей и подростков из семейных очагов туберкулёзной инфекции / И. К. Тхабисимова // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2004. – № 1. – С. 11–13.

153. Усов, И. Н. Здоровый ребёнок: справочник педиатра / И. Н. Усов. – Минск : Беларусь, 1994. – С. 82–91.

154. Факторы риска инфицирования и заболевания туберкулёзом подростков в зависимости от степени эпидемической опасности туберкулёзного очага / И. А. Сиренко [и др.] // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2004. – № 1. – С. 8–11.

155. Факторы риска развития туберкулёза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулёзом / Е. С. Овсянкина [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 10. – С. 20–23.

156. Факторы, влияющие на течение туберкулёза у детей в неблагоприятных эпидемиологических условиях / Е. Ю. Зоркальцева [и др.] // Актуальные вопросы фтизиатрии в Иркутской области : сборник статей, посвящённый 20-летию каф. туберкулёза ИГИУВа. – Иркутск, 2010. – С. 29–32.

157. Фещенко, Ю. И. Особенности туберкулёза у детей при разных видах контакта с больными активными формами туберкулёза / Ю. И. Фещенко, В. М. Мельник, Л. И. Мыколышин // Пробл. туб. – 2002. – № 1. – С. 24–26.

158. Фирсова, В. А. Особенности течения туберкулёза у подростков / В. А. Фирсова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2012. – № 1. – С. 19–25.

159. Фирсова. В. А. Туберкулёз у подростков: диагностика, клиника, лечение / В. А. Фирсова // Пробл. туб. – 2003. – № 3. – С. 23–26.
160. Флетчер. И. Н. Новые подходы к диагностике и профилактике детского туберкулёза / И. Н. Флетчер, Н. В. Жебуртович // Пробл. туб. – 2002. – № 4. – С. 3–5.
161. Фтизиатрия : Национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. – М., 2007. – С. 105–106.
162. Хадеева, П. В. Иммунопрофилактика туберкулёза вакциной БЦЖ у детей из контакта и из неустановленного контакта / П. В. Хадеева, Л. В. Михалёва, Ю. А. Морозов // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2005. – № 1. – С. 30–32.
163. Хаитов, Р. М. Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека / Р. М. Хаитов, Л. П. Алексеев // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 4–12.
164. Хакимов, М. А. Взаимосвязь течения нефротуберкулёза у больных с разными сочетаниями генетических маркёров / М. А. Хакимов, А. М. Убайдуллаев, К. С. Казаков // Пробл. туб. – 2007. – №1 1. – С. 19–22.
165. Хантаева, Н. С. Особенности заболеваемости туберкулёзом в Иркутской области / Н. С. Хантаева, Т. П. Маслаускене, Ю. Н. Ярославцева // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – Т. 78, № 2. – С. 179–183.
166. Характер, Ж. З. Значение генетически детерминированных фенотипов гаптоглобина у больных деструктивным туберкулёзом лёгких / Ж. З. Характер, К. Д. Мажак, А. В. Павленко // Пробл. туб. – 1990. – № 7. – С. 50–51.
167. Характеристика туберкулёза лёгких у детей старшего возраста и подростков с формированием больших остаточных изменений / Л. В. Поддубная [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 153–154.
168. Характеристика эндогенной интоксикации у больных туберкулезом подростков / М. В. Павлова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 9. – С. 22–25.

169. Ходзицкая, В. К. Иммунологические и гематологические критерии прогнозирования эффективности химиопрофилактики туберкулёза у детей / В. К. Ходзицкая, А. Н. Зосимов // Пробл. туб. – 1995. – № 4. – С. 17–19.
170. Хоменко, А. Г. Проблемы наследственности при болезнях лёгких / А. Г. Хоменко. – М. : Медицина, 1990. – 240с.
171. Хоменко, А. Г. Туберкулёз сегодня и завтра – проблемы и пути решения / А. Г. Хоменко // Пробл. туб. – 1995. – № 1. – С. 4–8.
172. Хрулёва, Т. С. Резервуар туберкулёзной инфекции / Т. С. Хрулёва // Пробл. туб. – 2001. – № 6. – С. 11–14.
173. Цыганков П.Ю. Факторы, влияющие на формирование группы риска заболевания туберкулёзом среди инфицированных детей в неблагоприятных эпидемиологических условиях : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.30, 14.00.26 / Цыганков Павел Юрьевич ; Иркут. гос. ин-т усов. врачей – Иркутск, 2000. – 22 с.
174. Чеботарёва, А. А. Причины развития и пути выявления локальных форм первичного туберкулёза у детей в условиях района с высокой заболеваемостью взрослого населения / А. А. Чеботарёва // Пробл. туб. – 2007. – № 12. – С. 3–6.
175. Чугаев, Ю. П. Прогнозирование основных эпидемиологических показателей по туберкулёзу среди детей Удмуртской Республики / Ю. П. Чугаев, Д. Н. Голубев, О. В. Моисеева // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2009. – № 6. – С. 5–7.
176. Чуканов, В. И. Вклад академика РАМН А. Г. Хоменко во фтизиатрию и пульмонологию / В. И. Чуканов // Пробл. туб. – 2001. – № 7. – С. 3–7.
177. Чуканова, В. П. 4-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания / В. П. Чуканова, К. А. Душимбекова, С. Н. Федосеева. – 1994. – Реф. 248.
178. Чуканова, В. П. Значение факторов наследственной предрасположенности при туберкулёзе и других гранулематозных заболеваниях лёгких / В. П. Чуканова, Л. Е. Пospelов, А. Ф. Маленко // Пробл. туб. – 2001. – № 7. – С. 33–36.

179. Шилова, М. В. Туберкулёз в России в 2008 году : монография / М. В. Шилова. – М., 2009. – С. 132.
180. Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу у детей и подростков в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах / С. Т. Силайкина [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – Т. 78, № 2. – С. 176–178.
181. Эпидемиологические показатели и клиническая структура туберкулеза в Иркутской области / А. Ф. Секулович [и др.] // Сибирь-Восток. – 2001. – № 10. – С. 11–13.
182. Эпидемиология туберкулёза в Иркутской области / М. Е. Кощеев [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – Т. 78, № 2. – С. 138–142.
183. A case – control investigation of *CCL2* gene polymorphisms associated with human susceptibility to pulmonary tuberculosis / Liu Wei [et al.] // Zhonghua yufand yixue zazhichin. J. Prev. Med. = Chin. J. Prev. Med. – 2004. – Vol. 38. – № 3. – P. 408–411.
184. A functional promoter polymorphism in monocyte chemoattractant protein – 1 is associated with increased susceptibility to pulmonary tuberculosis / P. O. Flores-Villanueva [et al.] // J. Exp. Med. – 2005. – Vol. 202. – P. 1649–1658.
185. A variant in the CD 209 promoter is associated with severity of dengue disease / A. Sakuntabhai [et al.] // Nat. Genet. – 2005. – Vol. 37. – № 5. – P. 507–513.
186. Abebe, F. The emergence of Beijing family genotypes of Mycobacterium tuberculosis and low – level protection by bacille Calmette – Guerin (BCG) vaccines: is there a link? / F. Abebe, G. Bjune // Clinical and Experimental Immunology. – 2006. – Vol. 145. – P. 389–397.
187. Anand, S. P. Interferon gamma gene +874A/T polymorphism and intracellular interferon gamma expression in pulmonary tuberculosis / S. P. Anand, M. Harishankar, P. Selvaraj // Cytokine. – 2010. – Vol. 49, № 2. – P. 130–133.
188. Association of IL 12 RB 1 polymorphisms with susceptibility to and severity of tuberculosis in Japanese: A gene – based association analysis of 21 candidate

genes / K. Kusuvara [et al.] // *Int. J. Immunogenet.* – 2007. – Vol. 34. – № 1. – P. 35–44.

189. Association of interferon gamma and interleukin 10 genes with tuberculosis in hong kong chinese / H. W. Tso [et al.] // *Genes and Immunity.* – 2005. – Vol. 6, №. 4. – P. 358–363.

190. Banchereau, J. Dendritic cells and the control of immunity / J. Banchereau, R. M. Steinman // *Nature.* – 1998. – Vol. 392, № 6673. – P. 245–252.

191. Ccl2/mcp-i genotype-phenotype relationship in latent tuberculosis infection. / R. Hussain [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, №. 10. – P. e25803.

192. Ccl2–2518 (a/g) polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. / W.-X. Feng [et al.] // *Int J Tuberc LungDis.* – 2011. – Dec.–URL: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.11.0205>.

193. CCR2, MCP-1, SDF-1a & DC-SIGN gene polymorphisms in HIV-1 infected patients with & without tuberculosis / K. Alagarasu [et al.] // *The Indian Journal of Medical Research.* – 2009. – Vol. 130, №. 4. – P. 444–450.

194. CD209 gene polymorphisms in south indian HIV and HIV-TB patients / P. Selvaraj [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases.* – 2009. – Vol. 9, № 2. – P. 256–262.

195. CD209 genetic polymorphism and tuberculosis disease / F. O. Vannberg [et al.] // *PloS One.* – 2008. – Vol. 3, № 1. – P. e1388.

196. DC – SIGN is the major Mycobacterium tuberculosis receptor on human dendritic cells / L. Tailleux [et al.] // *Exp. Med.* – 2003. – Vol. 197. – P. 121–127.

197. Differential serum cytokine levels are associated with cytokine gene polymorphisms in north indians with active pulmonary tuberculosis / I. R. Abhimanyu [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases.* – 2011. – Vol. 11, № 5. – P. 1015–1022.

198. Ding, S. Polymorphism of the interferon–gamma gene and risk of tuberculosis in a southeastern chinese population / S. Ding, L. Li, X. Zhu // *Human Immunology.* – 2008. – Vol. 69, № 2. – P. 129–133.

199. Fernando, Suran L. Genetic susceptibility to mycobacterial disease in

humans / Suran L. Fernando, Warwick J. Britton // Immunol. and Cell Biol. – 2006. – Vol. 84. – № 2. – P. 125–137.

200. Functional polymorphism of interferon- γ (IFN- γ) gene +874T/A polymorphism is associated with pulmonary tuberculosis in zahedan, southeast iran / M. Hashemi [et al.] // Prague Medical Report. – 2011. – Vol. 112, № 1. – P. 38–43.

201. Goldfeld, A. E. Association of an HLA – DQ allele with clinical tuberculosis / A. E. Goldfeld, J. C. Delgado, S. Thim // J.A.M.A. – 1998. – Vol.279. – №2. – P.226 – 228.

202. Gomez, L. M. Analysis of DC – SIGN (CD 209) functional variants in patients with tuberculosis / L. M. Gomez, J. M. Anaya, E. Sierra-Filardi // Hum Immunol. – 2006. – Vol. 67. – № 10. – P. 808 – 811.

203. Hazbon, M. H. Hairpin primers for simplified singlenucleotide polymorphism analysis of Mycobacterium tuberculosis and other organisms / M. H. Hazbon, D. Alland // J. Clin. Microbiol. – 2004. – V. 42. – № 3. – P. 1236–1242.

204. Induction of monocyte chemoattractant protein 1 by Helicobacter pylori involves NF-kappaB / N. Mori [et al.] // Infect. Immun. – 2001. – V. 69. – № 3. – P. 1280–1286.

205. Influence of interleukin – 12 receptor β 1 polymorphisms on tuberculosis / Mitsuteri Akahoshi [et al.] // Hum. Genet. – 2003. – Vol. 112, № 3. – P. 237–243.

206. Interferon – γ gene (T 874 A and G 2109 A) polymorphisms are associated with microscopypositive tuberculosis / L. Bulat-Kardum [et al.] // Scand. J. Immunol. – 2006. – Vol. 63. – № 2. – P. 136–141.

207. Interferon gamma +874T/A polymorphism is associated with susceptibility to active pulmonary tuberculosis development in tunisian patients / W. B. Selma [et al.] // DNA and Cell Biology. – 2011. – Vol. 30, № 6, P. 379–387.

208. Interferon-gamma gene (T874A and G2109A) polymorphisms are associated with microscopy-positive tuberculosis / G. E. Etokebe [et al.] // Scandinavian Journal of Immunology. – 2006. – Vol. 63, № 2. – P. 136–141.–PMID: 16476013.

209. Interferon- γ Gene (T874 A and G2109 A) polymorphisms are associated with Microscopy – positive tuberculosis / G. E. Etokebe [et al.] /// Scand. J. Immunol. –

2004. – Vol. 59. – № 5. – P. 496–503.

210. Interferon- γ receptor-1 gene promoter polymorphisms (G – 611A; T – 56C) and susceptibility to tuberculosis / G. E. Etokebe [et al.] // *Scand. J. Immunol.* – 2006. – Vol. 63. – № 2. – P. 142–150.

211. Interleukin – 10 (IL – 10) and TNF – L genes polymorphisms are associated with tuberculosis [Полиморфизмы генов IL – 10 и TNF – L при туберкулёзе] / O. Ates, B. Musellium [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 28. – № 3. – P. 232–236.

212. Mokrousov, Igor Genetic geography of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: a multifacet mirror of human history? / Igor Mokrousov // *Infection, Genetics and Evolution.* – 2008. – Vol. 461. – № 9. – P. 1–9.

213. Molecular Epidemiology of Tuberculosis: Current Insights / B. Mathema [et al.] // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2006. – Vol. 19. – № 4. – P. 658–685.

214. Neyrolles, O. / Towards a crucial role for DC – SIGN in tuberculosis and beyond / O. Neyrolles, B. Gicquel, L. Quintana-Murci // *TRENDS in Microbiology.* – 2006. – Vol. 14. – № 9. – P. 383–387.

215. Pacheco, A. G. IFNG +874T/A, IL10 –1082G/A and TNF –308G/A polymorphisms in association with tuberculosis susceptibility: a meta-analysis study / A. G. Pacheco, C. C. Cardoso, M. O. Moraes // *Human Genetics.* – 2008. – Vol. 123, № 5. – P. 477–484.

216. PARK2 / PACRG polymorphisms and susceptibility to typhoid and paratyphoid fever / S. Ali [et al.] // *Clin Exp. Immunol.* – 2006. – Vol. 144. – P. 425–431.

217. Promoter and neck region length variation of DC–SIGN is not associated with susceptibility to tuberculosis in tunisian patients / M. Ben-Ali [et al.] // *Human Immunology.* – 2007. – Vol. 68, № 11. – P. 908–912.

218. Promoter variation in the DC – SIGN – encoding gene CD 209 is associated with tuberculosis / L. B. Barreiro [et al.] // *PLOS Med.* – 2006. – Vol. 3. – № 2. – P. 1–6.

219. Relationship between polymorphism of DC-SIGN (CD209) gene and the

susceptibility to pulmonary tuberculosis in an eastern chinese population / R. Zheng [et al.] // Human Immunology. – 2011. – Vol. 72, № 2. – P. 183–186.

220. Role of IFN-gamma +874 T/A single nucleotide polymorphism in the tuberculosis outcome among brazilians subjects / L. H. L. V. Amim [et al.] // Molecular Biology Reports. – 2008. – Vol. 35, № 4. – P. 563–566.

221. Rovin, B. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression / B. Rovin, L. Lu, R. Saxena // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1999. – Vol. 259. – P. 344–348.

222. Schoenborn. J. R. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses / J. R. Schoenborn, C. B. Wilson // Advances in Immunology. – 2007. – Vol. 96. – P. 41–101.

223. Steinman, R. M. The dendritic cell system and its role in immunogenicity / R. M. Steinman // Annu. Rev. Immunol. – 1991. – Vol. 9. – P. 271–296.

224. The effect of age and study duration on the relationship between ‘clustering’ of DNA fingerprint patterns and the proportion of tuberculosis disease attributable to recent transmission / E. Vynnycky [et al.] // Epidemiol. Infect. – 2001. – Vol. 126. – P. 43–62.

225. The mcp-1 (ccl2) –2518 gg genotype is associated with protection against pulmonary tuberculosis in moroccan patients. / N. Arji [et al.] // J Infect Dev Ctries. – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 73–78.

226. Tuberculosis: Pathogenesis, protection and control / ed. Barry R. Bloom. – Bronx, New York : Alberr Einstein College of Medicine, 2002. – P. 436.

227. Variants of the SFTPA1 and SFTPA2 genes and susceptibility to tuberculosis in Ethiopa / S. Malik [et al.] // Hum. Genet. – 2006. – Vol. 118. – № 6. – P. 752–759.

228. WHO / Global tuberculosis report 2014. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

229. WHO Tuberculosis Factsheet (2010/2011 TUBERCULOSIS GLOBAL FACTS). 2010.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1	Рисунок 1 – Схема исследования.....	С. 42
2	Рисунок 2 – Клиническая структура туберкулёза у обследованных детей.....	С. 44
3	Рисунок 3 – Структура осложнений у обследованных детей.....	С. 52
4	Рисунок 4 – Длительность интенсивной фазы лечения у больных туберкулёзом детей в зависимости от наличия осложнений и распространённости процесса.....	С. 56
5	Рисунок 5 – Динамика ПТАТ у больных туберкулезом детей.....	С. 64
6	Рисунок 6 – Динамика количества лимфоцитов у детей 4–7 лет.....	С. 67
7	Рисунок 7 – Динамика количества лимфоцитов до конца лечения у детей 4–7 лет ($p = 0,04$).....	С. 68
8	Рисунок 8 – Динамика количества лимфоцитов от начала лечения у детей 8–11 лет.....	С. 69
9	Рисунок 9 – Динамика количества лимфоцитов от 4-го месяца лечения до его окончания у детей 8–11 лет.....	С. 69
10	Рисунок 10 – Динамика содержания лейкоцитов у обследованных детей с длительностью интенсивной фазы 60 доз.....	С. 71
11	Рисунок 11 – Изменения содержания общего количества лейкоцитов у обследованных детей с длительностью интенсивной фазы 90 доз за рассматриваемые периоды лечения.....	С. 72
12	Рисунок 12 – Изменения содержания количества лимфоцитов у обследованных детей с длительностью интенсивной фазы 90 доз от начала (Var1) к 4-му месяцу лечения (Var2).....	С. 73
13	Рисунок 13 – Изменения содержания количества лимфоцитов у обследованных детей с длительностью интенсивной фазы 90 доз от начала (Var1) и до конца лечения (Var2).....	С. 73
14	Рисунок 14 – Динамика общего количества лейкоцитов у детей с длительностью интенсивной фазы 120 и более доз за	

рассматриваемые периоды лечения.....	C. 74
15 Рисунок 15 – Характеристика соматотипа у обследованных детей.....	C. 79
16 Рисунок 16 – Динамика показателей СОЭ у гомозигот (AA) –336A/G промотора DC – SIGN гена у больных туберкулёзом детей (p = 0,015).....	C. 107
17 Рисунок 17 – Динамика абсолютного количества моноцитов в периферической крови у гетерозигот (AG) и гомозигот (GG) –336A/G промотора DC – SIGN гена у больных туберкулёзом детей (p = 0,01).....	C. 108
18 Рисунок 18 – Динамика абсолютного количества моноцитов в периферической крови у гомозигот (AA) +874A/T гена INF γ у больных туберкулёзом детей (p = 0,007).....	C. 109
19 Таблица 1 – Распределение детей по возрасту.....	C. 39
20 Таблица 2 – Распределение детей по полу.....	C. 40
21 Таблица 3 – Структуры и концентрации использованных праймеров и зондов.....	C. 46
22 Таблица 4 – Определение соматотипа у детей.....	C. 47
23 Таблица 5 – Клиническая структура обследованных детей.....	C. 52
24 Таблица 6 – Характеристика туберкулёзного процесса у больных детей разного возраста.....	C. 53
25 Таблица 7 – Длительность интенсивной фазы лечения у больных детей разного возраста.....	C. 57
26 Таблица 8 – Длительность стационарного лечения больных туберкулёзом детей.....	C. 58
27 Таблица 9 – Динамика массы тела у обследованных детей.....	C. 58
28 Таблица 10 – Рентгенологическая динамика и длительность интенсивной фазы лечения.....	C. 59
29 Таблица 11 – Исходы туберкулёзного процесса у обследованных детей с различной динамикой массы тела.....	C. 60
30 Таблица 12 – Клинические формы туберкулёза у обследованных	

	детей с разной рентгенологической динамикой.....	С. 61
31	Таблица 13 – Рентгенологическая динамика процесса у детей разного возраста.....	С. 61
32	Таблица 14 – Особенности рентгенологической динамики туберкулёза у детей разного пола.....	С. 62
33	Таблица 15 – Содержание ПТАТ и уровень ПИЦП у больных туберкулезом детей.....	С. 63
34	Таблица 16 – Динамика среднего количества лейкоцитов у детей разного возраста и срока от начала лечения.....	С. 66
35	Таблица 17 – Динамика среднего количества лимфоцитов у детей разного возраста и срока от начала лечения.....	С. 66
36	Таблица 18 – Характеристика соматотипа у здоровых и инфицированных МБТ детей.....	С. 79
37	Таблица 19 – Характеристика соматотипа у здоровых и больных туберкулёзом детей.....	С. 80
38	Таблица 20 – Характеристика соматотипа у инфицированных МБТ и больных туберкулёзом детей.....	С. 80
39	Таблица 21 – Наличие и размер рубца БЦЖ в зависимости от соматотипа у больных туберкулёзом детей.....	С. 81
40	Таблица 22 – Наличие и размер рубца БЦЖ в зависимости от соматотипа у инфицированных детей.....	С. 82
41	Таблица 23 – Наличие и размер рубца БЦЖ в зависимости от соматотипа у здоровых детей.....	С. 82
42	Таблица 24 – Рентгенологическая динамика у больных детей с разными конституциональными типами.....	С. 83
43	Таблица 25 – –336A/G полиморфизм промотора гена DC-SIGN.....	С. 85
44	Таблица 26 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCP-1.....	С. 85
45	Таблица 27 – +874A/T полиморфизм гена INF γ	С. 85

46	Таблица 28 – –336A/G полиморфизм промотора гена DC-SIGN в зависимости от наличия или отсутствия контакта с больным туберкулёзом.....	С. 86
47	Таблица 29 – +874A/T полиморфизм гена INF γ в зависимости от наличия или отсутствия контакта с больным туберкулёзом.....	С. 87
48	Таблица 30 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCP-1 в зависимости от наличия или отсутствия контакта с больным туберкулёзом.....	С. 88
49	Таблица 31 – –336A/G полиморфизм промотора гена DC-SIGN в зависимости от размера рубца БЦЖ.....	С. 90
50	Таблица 32 – +874A/T полиморфизм гена INF γ в зависимости от размера рубца БЦЖ.....	С. 91
51	Таблица 33 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCP-1 в зависимости от размера рубца БЦЖ.....	С. 92
52	Таблица 34 – –336A/G полиморфизм промотора гена DC-SIGN у больных туберкулёзом детей в зависимости от клинического течения процесса.....	С. 93
53	Таблица 35 – +874A/T полиморфизм гена INF γ у больных туберкулёзом детей в зависимости от клинического течения процесса.....	С. 95
54	Таблица 36 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCP-1 у больных туберкулёзом детей в зависимости от клинического течения процесса.....	С. 96
55	Таблица 37 – 336A/G полиморфизм промотора гена DC-SIGN у больных туберкулёзом детей с различной длительностью интенсивной фазы.....	С. 97
56	Таблица 38 – +874A/T полиморфизм гена INF γ у больных туберкулёзом детей с различной длительностью интенсивной фазы...	С. 97
57	Таблица 39 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCP-1 у больных туберкулёзом детей с различной длительностью	

	интенсивной фазы.....	C. 98
58	Таблица 40 – –336A/G полиморфизм промотора гена DC-SIGN у больных туберкулёзом детей в зависимости от содержания лимфоцитов за рассматриваемые периоды лечения.....	C. 100
59	Таблица 41 – –336A/G полиморфизм промотора гена DC-SIGN у больных туберкулёзом детей в зависимости от содержания моноцитов за рассматриваемые периоды лечения.....	C. 100
60	Таблица 42 – –336A/G полиморфизм промотора гена DC-SIGN у больных туберкулёзом детей в зависимости от показателя СОЭ за рассматриваемые периоды лечения.....	C. 101
61	Таблица 43 – +874A/T полиморфизм гена INF γ у больных туберкулёзом детей в зависимости от содержания лимфоцитов за рассматриваемые периоды лечения.....	C. 102
62	Таблица 44 – +874A/T полиморфизм гена INF γ у больных туберкулёзом детей в зависимости от содержания моноцитов за рассматриваемые периоды лечения.....	C. 103
63	Таблица 45 – +874A/T полиморфизм гена INF γ у больных туберкулёзом детей в зависимости от показателя СОЭ за рассматриваемые периоды лечения.....	C. 103
64	Таблица 46 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCP-1 у больных туберкулёзом детей в зависимости от содержания лимфоцитов за рассматриваемые периоды лечения.....	C. 104
65	Таблица 47 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCP-1 у больных туберкулёзом детей в зависимости от содержания моноцитов за рассматриваемые периоды лечения.....	C. 105
66	Таблица 48 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCP-1 у больных туберкулёзом детей в зависимости от показателя СОЭ за рассматриваемые периоды лечения.....	C. 105
67	Таблица 49 – –336A/G полиморфизм промотора гена DC-SIGN у детей с разными конституциональными типами.....	C. 110

- 68 Таблица 50 – +874A/T полиморфизм гена INF γ у детей с разными конституциональными типами..... С. 111
- 69 Таблица 51 – –2518A/G полиморфизм промотора гена MCP-1 у детей с разными конституциональными типами..... С. 112

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

АНКЕТА № 1

1. ФИО: _____
2. Дата рождения: _____
3. Возраст на момент исследования: _____
4. Пол: _____
5. Место жительства: _____
6. Диагноз: _____
7. Сопутствующая патология: _____
8. БЦЖ (V, RV; размер рубцов): _____
9. Пр.М 2ТЕ: _____
10. Контакт с больным туберкулёзом (кем приходится ребёнку, количество взрослых больных в очаге, длительность контакта) _____
11. Соматотип ребёнка: _____
12. ОАК: _____
13. ОАМ: _____
14. Результаты генетических методов исследования: _____

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

АНКЕТА № 2

1. ФИО: _____
2. Дата рождения: _____
3. Возраст на момент исследования: _____
4. Пол: _____
5. Место жительства: _____
6. Диагноз (дата установки ЦВКК): _____
7. Сопутствующая патология: _____
8. БЦЖ (V,RV; размер рубцов): _____
9. Пр.М 2ТЕ: _____
10. Контакт с больным туберкулёзом (кем приходится ребёнку, количество взрослых больных в очаге, длительность контакта): _____
11. Соматотип ребёнка: _____
12. ОАК (при взятии на учёт, в периоде химиопрофилактического лечения, при снятии): _____
13. Изменения в ОАМ: _____
14. Результаты рентгенологических методов исследования: _____
15. Проведение химиопрофилактического лечения (условия проведения): _____
16. Изменение туберкулиновой чувствительности (после химиопрофилактики): _____
17. Результаты генетических методов исследования: _____

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

АНКЕТА №3

1. ФИО: _____
2. Дата рождения: _____
3. Возраст на момент исследования: _____
4. Пол: _____
5. Место жительства: _____
6. Диагноз (дата установки ЦВКК): _____
7. Сопутствующая патология: _____
8. БЦЖ (V,RV; размер рубцов): _____
9. Пр.М 2ТЕ: _____
10. Контакт с больным туберкулёзом (кем приходится ребёнку, количество взрослых больных в очаге, длительность контакта): _____

11. Соматотип ребёнка: _____
12. Вес при поступлении, дефицит веса на момент поступления в стационар в %, динамика веса за период наблюдения: _____
13. ОАК (при поступлении, в периоде лечения, при выписке):

	Нб	эр.	СОЭ	L.	п/я н;	с/я н;	э;	м;	л;
При поступлении									
Через 4 мес. от начала лечения									
При выписке									

14. Изменения в ОАМ: _____
15. Биохимические показатели: _____
16. Рентгенологические методы исследования (динамика): _____
17. Проведение химиопрофилактического лечения (условия проведения): _____
18. Микробиологическое исследование: _____
19. Результаты генетических методов исследования: _____
20. Длительность лечения и исход госпитализации: _____
21. Побочное действие препаратов: _____

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(справочное)

**ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОГРАММЫ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ – ЖИТЕЛЕЙ
ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ РАЗНОГО ВОЗРАСТА**

Показатель	Возраст			
	1–3 года	4–7 лет	8–11 лет	12–15 лет
Уровень Hb, г/л	118–119	120–126	126–128	128–140
Число эритроцитов, $10^{12}/л$	4,0–4,6	4,0–4,2	4,0–4,2	4,2–4,5
Среднее число лейкоцитов, $10^9/л$	8,0–10,5	7,0–9,5	5,0–9,0	4,0–9,0
Абсолютное число лимфоцитов, $10^9/л$	3,0– ,0	2,5–6,0	2,0–4,5	1,5–4,5
Абсолютное число моноцитов, $10^9/л$	0,075–0,84	0,06–0,75	0,055–0,6	0,055–0,6

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

(справочное)

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИНТЕНСИВНОЙ ФАЗЫ ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА*

Возрастная группа		Длительность интенсивной фазы лечения			Всего
		60 доз	90 доз	120 доз	
1–3 года	n	5	4	3	12
	%	41,5	33,5	25,0	100,0
4–7 лет	n	5	17	17	39
	%	12,8	43,6	43,6	100,0
8–11 лет	n	7	16	11	34
	%	23,0	47,0	30,0	100,0
12–15 лет	n	2	5	8	15
	%	15,0	33,0	52,0	100,0
Всего		19	42	39	100
* – $p > 0,05$.					

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

(справочное)

**СРЕДНИЕ РАЗМЕРЫ ОБХВАТА ЗАПЯСТИЙ И ЛОДЫЖЕК У ДЕТЕЙ
РАЗНОГО ВОЗРАСТА**

Возраст (г.г.)	Обхват запястий (см)		Обхват лодыжек (см)	
	девочки	мальчики	девочки	мальчики
2 г. 1 мес. – 3 г.	11,1–13,1	11,2–12,9	14,7–17,4	15,1– 6,8
3 г. 1 мес. – 4 г.	11,4–13,1	12,0–13,6	15,0–17,4	15,4–17,3
4 г. 1 мес. – 5 лет	11,7–13,4	12,2–13,9	15,0–17,8	15,4–17,7
5 л. 1 мес. – 6 лет	12,0–13,6	12,2–13,9	15,9–17,8	15,5–17,9
6 л. 1 мес. – 7 лет	12,1–13,9	12,2–13,9	16,1–19,0	16,1–18,3
7 л. 1 мес. – 8 лет	12,4–13,9		17,4–19,7	
8 л. 1 мес. – 9 лет	12,5–13,9		17,7–19,7	
9 л. 1 мес. – 10 лет	12,9–14,5		18,2–19,9	

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

(справочное)

СОМАТОСКОПИЧЕСКИЙ МЕТОД

	1 балл	2 балла	3 балла
Кость	тонкий, грацильный костяк с тонкими эпифизами	средний по массивности костяк со средними и крупными эпифизами	крепкий, массивный костяк с очень широкими костями и мощными эпифизами
Мышцы	слабое развитие, дряблость, слабый тонус	умеренное развитие, виден рельеф основных групп, хороший тонус мышц	обильная мускулатура, хороший рельеф, сильный тонус
Жир	чётко виден рельеф костей плечевого пояса в месте прикрепления к груди, средняя жировая складка 3–6 мм	костный рельеф виден только в области ключиц, средняя жировая складка 7–19 мм	костный рельеф сглажен, сильные жировые отложения живота, спины, средняя жировая складка более 20 мм
Форма грудной клетки	уплощенная (уменьшен переднезадний размер), эпигастральный угол острый	цилиндрическая, эпигастральный угол прямой	конусообразная, эпигастральный угол тупой
Форма конечностей (оцениваются стоя, носки врозь)	ноги О – ;	Н – ;	Х – образные;
Живот	впалый	прямой	выпуклый